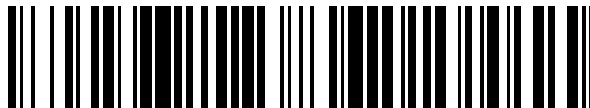


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 669**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/14** (2006.01) **C07C 243/24** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 417/06** (2006.01)  
**C07D 403/06** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**A61K 31/4178** (2006.01)  
**A61P 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04810778 .3**  
 96 Fecha de presentación: **10.11.2004**  
 97 Número de publicación de la solicitud: **1697348**  
 97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.09.2006**

54 Título: **Compuestos inhibidores de proteasa de VIH**

30 Prioridad:  
**11.12.2003 US 733227**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.04.2012**

73 Titular/es:  
**ABBOTT LABORATORIES**  
Dept. 377, Bldg AP6A-1 100 Abbott Park Road  
Abbott Park, IL 60064-6008, US

72 Inventor/es:  
**RANDOLPH, John, T.;**  
**CHEN, Hui-Ju;**  
**DEGOEY, David, A.;**  
**FLENTGE, Charles, A.;**  
**FLOSI, William, J.;**  
**GRAMPOVNIK, David, J.;**  
**HUANG, Peggy, P.;**  
**HUTCHINSON, Douglas, K.;**  
**KEMPF, Dale, J.;**  
**KLEIN, Larry, L. y**  
**YEUNG, Ming, C.**

74 Agente/Representante:  
**Ungría López, Javier**

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

ES 2 378 669 T3

## DESCRIPCIÓN

Compuestos inhibidores de proteasa de VIH

5 **Campo técnico**

La presente se refiere a nuevos compuestos y una composición y un método para inhibir la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), una composición y método para inhibir o tratar una infección por VIH, procesos para preparar los compuestos e intermedios sintéticos empleados en los procesos.

10

**Antecedentes de la invención**

El genoma del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) codifica una proteasa que es responsable del procesamiento proteolítico de uno o más precursores de poliproteína tales como los productos génicos de pol y gag. La proteasa de VIH procesa el precursor de gag a proteínas principales y también procesa el precursor de pol a transcriptasa inversa y proteasa.

15

20

El procesamiento correcto de las poliproteínas precursoras por proteasas de VIH es necesario para el ensamblaje de viriones infecciosos. Por lo tanto, la inhibición de proteasa de VIH proporciona una diana útil para el desarrollo de agentes terapéuticos para el tratamiento de infección por VIH.

25

En años recientes, los inhibidores de proteasa de VIH se han convertido en una clase importante de agentes terapéuticos para inhibición y tratamiento de infecciones por VIH en seres humanos. Los inhibidores de proteasa de VIH son especialmente eficaces cuando se administran en combinación con otras clases de agentes terapéuticos de VIH, especialmente inhibidores de transcriptasa inversa de VIH, en "cócteles" de agentes terapéuticos de VIH.

30

En la actualidad, los inhibidores de proteasa de VIH saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir/ritonavir, fosamprenavir y atazanavir se han aprobado en los Estados Unidos para tratamiento de infección por VIH. Existe una necesidad continua de inhibidores de proteasa de VIH mejorados que sean muy potentes, que tengan efectos secundarios reducidos y que sean eficaces contra cepas resistentes de VIH.

35

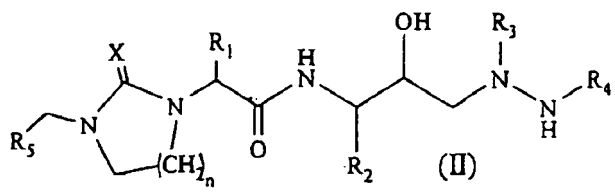
El documento WO 97/19055 analiza derivados de azahexano adecuados para inhibir proteasas de aspartato retrovirales. El documento WO 98/034476 analiza derivados de anilino péptido adecuados para inhibir proteasa de VIH.

Resumen de la invención

40

La presente invención proporciona un compuesto, un estereoisómero del compuesto, un éster del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, un estereoisómero, o un éster, o una combinación de los mismos en el que:

el compuesto corresponde en estructura a la fórmula (II):



45

X es 0;

R<sub>1</sub> es alquilo

R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilalquilo;

50

R<sub>3</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, -alquilSR<sub>a</sub>, -alquilSOR<sub>a</sub>, -alquilSO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -alquilNR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -alquilC(=O)OR<sub>a</sub>, -alquilN(R<sub>b</sub>)C(=O)OR<sub>a</sub>, -alquilN(R<sub>b</sub>)C(=O)R<sub>a</sub>, -alquilN(R<sub>b</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub> y -alquilN(R<sub>b</sub>)SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en la que:

55

el resto cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo del resto cicloalquilalquilo, cicloalquenilo del resto cicloalquenilalquilo, heterociclo del resto heterocicloalquilo, heteroarilo de heteroarilalquilo, y el resto arilo del arilalquilo están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, nitro, ciano, formilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, -SH, -S(alquilo), -S(haloalquilo), -SO<sub>2</sub>(alquilo), -SO<sub>2</sub>(haloalquilo), -NH<sub>2</sub>, -N(H)(alquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)alquilo, -N(alquil)C(=O)alquilo, -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)(alquilo), -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -C(=O)alquilo, haloalquilo,

hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, formilalquilo, nitroalquilo, -alquilSH, -alquilS(alquilo), -alquilSO<sub>2</sub>(alquilo), -alquilNH<sub>2</sub>, -alquilN(H)(alquil), -alquilN(alquilo)<sub>2</sub>, -alquilN(H)C(=O)alquilo, -alquilN(alquil)C(=O)alquilo, -alquilC(=O)OH, -alquilC(=O)O(alquilo), -alquilC(=O)NH<sub>2</sub>, -alquilC(=O)N(H)(alquilo), -alquilC(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -alquilC(=O)alquilo y R<sub>3a</sub>;

- 5 R<sub>3a</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclo, ariloxi, heteroariloxi y heterociclooxi, en el que

10 cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, nitro, ciano, formilo, alquilo, alqueno, alquino, hidroxilo, alcoxi, -SH, -S(alquilo), -SO<sub>2</sub>(alquilo), -NH<sub>2</sub>, -N(H)(alquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)alquilo, -N(alquil)C(=O)alquilo, -C(=O)OH, -C(O)O(alquilo), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)N(H)(alquilo), -C(O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -C(=O)alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, formilalquilo, nitroalquilo, -alquilSH, -alquilS(alquilo), -alquilSO<sub>2</sub>(alquilo), -alquilNH<sub>2</sub>, -alquilN(H)(alquilo), -alquilN(alquilo)<sub>2</sub>, -alquilN(H)C(=O)alquilo, -alquilN(alquil)C(=O)alquilo, -alquilC(=O)OH, -alquilC(=O)O(alquilo), -alquilC(=O)NH<sub>2</sub>, -alquilC(=O)N(H)(alquilo), -alquilC(=O)N(alquilo)<sub>2</sub> y -alquilC(=O)alquilo;

15 R<sub>4</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en:

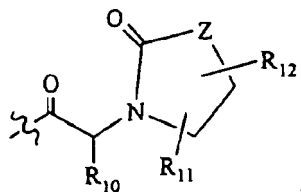
a) -C(O)CH(R<sub>8</sub>)NHC(O)R<sub>9</sub>,

b) -C(O)R<sub>9</sub>,

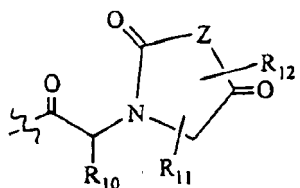
20 c) -C(O)CH<sub>2</sub>-O-arilo, sustituido con 0,1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, ciano, nitro, formilo, oxo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, nitroalquilo, -NH<sub>2</sub>, -N(H)alquilo, -N(alquilo)<sub>2</sub>, -C(=O)alquilo, -C(=O)OH, -C(=O)Oalquilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)(alquilo) y -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>,

25 d) -C(O)CH<sub>2</sub>-O-heteroarilo, sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, ciano, nitro, formilo, oxo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, nitroalquilo, -NH<sub>2</sub>, -N(H)alquilo, -N(alquilo)<sub>2</sub>, -C(=O)alquilo, -C(=O)OH, -C(=O)Oalquilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)(alquilo) y -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>,

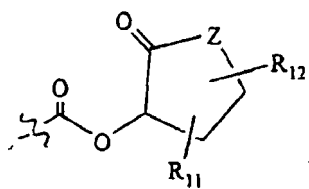
e)



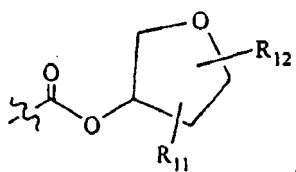
30 f)



g)

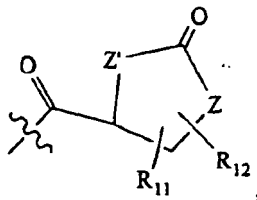


h)

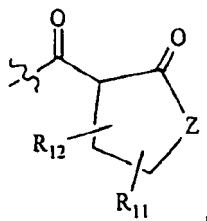


35

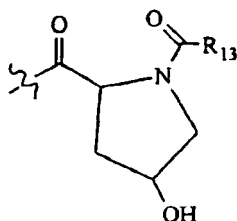
i)



j)



5 k)



y

l)  $-SO_2R_{14}$ ;

10  $R_5$  se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, en el que:

cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, halo, nitro, oxo,  $-OR_a$ ,  $-OC(=O)R_a$ ,  $-SR_a$ ,  $-SOR_a$ ,  $-SO_2R_a$ ,  $-SO_2NR_3$ ,  $-SO_2OR_3$ ,  $-NR_3R_b$ ,  $-N(R_b)NR_3R_b$ ,  $-N(R_b)C(=O)R_3$ ,  $-N(R_b)SO_2R_3$ ,  $-N(R_3)C(-O)OR_3$ ,  $-N(R_b)C(=O)NR_3R_b$ ,  $-N(R_b)SO_2NR_aR_b$ ,  $-C(=O)R_a$ ,  $-C(=O)NR_aR_b$ ,  $-C(=O)OR_a$ , azidoalquilo, haloalquilo, nitroalquilo, cianoalquilo,  $-alquilOR_a$ ,  $-alquilOC(=O)R_a$ ,  $-alquilSR_3$ ,  $-alquilSOR_3$ ,  $-alquilSO_2R_3$ ,  $-alquilSO_2NR_3$ ,  $-alquilSO_2OR_3$ ,  $-alquilNR_3R_b$ ,  $-C(H)=N(OR_3)$ ,  $-C(alquilo)=N(OR_3)$ ,  $-C(H)=NNR_3R_b$ ,  $-C(alquilo)=NNR_3R_b$ ,  $-C(H)=(NOR_3)NR_3R_b$ ,  $-C(alquilo)=(NOR_3)NR_3R_b$ ,  $-alquilN(R_b)NR_aR_b$ ,  $-alquilN(R_b)C(=O)R_a$ ,  $-alquilN(R_b)C(=O)OR_a$ ,  $-alquilN(R_b)C(=O)NR_aR_b$ ,  $-alquilN(R_b)SO_2NR_3R_b$ ,  $-alquilN(R_b)SO_2R_3$ ,  $-alquilC(=O)R_3$ ,  $-alquilC(=O)OR_3$ ,  $-alquilC(=O)NR_aR_b$  y  $R_{5a}$ ;

20  $R_{5a}$  se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, en el que:

cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en ciano, halo, nitro, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi,  $-NH_2$ ,  $-N(H)(alquilo)$ ,  $-N(alquilo)_2$ ,  $-SH$ ,  $-S(alquilo)$ ,  $-SO_2(alquilo)$ ,  $-N(H)C(=O)alquilo$ ,  $-N(alquilo)C(=O)alquilo$ ,  $-N(H)C(=O)NH_2$ ,  $-N(H)C(=O)N(H)(alquilo)$ ,  $-N(H)C(=O)N(alquilo)_2$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)Oalquilo$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)N(H)(alquilo)$ ,  $-C(=O)N(alquilo)_2$ , cianoalquilo, formilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo,  $-alquilNH_2$ ,  $-alquilN(H)(alquilo)$ ,  $-alquilN(alquilo)_2$ ,  $-alquilN(H)C(=O)alquilo$ ,  $-alquilN(alquilo)C(=O)alquilo$ ,  $-alquilN(H)C(=O)NH_2$ ,  $-alquilN(H)C(=O)N(H)(alquilo)$ ,  $-alquilN(H)C(=O)N(alquilo)_2$ ,  $-alquilC(=O)OH$ ,  $-alquilC(=O)Oalquilo$ ,  $-alquilC(=O)NH_2$ ,  $-alquilC(=O)N(H)(alquilo)$  y  $-alquilC(=O)N(alquilo)_2$ ;

$R_8$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo y arilalquilo, en el que:

35 cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano, formilo, nitro, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi,  $-NH_2$ ,  $-N(H)alquilo$ ,  $-N(alquilo)_2$ ,  $-C(=O)alquilo$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)Oalquilo$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)N(H)(alquilo)$ ,  $-C(=O)N(alquilo)_2$ ,  $-C(=O)alquilo$ , hidroxialquilo, alcoxialquilo,  $-alquilNH_2$ ,  $-alquilN(H)alquilo$ ,  $-alquilN(alquilo)_2$ ,  $-alquilC(=O)OH$ ,  $-alquilC(=O)Oalquilo$ ,  $-alquilC(=O)NH_2$ ,  $-alquilC(=O)N(H)(alquilo)$  y  $-alquilC(=O)N(alquilo)_2$ ;

40

R<sub>9</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heterociclo, heteroarilo y OR<sub>9a</sub>, en el que:

5 cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, halo, ciano, nitro, formilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, -NH<sub>2</sub>, -N(H)alquilo, -N(alquilo)<sub>2</sub>, -C(=O)alquilo, -C(=O)OH, -C(=O)Oalquilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)(alquilo) y -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>;

10 R<sub>9a</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicloalquilo, en el que:

15 cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, halo, ciano, nitro, formilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, -NH<sub>2</sub>, -N(H)alquilo, -N(alquilo)<sub>2</sub>, -C(=O)alquilo, -C(=O)OH, -C(=O)Oalquilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)(alquilo) y -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>;

R<sub>10</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo y heteroarilalquilo, en el que:

20 cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano, nitro, formilo, alquilo, alquenilo, hidroxilo, alcoxi, -SR<sub>a</sub>, -SOR<sub>a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -C(=O)R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -N(R<sub>b</sub>)C(=O)R<sub>11</sub>, -N(R<sub>b</sub>)C(=O)OR<sub>a</sub>, -N(R<sub>b</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -N(R<sub>b</sub>)SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -N(R<sub>b</sub>)C(=NH)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -N(R<sub>b</sub>)C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> y -C(=O)OR<sub>a</sub>;

25 R<sub>11</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

R<sub>12</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

R<sub>13</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo y haloalquilo;

R<sub>14</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, en el que:

30 cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano, nitro, formilo, alquilo, alquenilo, hidroxilo, alcoxi, haloalquilo, -NH<sub>2</sub>, -N(H)alquilo, -N(alquilo)<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)Oalquilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)(alquilo) y -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>;

35 Z se selecciona entre el grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O- y -S-;

Z' se selecciona entre el grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O- y -S-;

R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> en cada caso se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo; cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que:

40 cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, formilo, nitro, halo, oxo, hidroxilo, alcoxi, -NH<sub>2</sub>, -N(H)(alquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, -SH, -S(alquilo), -SO<sub>2</sub>(alquilo), -N(H)C(=O)alquilo, -N(alquilo)C(=O)alquilo, -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)N(H)(alquilo), -N(H)C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)Oalquilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)(alquilo), -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -C(=O)alquilo, cianoalquilo, formilalquilo, nitroalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, -alquilNH<sub>2</sub>, -alquilN(H)(alquilo), -alquilN(alquilo)<sub>2</sub>, -alquilN(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -alquilN(H)C(=O)N(H)(alquilo), -alquilN(H)C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -alquilC(=O)OH, -alquilC(=O)Oalquilo, -alquilC(=O)NH<sub>2</sub>, -alquilC(=O)N(H)(alquilo), -alquilC(=O)N(alquilo)<sub>2</sub> y -alquilC(=O)alquilo; y n es 1.

50 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la presente invención, o una forma salina farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, éster, sal de un éster, o una combinación de los mismos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la presente invención, o una forma de sal, estereoisómero, éster, sal de un éster, o combinación de los mismos, farmacéuticamente aceptable y uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis agentes seleccionados del grupo que consiste en un segundo inhibidor de proteasa de VIH, un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH, un inhibidor de entrada/fusión de VIH, un inhibidor de integrasa de VIH y un inhibidor de gemación/modulación de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la presente invención, o una forma de sal, estereoisómero, éster, sal de un éster, o combinación de los mismos, farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65

La presente invención proporciona además el uso de uno o más compuestos, esteroisómeros, éster y/o sales de la presente invención para preparar un medicamento para inhibir la replicación de un virus de VIH poniendo en contacto dicho virus con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la presente invención, o una forma de sal, esteroisómero, éster, sal de un éster o combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona adicionalmente uso de una composición farmacéutica de la presente invención para preparar un medicamento para inhibir la replicación de un virus de VIH poniendo en contacto dicho virus con la composición farmacéutica de la presente invención.

La presente invención proporciona además el uso de uno o más compuestos, esteroisómeros, ésteres y/o sales de la presente invención para preparar un medicamento para inhibir una proteasa de VIH poniendo en contacto dicha proteasa de VIH con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la presente invención, o una forma de sal, esteroisómero, éster, sal de un éster, o combinación de los mismos, farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además el uso de una composición farmacéutica de la presente invención para preparar un medicamento para inhibir una proteasa de VIH poniendo en contacto dicha proteasa de VIH con la composición farmacéutica de la presente invención.

La presente invención también proporciona el uso de uno o más compuestos, esteroisómeros, ésteres y/o sales de la presente invención para preparar un medicamento para tratar o prevenir una infección por VIH administrando a un paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de la presente invención o una forma de sal, esteroisómero, éster, sal de un éster, o combinación de los mismos, farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona uso de una composición farmacéutica de la presente invención para preparar un medicamento para tratar o prevenir una infección por VIH administrando a un paciente que necesite dicho tratamiento la composición farmacéutica de la presente invención.

### Descripción detallada de la invención

Como se usa en la presente memoria descriptiva los siguientes términos tienen los significados indicados:

Como se usa en este documento, las formas singulares "un", "una" y "la/el" pueden incluir referencias plurales, a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

La expresión "grupo de ácido carboxílico activado", como se usa en este documento, se refiere a haluros de ácido, tales como cloruros de ácidos y también se refiere a derivados de éster activados que incluye, pero sin limitación, anhídridos derivados de ácido fórmico y ácido acético, anhídridos obtenidos a partir de haluros de alcocarbonilo, tales como cloruro de isobutiloxicarbonilo y similares, anhídridos obtenidos a partir de la reacción del ácido carboxílico con N,N'-carbonildiimidazol y similares, ésteres derivados de N-hidroxisuccinimida, ésteres derivados de N-hidroxi-ftalimida, ésteres derivados de N-hidroxibenzotriazol, ésteres derivados de N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida, ésteres derivados de 2,4,5-triclorofenol, ésteres derivados de p-nitrofenol, ésteres derivados de fenol, ésteres derivados de pentaclorofenol, ésteres derivados de 8-hidroxiquinolina y similares.

El término "alcanoilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en este documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos representativos de alcanoílo incluyen, pero sin limitación, metilcarbonilo, etilcarbonilo y terc-butilcarbonilo.

El término "alquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo obtenido a partir de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, butilo, metilo, 1-metilpropilo, 1-metilbutilo, isopropil (1-metiletilo), 2-metilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 3-metilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, terc-butilo e isopropil(1-metiletilo).

El término "alquilamino", como se usa en este documento, se refiere a -N(H)(alquilo).

El término "alquilaminocarbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilamino, como se define en este documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo. Un ejemplo representativo de alquilaminocarbonilo incluye, pero sin limitación, acetilamino.

El término "alquenoilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquenoilo incluyen, pero sin limitación, alilo, propenilo, 3-metil-2-butenilo y 3,7-dimetil-6-octenilo.

El término "alquino", como se usa en este documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de grupos alqueno incluyen, pero sin limitación, etino, 2-metil-3-butino, 3-pentino y 2-octino.

5 El término "alcoxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en este documento, unido al resto molecular de partida a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, terc-butoxi, metoxi e isopropoxi.

10 El término "alcoxialquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo alcoxi. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero sin limitación, metoximetilo y 1-metoxietilo.

El término "alcoxicarbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos representativos de grupos alcoxicarbonilo incluyen, pero sin limitación, terc-butoxicarbonilo, etoxicarbonilo y metoxicarbonilo.

15 El término "amino", como se usa en este documento, se refiere a  $-NH_2$ .

El término "aminoalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo amino unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo como se define en este documento.

20 El término "arilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo fenilo, o sistemas de anillos hidrocarburo bicíclico o tricíclico condensados en los que uno o más de los anillos es un grupo fenilo. Los sistemas de anillos bicíclicos condensados tienen un grupo fenilo condensado a un grupo cicloalqueno monocíclico, como se define en este documento, un grupo cicloalquilo monocíclico, como se define en este documento, otro grupo fenilo. Los sistemas de anillos tricíclicos condensados se ilustran por un sistema de anillos bicíclico condensado que está condensado a un grupo cicloalqueno monocíclico, como se define en este documento, un grupo cicloalquilo monocíclico, como se define en este documento, u otro grupo fenilo. Los ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, antraceno, azuleno, fluoreno, indano, indeno, nafto, fenilo y tetrahidro-nafto. El grupo arilo de la presente invención puede conectarse al resto molecular de partida a través de cualquier átomo de carbono sustituible del grupo. Los grupos arilo de los compuestos de la presente invención pueden estar sustituidos o sin sustituir.

35 El término "arilalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero sin limitación, fenilmetilo, feniletilo y naftilmetilo.

40 El término "ariloxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilo, como se define en este documento, unido al resto molecular de partida a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de ariloxi incluyen, pero sin limitación, fenoxi, naftiloxi, 3-bromofenoxi, 4-clorofenoxi, 4-metilfenoxi, 3,5-dimetoxifenoxi, 4-metoxifenoxi y 4-metilfenoxi.

El término "carbonilo", como se usa en este documento, se refiere a  $-C(=O)$ .

45 El término "ciano", como se usa en este documento, se refiere a  $-CN$ .

El término "cianoalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo ciano unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo.

50 El término "cicloalqueno", como se usa en este documento, se refiere a un sistema de anillos no aromático, parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico o tricíclico, que tiene de tres a catorce átomos de carbono y cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalqueno incluyen, pero sin limitación, ciclohexeno, octahidronaftaleno y norbornileno. Los grupos cicloalqueno de los compuestos de la presente invención pueden estar sustituidos o sin sustituir.

55 El término "cicloalquenalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo cicloalqueno unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo como se define en este documento.

60 El término "cicloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un sistema de anillos hidrocarburo saturado, monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de tres a catorce átomos de carbono y cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[3,1,1]heptilo, 6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptilo y adamantilo. Los grupos cicloalquilo de los compuestos de la presente invención pueden estar sustituidos o sin sustituir.

65 El término "cicloalquilalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo como se define en este documento.

El término "dialquilamino", como se usa en este documento, se refiere a  $-NR^{90}R^{91}$ , en el que  $R^{90}$  y  $R^{91}$  son alquilos.

El término "dialquilaminocarbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo dialquilamino como se define en este documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo.

5 El término "formilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo  $-C(O)H$ .

El término "formilalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo formilo unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo.

10 Las expresiones "halo" y "halógeno", como se usan en este documento, se refieren a F, Cl, Br e I.

El término "haloalqueno", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alqueno, como se define en este documento, sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno.

15 El término "haloalcoxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular de partida a través de un átomo de oxígeno.

20 El término "haloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno.

El término "haloalquino", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alqueno, como se define en este documento, sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno.

25 El término "heteroarilo", como se usa en este documento, se refiere a un anillo de cinco o seis miembros en el que al menos un átomo se selecciona entre los grupos que consisten en N, O y S, y los átomos restantes son carbono. El término "heteroarilo" también incluye sistemas bicíclicos en los que un anillo heteroarilo está condensado a un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo monocíclico, como se define en este documento, un grupo heterociclo, como se define en este documento, o un grupo heteroarilo adicional. El término "heteroarilo" también incluye sistemas tricíclicos en los que un sistema bicíclico está condensado a un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo monocíclico, como se define en este documento, un grupo heterociclo, como se define en este documento, o un grupo heteroarilo adicional. Los grupos heteroarilo están conectados al resto molecular de partida a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible en los grupos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzoxadiazolilo, dibenzofuranilo, dihidrobenzotiazolilo, furanilo (furilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tienopiridinilo, tienilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridoimidazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahidropirano y triazinilo. Los grupos heteroarilo de la presente invención pueden estar sustituidos o sin sustituir. Además, los heteroátomos de nitrógeno pueden cuaternizarse u oxidarse opcionalmente para dar el N-óxido. Además, los anillos que contienen nitrógeno pueden estar opcionalmente N-protegidos.

40 El término "heteroariloxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo heteroarilo, como se define en este documento, unido al resto molecular de partida a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de heteroariloxi incluyen, pero sin limitación, piridin-3-iloxi y quinolin-3-iloxi.

45 El término "heteroarilalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilalquilo incluyen, pero sin limitación, tiazolilmetilo, tienilmetilo, furilmetilo, imidazolilmetilo y piridilmetilo.

50 El término "heterociclo", como se usa en este documento, se refiere un sistema de anillos cíclico, no aromático, saturado o parcialmente saturado de tres, cuatro, cinco o seis miembros que contiene al menos un átomo seleccionado entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. El término "heterociclo" también incluye sistemas bicíclicos, en los que un anillo heterociclo está condensado a un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno monocíclico, como se define en este documento, un grupo cicloalquilo monocíclico, como se define en este documento, o un grupo heterociclo monocíclico adicional. El término "heterociclo" también incluye sistemas tricíclicos en los que un sistema bicíclico está condensado a un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno monocíclico, como se define en este documento, un grupo cicloalquilo monocíclico, como se define en este documento, o un grupo heterociclo monocíclico adicional. Los grupos heterociclo de la invención están conectados al resto molecular de partida a través de cualquier átomo de carbono o de nitrógeno sustituible en el grupo. Los ejemplos representativos de grupos heterociclo incluyen, pero sin limitación, benzoxazinilo, dihidroindolilo, dihidropiridinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, hexahidrofurfuranilo, iso-indolinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirano. Los grupos heterociclo de la presente invención pueden estar sustituidos o sin sustituir. Además, los heteroátomos de nitrógeno pueden cuaternizarse u oxidarse opcionalmente para dar el N-óxido. Además, los anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno pueden estar opcionalmente N-protegidos.

65



El término "heterociclooxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo heterociclo, como se define en este documento, unido al resto molecular de partida a través de un átomo de oxígeno.

5 El término "heterocicloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo heterociclo unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo, como se define en este documento. Los ejemplos representativos de grupos heterocicloalquilo incluyen, 1,3-dioxolanilo, 1,3-benzodioxolilmetilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilmetilo y 2,3-dihidrobenzofuranilmetilo.

10 El término "hidroxi" o "hidroxilo", como se usa en este documento, se refieren a -OH.

El término "hidroxialquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con al menos un grupo hidroxi. Los ejemplos representativos de grupos hidroxialquilo incluyen, pero sin limitación, 1-metil-1-hidroxietilo y 1-hidroxietilo.

15 El término "nitro", como se usa en este documento, se refiere a -NO<sub>2</sub>.

El término "nitroalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo nitro.

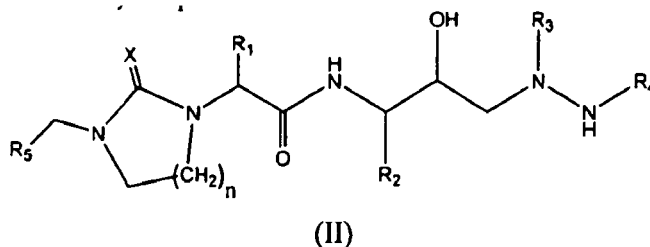
20 El término "oxo", como se usa en este documento, se refiere a =O.

El término "tioalcoxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo como se define en este documento, unido al resto molecular de partida a través de un átomo de azufre.

25 El término "tioalcoxialquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo tioalcoxi como se define en este documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo como se define en este documento.

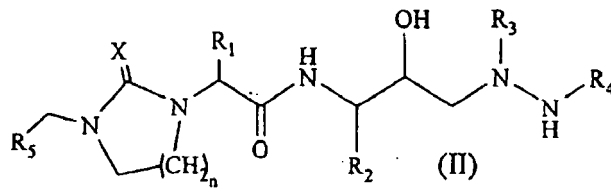
30 Se entenderá que cada uno de los términos alcanilo, alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquinilo, aminoalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, cianoalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, dialquilamino, dialquilaminocarbonilo, formilalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquino, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxi, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxi, hidroxialquilo, nitroalquilo, tioalcoxi y tioalcoxialquilo usado en este documento puede estar sustituido o sin sustituir.

35 En una primera realización, la presente invención proporciona un compuesto



, estereoisómero del compuesto, éster del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, un estereoisómero, o un éster, o una combinación de los mismos en el que:

40 el compuesto corresponde en estructura a la fórmula (II):



X es O;

R<sub>1</sub> es alquilo;

45 R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, arilalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilalquilo;

R<sub>3</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquinilo, haloalquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, -alquilSR<sub>a</sub>, -alquilSOR<sub>a</sub>, -alquilSO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -alquilNR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -alquilC(=O)OR<sub>a</sub>, -alquilN(R<sub>b</sub>)C(=O)OR<sub>a</sub>, -alquilN(R<sub>b</sub>)C(=O)R<sub>a</sub>, -alquilN(R<sub>b</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub> y

50 -alquilN(R<sub>b</sub>)SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en el que:

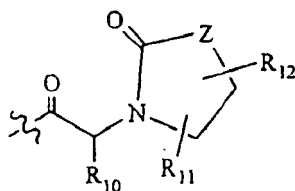
el resto cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo del resto cicloalquilalquilo, cicloalqueno del resto cicloalquenalquilo, heterociclo del resto heterocicloalquilo, heteroarilo de heteroarilalquilo, y el resto arilo del arilalquilo están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que  
 5  $\text{SO}_2(\text{alquilo})$ ,  $-\text{SO}_2(\text{haloalquilo})$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ ,  $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ , haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, formilalquilo, nitroalquilo,  $-\text{alquilSH}$ ,  $-\text{alquilS}(\text{alquilo})$ ,  $-\text{alquilSO}_2(\text{alquilo})$ ,  $-\text{alquilNH}_2$ ,  $-\text{alquilN}(\text{H})(\text{alquilo})$ ,  $-\text{alquilN}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{alquilN}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ ,  $-\text{alquilN}(\text{alquil})\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo})$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{alquilo}$  y  $\text{R}_{3a}$ ;

$\text{R}_{3a}$  se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclo, ariloxi, heteroariloxi y heterociclooxi, en el que

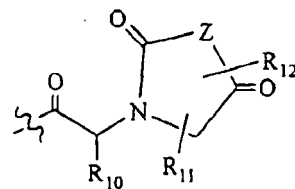
15 cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, nitro, ciano, formilo, alquilo, alqueno, alquino, hidroxilo, alcoxi,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{S}(\text{alquilo})$ ,  $-\text{SO}_2(\text{alquilo})$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ ,  $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ , haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, formilalquilo, nitroalquilo,  $-\text{alquilSH}$ ,  $-\text{alquilS}(\text{alquilo})$ ,  $-\text{alquilSO}_2(\text{alquilo})$ ,  $-\text{alquilNH}_2$ ,  $-\text{alquilN}(\text{H})(\text{alquilo})$ ,  $-\text{alquilN}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{alquilN}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ ,  $-\text{alquilN}(\text{alquil})\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo})$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{N}(\text{alquil})_2$  y  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{alquilo}$ ;

$\text{R}_4$  se selecciona entre el grupo que consiste en:

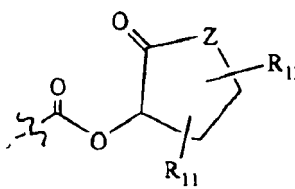
- 25 a)  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{R}_8)\text{NHC}(\text{O})\text{R}_9$ ,  
 b)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ ,  
 c)  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}$ -arilo, sustituido con 0,1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que  
 30 consiste en alquilo, alqueno, halo, ciano, nitro, formilo, oxo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, nitroalquilo,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{alquilo}$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Oalquilo}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$  y  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$ ,  
 d)  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}$ -heteroarilo, sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo  
 que consiste en alquilo, alqueno, halo, ciano, nitro, formilo, oxo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, nitroalquilo,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{alquilo}$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Oalquilo}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$  y  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$ ,  
 35 e)



f)

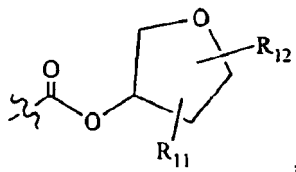


g)

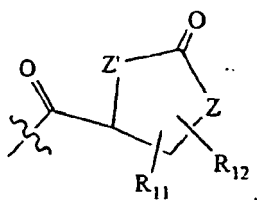


40

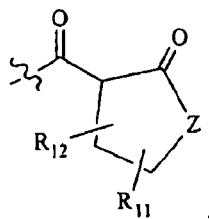
h)



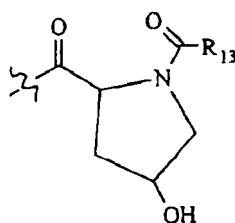
i)



5 j)



k)



10 y  
l) -SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, en el que:

15 cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, halo, nitro, oxo, -OR<sub>a</sub>, -OC(=O)R<sub>a</sub>, -SR<sub>a</sub>, -SOR<sub>a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -NR<sub>3</sub>R<sub>b</sub>, -N(R<sub>b</sub>)NR<sub>3</sub>R<sub>b</sub>, -N(R<sub>b</sub>)C(=O)R<sub>3</sub>, -N(R<sub>b</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -N(R<sub>b</sub>)C(=O)OR<sub>3</sub>, -N(R<sub>b</sub>)C(=O)NR<sub>3</sub>R<sub>b</sub>, -N(R<sub>b</sub>)SO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>b</sub>, -C(=O)R<sub>a</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -C(=O)OR<sub>a</sub>, azidoalquilo, haloalquilo, nitroalquilo, cianoalquilo, -alquilOR<sub>a</sub>, -alquilOC(=O)R<sub>a</sub>, -alquilSR<sub>3</sub>, -alquilSOR<sub>a</sub>, -alquilSO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -alquilSO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>, -alquilSO<sub>2</sub>OR<sub>a</sub>, -alquilNR<sub>3</sub>R<sub>b</sub>, -C(H)=N(OR<sub>3</sub>), -C(alquilo)=N(OR<sub>3</sub>), -C(H)=NNR<sub>3</sub>R<sub>b</sub>, -C(alquilo)=NNR<sub>3</sub>R<sub>b</sub>, -C(H)=NOR<sub>3</sub>)NR<sub>3</sub>R<sub>b</sub>, -C(alquilo)=(NOR<sub>3</sub>)NR<sub>3</sub>R<sub>b</sub>, -alquilN(R<sub>b</sub>)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -alquilN(R<sub>b</sub>)C(=O)R<sub>a</sub>, -alquilN(R<sub>b</sub>)C(=O)OR<sub>a</sub>, -alquilN(R<sub>b</sub>)C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -alquilN(R<sub>b</sub>)SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -alquilN(R<sub>b</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -alquilC(=O)R<sub>3</sub>, -alquilC(=O)OR<sub>3</sub>, -alquilC(=O)NR<sub>3</sub>R<sub>b</sub> y R<sub>53</sub>;

R<sub>5a</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, en la que:

25 cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en ciano, halo, nitro, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, -NH<sub>2</sub>, -N(H)(alquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, -SH, -S(alquilo), -SO<sub>2</sub>(alquilo), -N(H)C(=O)alquilo, -N(alquilo)C(=O)alquilo, -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)N(H)(alquilo), -N(H)C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)Oalquilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)(alquilo), -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, cianoalquilo, formilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, -alquilNH<sub>2</sub>, -alquilN(H)(alquilo), -alquilN(alquilo)<sub>2</sub>, -alquilN(H)C(=O)alquilo, -alquilN(alquilo)C(=O)alquilo, -alquilN(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -alquilN(H)C(=O)N(H)(alquilo), -alquilN(H)C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -alquilC(=O)OH, -alquilC(=O)Oalquilo, -alquilC(=O)NH<sub>2</sub>, -alquilC(=O)N(H)(alquilo) y -alquilC(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>;

R<sub>8</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo y arilalquilo, en el que:

35

5 cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano, formilo, nitro, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, hidroxilo, alcoxi,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{alquilo}$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Oalquilo}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ , hidroxialquilo, alcoxi-alquilo,  $-\text{alquilNH}_2$ ,  $-\text{alquilN}(\text{H})\text{alquilo}$ ,  $-\text{alquilN}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{Oalquilo}$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$  y  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{N}(\text{alquil})_2$ ;

$\text{R}_9$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heterociclo, heteroarilo y  $\text{OR}_{9a}$ , en el que:

10 cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, halo, ciano, nitro, formilo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{alquilo}$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Oalquilo}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$  y  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquil})_2$ ;

15  $\text{R}_{9a}$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicloalquilo, en el que:

20 cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, halo, ciano, nitro, formilo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{alquilo}$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Oalquilo}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$  y  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquil})_2$ ;

25  $\text{R}_{10}$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo y heteroarilalquilo, en el que:

30 cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano, nitro, formilo, alquilo, alquenoilo, hidroxilo, alcoxi,  $-\text{SR}_a$ ,  $-\text{SOR}_a$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $-\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $-\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ ,  $-\text{N}(\text{R}_b)\text{SO}_2\text{R}_a$ ,  $-\text{N}(\text{R}_b)\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(=\text{NH})\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$  y  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ ;

$\text{R}_{11}$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

$\text{R}_{12}$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

$\text{R}_{13}$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo y haloalquilo;

35  $\text{R}_{14}$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, en el que:

40 cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano, nitro, formilo, alquilo, alquenoilo, hidroxilo, alcoxi, haloalquilo,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{alquilo}$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Oalquilo}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$  y  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquil})_2$ ;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{O}-$  y  $-\text{S}-$ ;

Z' se selecciona entre el grupo que consiste en  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{O}-$  y  $-\text{S}-$ ;

45  $\text{R}_a$  y  $\text{R}_b$  en cada caso se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que:

50 cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinoilo, ciano, formilo, nitro, halo, oxo, hidroxilo, alcoxi,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{S}(\text{alquilo})$ ,  $-\text{SO}_2(\text{alquilo})$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ ,  $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Oalquilo}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ , cianoalquilo, formilalquilo, nitroalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo,  $-\text{alquilNH}_2$ ,  $-\text{alquilN}(\text{H})(\text{alquilo})$ ,  $-\text{alquilN}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{alquilN}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{alquilN}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$ ,  $-\text{alquilN}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{Oalquilo}$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{N}(\text{alquil})_2$  y  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{alquilo}$ ; y n es 1,

55 Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II), en la que X es O,  $\text{R}_1$  es alquilo y  $\text{R}_4$  es  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{H})(\text{R}_8)\text{NHC}(\text{O})\text{R}_9$ .

Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II), en la que X es O,  $\text{R}_1$  es alquilo,  $\text{R}_4$  es  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{H})(\text{R}_8)\text{NHC}(\text{O})\text{R}_9$  y  $\text{R}_9$  es  $-\text{OR}_{9a}$ .

60 Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II), en la que X es O,  $\text{R}_1$  es alquilo,  $\text{R}_4$  es  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{H})(\text{R}_8)\text{NHC}(\text{O})\text{R}_9$ ,  $\text{R}_8$  es alquilo y  $\text{R}_9$  es  $-\text{OR}_{9a}$ .

65 Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II), en la que X es O,  $\text{R}_1$  es alquilo,  $\text{R}_3$  es alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilo,  $\text{R}_4$  es  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{H})(\text{R}_8)\text{NHC}(\text{O})\text{R}_9$ ,  $\text{R}_8$  es alquilo y  $\text{R}_9$  es  $-\text{OR}_{9a}$ .



Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (III), en la que X es O, R<sub>1</sub> es alquilo C3, alquilo C4 o alquilo C5; R<sub>3</sub> es fenilmetilo sustituido con R<sub>3a</sub>, R<sub>4</sub> es -C(O)C(H)(R<sub>8</sub>)NHC(O)R<sub>9</sub>, R<sub>8</sub> es alquilo C3, alquilo C4 o alquilo C5, R<sub>9</sub> es -OR<sub>9a</sub>, R<sub>9a</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es fenilmetilo, R<sub>5</sub> es piridilo sustituido con un sustituyente metilo y R<sub>3a</sub> es piridilo.

5 Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II), en la que X es O, R<sub>1</sub> es alquilo C3, alquilo C4 o alquilo C5; R<sub>3</sub> es fenilmetilo sustituido con R<sub>3a</sub>, R<sub>4</sub> es -C(O)C(H)(R<sub>8</sub>)NHC(O)R<sub>9</sub>, R<sub>8</sub> es alquilo C3, alquilo C4 o alquilo C5, R<sub>9</sub> es -OR<sub>9a</sub>, R<sub>9a</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es fenilmetilo, R<sub>5</sub> es 2-piridilo sustituido con un sustituyente metilo y R<sub>3a</sub> es 2-piridilo.

10 Los compuestos ejemplares de la presente invención de fórmula (II) incluyen, pero sin limitación, los que se indican a continuación:

15 (1S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-{3-[2-(6-metil-2-piridinil)etil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-({2-((2S,3S)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

20 (1S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(3-piridinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil)amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

25 (1S,2S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo; 2-[[2(2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil)amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazinacarboxilato de terc-butilo;

(1S,2S)-1-({2-((2S,3S)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo;

(1S,2S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo;

(1S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

35 (1S,2S)-1-({2-(4-bromobencil)-2-[[2(2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil)amino)-4-fenilbutil]hidrazino}carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo;

(1S)-1-({2-bencil-2-[[2(2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(3-piridinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil)amino)-4-fenilbutil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

40 (1S)-1-({2-bencil-2-[[2(2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino)-4-fenilbutil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S,2S)-1-({2-bencil-2-[[2(2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(3-piridinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil)amino)-4-fenilbutil]hidrazino}carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo;

(1S)-1-({2-((2S,3S)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-(3-[[2-(5-metil-3-isoxazolil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)butanoil]amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino)-4-fenilbutil)-2-(4-metoxibencil)hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

50 (1S)-1-({2-((2S,3S)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-(2-oxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)butanoil]amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S)-2-(3-[[6-(hidroximetil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-({2-[[2(2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-((2-metil-1,3-tiazol-4-il)1,3-tiazol-4-il-metil)-1-imidazolidinil]pentanoil)amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-({2-((2S,3S)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

60 (1S)-1-({2-((2S,3S)-3-(((2S,3S)-2-(3-[[2-(2-etil-4-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-({2-[[2(2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(2-piridinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil)amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

65 (1S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-{3-[[4-metil-3-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

metilo;

(1S)-1-({2-((2S,3S)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(4-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-({2-((2S,3S)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoil)amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-(2-oxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-(4-metoxibencil)hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-piridazinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-(2-oxo-3-[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S)-2-{3-[[2-(isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[[2-(5-metil-3-isoxazolil)-1,3-tiazol-4-il]metil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S,2S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S)-3-metil-2-{3-[[2-metil-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo;

(1S,2S)-1-({2-((2S,3S)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[[2-metil-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo;

(1S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[[2-(2-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S)-3-metil-2-{3-[[2-metil-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2-metilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-({2-((2S,3S)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[[2-metil-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil]amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2-metilpropilcarbamato de metilo;

(1S,2S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-{3-[[2-metil-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo;

(1S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-{3-[[2-metil-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-({2-((2S,3S)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[[2-metil-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil]amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-(4-metoxibencil)hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-(4-metoxibencil)hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-[[2-[3-metil-2-(2-oxo-1-pirrolidinil)butanoil]-1-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}propil]-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanamida de metilo;

(1S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(3-piridazinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-({2-((2S,3S)-3-(((2S)-2-{3-[[6-acetil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil]amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

6-[[3-((1S,4S,5S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,7,8,11-tetraazatetradec-1-il]-2-oxo-1-imidazolidinil]metil]-2-piridinacarboxilato de metilo;

(1S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-[[2-((2S,3S)-3-metil-2-(2-oxo-1-imidazolidinil)pentanoil]-1-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}propil]-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanamida;

(1S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-(4-metoxibencil)hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-(4-metoxibencil)hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S)-2-(3-[[6-(hidroximetil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-(4-metoxibencil)hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-2-(3-[[6-(hidroximetil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-(4-metoxibencil)hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(8-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-(4-metoxibencil)hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-{3-[[2-metil-4-quinolinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-(4-metoxibencil)hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-{3-[[3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metil]-2-oxo-1-

- imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(3-piridazinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-[3-[(5-metil-2-tienil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (1S,2S)-1-[[2-bencil-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-[3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2-metilbutilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-[(2S,3S)-3-[(2S,3S)-2-[3-[(1S)-1-(acetilamino)etil]-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]-3-metilpentanoil]amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-[2-[[4S,5R)-5-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]carbonil]-1-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino]propil)-3-metil-2-[3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanamida;  
 (1S)-1-[[2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-isopentilhidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-isopentilhidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S)-2-(3-[[6-(hidroximetil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-isopentilhidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-2-(3-[[6-(hidroximetil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-isopentilhidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-3-[2-[(2,2-dimetil-5-oxotetrahidro-3-furanil)carbonil]-1-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino]-2-hidroxi)propil)-3-metil-2-[3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanamida;  
 (1S)-1-[[2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-2-[3-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilmetil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-[2-[(2S)-5-oxopirrolidinil]carbonil]-1-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino]propil)-3-metil-2-[3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanamida;  
 2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-[3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazinacarboxilato de (3S)-4,4-dimetil-2-oxotetrahidro-3-furanilo;  
 2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-[3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazinacarboxilato de (3R)-4,4-dimetil-2-oxotetrahidro-3-furanilo;  
 (1S)-1-[[2-[(2S,3S)-3-[(2S)-3,3-dimetil-2-[3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil]amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-[(3,3-dimetilbutil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-[3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazinacarboxilato de (3R)-2-oxotetrahidro-3-furanilo;  
 2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-[3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazinacarboxilato de (3S)-2-oxotetrahidro-3-furanilo;  
 (1S)-1-[[2-[(4-(dietilamino)bencil]-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-[3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-3-[2-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2-oxo-1-imidazolidinil)butanoil]-1-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino]-2-hidroxi)propil)-3-metil-2-[3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanamida;  
 (1S)-1-[[2-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-[(3,3-dimetilbutil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-[(3,3-dimetilbutil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-[(3,3-dimetilbutil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S)-2-(3-[[6-(hidroximetil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;





- (1S)-1-[(2-(3,3-dimetilbutil)-2-((2S,3S)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-((2-((2S,3S)-3-(((2S)-2-{3-[(6-terc-butil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}-3,3-dimetilbutanoil)amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 5 (1S)-1-((2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-((2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino)carbonil)-2-oxoetilcarbamato de metilo;
- 10 (1S)-1-((2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino)carbonil)-1-pirrolidincarbonato de metilo;
- (1S,2R)-2-hidroxi-1-((2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino)carbonil)propilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-ciclohexil-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino)carbonil)-2-oxoetilcarbamato de metilo;
- 15 (1S)-1-bencil-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino)carbonil)-2-oxoetilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-(ciclohexilmetil)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino)carbonil)-2-oxoetilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-((2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S)-3-metil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 20 (1S)-1-((2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de terc-butilo;
- (1S)-1-((2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 25 2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazinacarbonato de (3S)-tetrahidro-3-furanilo;
- (2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-3-((2S)-3,3-dimetil-2-(2-oxo-1-imidazolidinil)butanoil)-1-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino)-2-hidroxi-propil)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanamida;
- (2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-3-((2-((2,6-dimetilfenoxi)acetil)-1-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino)-2-hidroxi-propil)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanamida;
- 30 (2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-((2-((2-metilfenoxi)acetil)-1-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino)propil)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanamida;
- (2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-((2-(3-hidroxi-2-metilbenzoil)-1-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino)propil)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanamida;
- 35 (2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-((2-((2S,3S)-3-metil-2-(2-oxo-1-imidazolidinil)pentanoil)-1-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino)propil)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanamida;
- (2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-3-((2-((2S,3S)-2-(2,4-dioxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil)-1-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino)-2-hidroxi-propil)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanamida;
- 40 2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazinacarbonato de bencilo;
- (1S)-1-((2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de etilo;
- (2S,3S)-N-((1S,2S)-3-((2S)-2-(acetilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-1-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino)-1-bencil-2-hidroxi-propil)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanamida;
- 45 (1S,2S)-1-((2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(3-piridinil)bencil]hidrazino)carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo;
- (1S,2S)-1-((2-[[4-(1,3-benzodioxol-5-il)bencil]-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo;
- (1S,2S)-1-((2-[[4-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)bencil]-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo;
- 50 (1S,2S)-1-((2-[[4-(4-piridinil)bencil]-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(4-piridinil)bencil]hidrazino)carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-((2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 55 (1S)-1-((2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)etil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-isopentilhidrazino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-((2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-(4-metilbencil)hidrazino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-((2-(ciclohexilmetil)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 60 (1S)-1-((2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-isobutilhidrazino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-((2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-(2-feniletil)hidrazino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 65 (1S)-1-((2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-(2-tienilmetil)hidrazino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;





(1S)-1-[[2-[(2S,3S)-3-[[[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(4-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

(1S)-1-[[2-[(2S,3S)-3-[[[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(4-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil)amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-isopentilhidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo; y

5 (1S)-1-[[2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[[[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[2-(6-metil-2-piridinil)etil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil)amino]-4-fenilbutil]-2-(4-piridinilmetil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, éster, sal de un éster, o una combinación de los mismos.

10 En una segunda realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II) o una forma de sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, éster, sal de un éster, o una combinación de los mismos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 En una tercera realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II) o una forma de sal, estereoisómero, éster, sal de un éster, o combinación de los mismos, farmacéuticamente aceptable y uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis segundos inhibidores de proteasa de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II) o una forma de sal, estereoisómero, éster, sal de un éster, o combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable y uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis segundos inhibidores de proteasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en ritonavir, lopinavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 En una cuarta realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II) o una forma de sal, estereoisómero, éster, sal de un éster, o combinación de los mismos, farmacéuticamente aceptable y uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de transcriptasa inversa de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II) o una forma de sal, estereoisómero, éster, sal de un éster, o combinación de los mismos, farmacéuticamente aceptable y uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de transcriptasa inversa de VIH seleccionados del grupo que consiste en lamivudina, estavudina, zidovudina, abacavir, zalcitabina, didanosina, tenofovir, emtricitabina, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, Racivir ( $\pm$ -FTC), D-D4FC (Reverset, DPC-817), SPD754, nevirapina, delavirdina, efavirenz, capravirina, emivirina, calanolida A, GW5634, BMS-56190 (DPC-083), DPC-961, MIV-150, TMC-120 y TMC-125 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 En una quinta realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II) o una forma de sal, estereoisómero, éster, sal de un éster, o combinación de los mismos, farmacéuticamente aceptable y uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de entrada/fusión de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II) o una forma de sal, estereoisómero, éster, sal de un éster, o combinación de los mismos, farmacéuticamente aceptable y uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de entrada/fusión de VIH seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtide (T-20), T-1249, PRO 2000, PRO 542, PRO 140, AMD-3100, BMS-806, FP21399, GW873140, Schering C (SCH-C), Schering D (SCH-D), TNX-355 y UK-427857 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 En una sexta realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II) o una forma de sal, estereoisómero, éster, sal de un éster, o combinación de los mismos, farmacéuticamente aceptable y uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de integrasa de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II) o una forma de sal, estereoisómero, éster, sal de un éster, o combinación de los mismos, farmacéuticamente aceptable y uno, dos, tres o cuatro inhibidores de integrasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 y L-870810 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65

En una séptima realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II) o una forma de sal, esteroisómero, éster, sal de un éster, o combinación de los mismos, farmacéuticamente aceptable y uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis inhibidores de gemación/maduración de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II) o una forma de sal, esteroisómero, éster, sal de un éster, o combinación de los mismos, farmacéuticamente aceptable PA-457, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 En una octava realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II) o una forma de sal, esteroisómero, éster, sal de un éster, o combinación de los mismos, farmacéuticamente aceptable, uno, dos o tres segundos inhibidores de proteasa de VIH, uno, dos o tres inhibidores de transcriptasa inversa de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II) o una forma de sal, esteroisómero, éster, sal de un éster, o combinación de los mismos, farmacéuticamente aceptable, uno, dos o tres segundos inhibidores de proteasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en ritonavir, lopinavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, uno, dos o tres inhibidores de transcriptasa inversa de VIH seleccionados del grupo que consiste en lamivudina, estavudina, zidovudina, abacavir, zalcitabina, didanosina, tenofovir, emtricitabina, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, Racivir ( $\pm$ -FTC), D-D4FC (Reverset, DPC-817), SPD754, nevirapina, delavirdina, efavirenz, capravirina, emivirina, calanolida A, GW5634, BMS-56190 (DPC-083), DPC-961, MIV-150, TMC-120 y TMC-125, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 En una novena realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II) o una forma de sal, esteroisómero, éster, sal de un éster, o combinación de los mismos, farmacéuticamente aceptable, uno, dos o tres segundos inhibidores de proteasa de VIH, uno, dos o tres inhibidores de entrada/fusión de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II) o una forma de sal, esteroisómero, éster, sal de un éster, o combinación de los mismos, farmacéuticamente aceptable, uno, dos o tres segundos inhibidores de proteasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en ritonavir, lopinavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, uno, dos o tres inhibidores de entrada/fusión de VIH seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtide (T-20), T-1249, PRO 2000, PRO 542, PRO 140, AMD-3100, BMS-806, FP21399, GW873140, Schering C (SCH-C), Schering D (SCH-D), TNX-355 y UK-427857 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 En una décima realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II) o una forma de sal, esteroisómero, éster, sal de un éster, o combinación de los mismos, farmacéuticamente aceptable, uno, dos o tres segundos inhibidores de proteasa de VIH, uno, dos o tres inhibidores de integrasa de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II) o una forma de sal, esteroisómero, éster, sal de un éster, o combinación de los mismos, farmacéuticamente aceptable, uno, dos o tres segundos inhibidores de proteasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en ritonavir, lopinavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, uno, dos o tres inhibidores de integrasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 y L-870810, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 En una undécima realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II) o una forma de sal, esteroisómero, éster, sal de un éster, o combinación de los mismos, farmacéuticamente aceptable, uno, dos o tres segundos inhibidores de proteasa de VIH, uno, dos o tres inhibidores de gemación/modulación de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65

Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II) o una forma de sal, esteroisómero, éster, sal de un éster, o combinación de los mismos, farmacéuticamente aceptable, uno, dos o tres segundos inhibidores de proteasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en ritonavir, lopinavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X y PA-457 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una duodécima realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II) o una forma de sal, esteroisómero, éster, sal de un éster, o combinación de los mismos, farmacéuticamente aceptable para preparar un medicamento para inhibir la replicación de virus VIH que comprende poner en contacto dicho virus con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II) o una forma de sal, esteroisómero, éster, sal de un éster farmacéuticamente aceptable o combinación de los mismos.

En una decimotercera realización, la presente invención proporciona uso de composiciones farmacéuticas como se ha descrito anteriormente en este documento para preparar un medicamento para inhibir la replicación de virus VIH que comprende poner en contacto dicho virus con una cualquiera de las composiciones farmacéuticas como se ha descrito anteriormente en este documento.

En una decimocuarta realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II) o una forma de sal, esteroisómero, éster, sal de un éster, o combinación de los mismos, farmacéuticamente aceptable para preparar un medicamento para tratar o prevenir una infección por VIH que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos, de fórmula (II) o una forma de sal, esteroisómero, éster, sal de un éster o combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable.

En una decimoquinta realización, la presente invención proporciona uso de composiciones farmacéuticas como se ha descrito anteriormente en este documento para preparar un medicamento para tratar o prevenir una infección por VIH que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento una cualquiera de las composiciones farmacéuticas como se han descrito anteriormente en este documento.

En una decimosexta realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II) o una forma de sal, esteroisómero, éster, sal de un éster, o combinación de los mismos, farmacéuticamente aceptable para preparar un medicamento para inhibir una proteasa de VIH que comprende poner en contacto dicha proteasa de VIH con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o combinación de compuestos de fórmula (II) o una forma de sal, esteroisómero, éster, sal de un éster o combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable.

En una decimoséptima realización, la presente invención proporciona el uso de composiciones farmacéuticas como se ha descrito anteriormente en este documento para preparar un medicamento para inhibir una proteasa de VIH que comprende poner en contacto dicha proteasa de VIH con una cualquiera de las composiciones farmacéuticas como se ha descrito anteriormente en este documento.

La expresión "grupo protector de N" o "N-protegido", como se usa en este documento, se refiere a los grupos destinados a proteger el extremo N de un aminoácido o un péptido o proteger un grupo amino contra reacciones no deseadas durante los procedimientos sintéticos. Los grupos protectores de N usados comúnmente se describen en T.H. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª edición, John Wiley & Sons, New York (1991). Los grupos protectores de N comprenden grupos tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo, o-nitrofenoxiacetilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo, 4-nitrobenzoilo, y similares; grupos sulfonilo tales como benzenosulfonilo, p-toluenosulfonilo y similares; grupos sulfenilo, tales como fenilsulfenilo (fenil-S-), trifenilmetil-sulfenilo (tritol-S-) y similares; grupos sulfinilo, tales como p-metilfenilsulfinilo (p-metilfenil-S(O)-), t-butilsulfinilo (t-Bu-S(O)-) y similares; grupos formadores de carbamato, tales como benciloxicarbonilo, p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-metiletoxicarbonilo, dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 2,2,2-tricloro-etoxi-carbonilo, fenoxicarbonilo, 4-nitro-fenoxicarbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, feniltiocarbonilo y similares; grupos alquilo, tales como bencilo, p-metoxibencilo, trifenilmetilo, benciloximetilo y similares; p-metoxifenilo y similares; y grupos sililo, tales como trimetilsililo y similares. Los grupos protectores de N preferidos incluyen formilo, acetilo, benzoilo, pivaloilo, t-butilacetilo, fenilsulfonilo, bencilo, t-butiloxicarbonilo (Boc) y benciloxicarbonilo (Cbz).

Como se usa en este documento, la expresión configuración "S" y "R" es como se define por las IUPAC 1974 Recommendations en la Sección E, *Fundamental Stereochemistry*, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-30.

Los compuestos de la invención pueden comprender átomos de carbono sustituidos asimétricamente. Como resultado, todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención pretenden incluirse en la invención, incluyendo mezclas racémicas, mezclas de diastereómeros, así como isómeros ópticos individuales, incluyendo, enantiómeros y diastereómeros individuales de los compuestos de la invención sustancialmente libres de sus enantiómeros u otros diastereómeros. Por "sustancialmente libre" se refiere a libra a más de aproximadamente el 80% de otros enantiómeros o diastereómeros del compuesto, más preferiblemente libre más de aproximadamente el 90% de otros enantiómeros o diastereómeros del compuesto, incluso más preferiblemente libre más de aproximadamente el 95% de otros enantiómeros o diastereómeros del compuesto, incluso mucho más preferiblemente libre más de aproximadamente el 98% de otros enantiómeros o diastereómeros del compuesto y mucho más preferiblemente libre más de aproximadamente el 99% de otros enantiómeros o diastereómeros del compuesto.

Además, los compuestos que comprenden los isómeros geométricos posibles de dobles enlaces de carbono-carbono y doble carbono-nitrógeno también pretenden incluirse en esta invención.

Los estereoisómeros individuales de los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante uno cualquiera de varios métodos que están dentro del conocimiento de un experto en la técnica. Estos métodos incluyen síntesis estereoespecífica, separación cromatográfica de diastereómeros, resolución cromatográfica de enantiómeros, conversión de enantiómeros en una mezcla enantiomérica a diastereómeros y después separación cromatográfica de los diastereómeros y regeneración de los enantiómeros individuales, resolución enzimática y similares.

La síntesis estereoespecífica implica el uso de materiales de partida quirales apropiados y reacciones sintéticas que no provocan racemización o inversión de la estereoquímica en los centros quirales.

Las mezclas diastereoméricas de los compuestos obtenidos de una reacción sintética a menudo pueden separarse por técnicas cromatográficas que son bien conocidas por los expertos en la técnica.

La resolución cromatográfica de enantiómeros puede realizarse sobre resinas de cromatografía quiral. Las columnas de cromatografía que contienen resinas quirales están disponibles en el mercado. En la práctica, el racemato se coloca en la solución y se carga sobre la columna que contiene la fase estacionaria quiral. Después, los enantiómeros se separaron por HPLC.

La resolución de enantiómeros también puede realizarse convirtiendo los enantiómeros de la mezcla en diastereómeros por reacción con auxiliares quirales. Después, los diastereómeros resultantes pueden separarse por cromatografía en columna. Esta técnica es especialmente útil cuando los compuestos que se van a separar contienen un grupo carboxilo, amino o hidroxilo que formará una sal o enlace covalente con el auxiliar quiral. Los aminoácidos quiralmente puros, los ácidos carboxílicos orgánicos o ácidos organosulfónicos son especialmente útiles como auxiliares quirales. Una vez que los diastereómeros se han separado por cromatografía, los enantiómeros individuales pueden regenerarse. Con frecuencia, el auxiliar quiral puede recuperarse y usarse de nuevo.

Las enzimas, tales como esterases, fosfatasas y lipasas, pueden ser útiles para la resolución de derivados de los enantiómeros en una mezcla enantiomérica. Por ejemplo, puede prepararse un derivado de éster de un grupo carboxilo en los compuestos que se van a separar. Ciertas enzimas hidrolizarán selectivamente sólo uno de los enantiómeros en la mezcla. Después, el ácido enantioméricamente puro resultante puede separarse del éster no hidrolizado.

Además, los solvatos e hidratos de los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V), pretenden incluirse en esta invención.

Cuando cualquier variable (por ejemplo A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, n, Z, Z', X, Y, etc.) aparece más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V), o cualquier otra fórmula en este documento, su definición en cada caso depende de su definición en cada caso diferente. Además, las combinaciones de sustituyentes sólo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que pueden aislarse en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en forma de sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Estas sales incluyen, pero sin limitación, las que se indican a continuación: 4-acetamido-benzoato, acetato, adipato, alginato, carbonato, 4-clorobenzenosulfonato, citrato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, colato, digluconato, ciclopentanopropionato, dicloroacetato, dodecilsulfato, etanodisulfonato, etanosulfonato, etilsuccinato, formiato, fumarato, galactarato, D-gluconato, D-glucuronato, glucoheptanoato, glutarato, licerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), 3-hidroxi-2-naftoato, 1-hidroxi-2-naftoato, lactato, lactobionato, laurato, maléate, malonato, mandelato, metanosulfonato, nicotinato, 1,5-naftaleno-disulfonato, 2-naftalenosulfonato, oléate, oxalato, pamoato, palmitato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato,

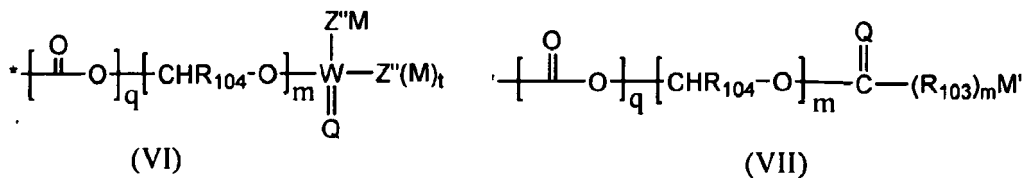


propionato, L-pirolglutamato, sebacato, estearato, succinato, tartrato, tereftalato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, undecilenoato y valerato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con dichos agentes como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo, tales como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. De este modo, se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite.

Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen dichos ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y dichos ácidos orgánicos, tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Otras sales incluyen sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como aluminio, sodio, litio, potasio, calcio, magnesio o cinc, o con bases orgánicas, tales como dietiletanolamina, dietanolamina, etilendiamina, guanidina, meglumina, olamina (etanolamina), piperazina, piperidina, trietilamina, trometamina, benzatina, benceno-etanamina, adenina, citosina, dietilamina, glucosamina, guanina, nicotinamida, hidrabamina, tributilamina, deanol, epolamina o trietanolamina.

Las sales representativas de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, clorhidrato, metanosulfonato, sulfonato, fosfonato, isetionato y trifluoroacetato.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en forma de profármacos (no reivindicados). Los ejemplos de dichos profármacos incluyen compuestos en los que uno, dos o tres grupos hidroxilo en el compuesto de esta invención se funcionalizan con R<sup>15</sup>, en la que R<sup>15</sup> es



en las que R<sub>103</sub> es C(R<sub>105</sub>)<sub>2</sub>, O o -N(R<sub>105</sub>); R<sub>104</sub> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilamino-carbonilo o dialquilaminocarbonilo, cada M se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, Li, Na, K, Mg, Ca, Ba, -N(R<sub>105</sub>)<sub>2</sub>, alquilo, alquenilo y R<sub>106</sub>; en las que de 1 a 4 radicales -CH<sub>2</sub> del alquilo o alquenilo, distintos del radical -CH<sub>2</sub> que está unido a Z'', se reemplazan opcionalmente por un grupo heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, S(O), SO<sub>2</sub> y N(R<sub>105</sub>); y en las que cualquier hidrógeno en dicho alquilo, alquenilo o R<sub>106</sub> se reemplaza opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, -OR<sub>105</sub>, -R<sub>105</sub>, -N(R<sub>105</sub>)<sub>2</sub>, -CN, -C(O)OR<sub>105</sub>, -C(O)N(R<sub>105</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sub>105</sub>), -N(R<sub>105</sub>)C(O)R<sub>105</sub>, -C(O)R<sub>105</sub>, -SR<sub>105</sub>, -S(O)R<sub>105</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>105</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SR<sub>106</sub>, -SOR<sub>106</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>106</sub>, -N(R<sub>105</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>105</sub>, halo, -CF<sub>3</sub> y NO<sub>2</sub>;

Z'' es CH<sub>2</sub>, O, S, -N(R<sub>105</sub>), o, cuando M está ausente, H;

Q es O o S;

W es P o S; en las que cuando W es S, Z'' no es S;

M' es H, alquilo, alquenilo o R<sub>106</sub>; en las que de 1 a 4 radicales -CH<sub>2</sub> del alquilo o alquenilo se reemplazan opcionalmente por un grupo heteroátomo seleccionado entre O, S, S(O), SO<sub>2</sub> o N(R<sub>105</sub>); y en las que cualquier hidrógeno en dicho alquilo, alquenilo o R<sub>106</sub> se reemplaza opcionalmente por un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, -OR<sub>105</sub>, -R<sub>105</sub>, -N(R<sub>105</sub>)<sub>2</sub>, -CN, -C(O)OR<sub>105</sub>, -C(O)N(R<sub>105</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sub>105</sub>), -N(R<sub>105</sub>)C(O)R<sub>105</sub>, -C(O)R<sub>105</sub>, -SR<sub>105</sub>, -S(O)R<sub>105</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>105</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SR<sub>106</sub>, -SOR<sub>106</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>106</sub>, -N(R<sub>105</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>105</sub>, halo, -CF<sub>3</sub> y NO<sub>2</sub>;

R<sub>106</sub> es un sistema de anillos monocíclico o bicíclico seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo y heterociclo; en las que cualquiera de dichos sistemas de anillos heteroarilo y heterociclo contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N, S, SO, SO<sub>2</sub> y N(R<sub>105</sub>); y en las que cualquiera de dicho sistema de anillos está sustituido con 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, alcoxi y -OC(O)alquilo;

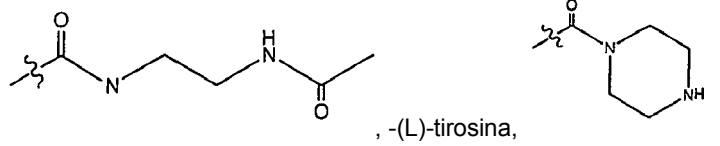
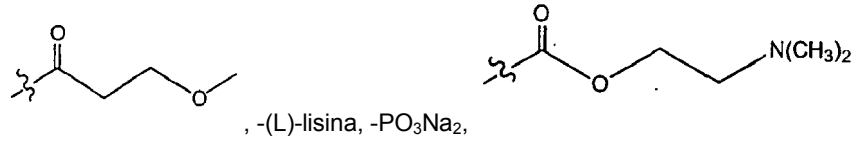
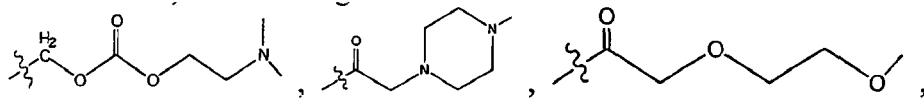
cada R<sub>105</sub> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H o alquilo; en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con un sistema de anillos seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo y heterociclo; en el que cualquiera de dichos sistemas de anillos heteroarilo y heterociclo contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N, S, SO, SO<sub>2</sub>, y N(R<sub>105</sub>); y en las que cualquiera de uno de dichos sistemas de anillos está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, -OR<sub>105</sub>, -R<sub>105</sub>-N(R<sub>105</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>105</sub>)C(O)R<sub>105</sub>, -CN, -C(O)OR<sub>105</sub>, -C(O)N(R<sub>105</sub>)<sub>2</sub>, halo y -CF<sub>3</sub>;

q es 0 ó 1;

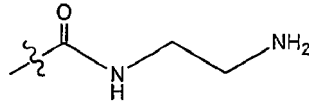
m es 0 ó 1; y

t es 0 ó 1.

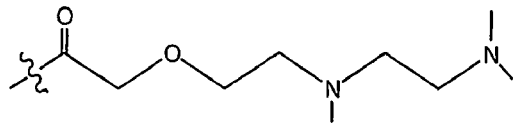
Los ejemplos representativos de R<sup>15</sup> de fórmula (VI) o (VII) que pueden utilizarse para la funcionalización de los grupos hidroxilo en el compuesto de la presente invención incluyen, pero sin limitación, los que se indican a continuación:



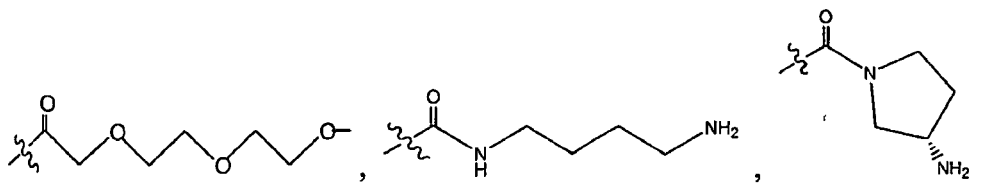
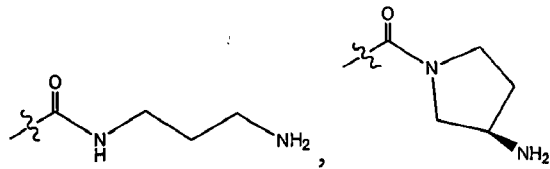
5 -PO<sub>3</sub>-Mg,  
-PO<sub>3</sub>(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-OPO<sub>3</sub>Na, -(L)-serina,



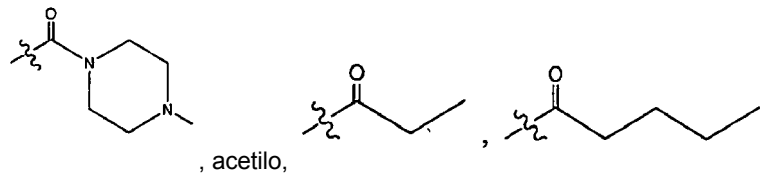
-SO<sub>3</sub>-Na<sub>2</sub>,



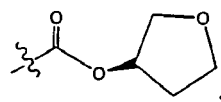
-SO<sub>3</sub>Mg, -SO<sub>3</sub>(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-OSO<sub>3</sub>-Na<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-OSO<sub>3</sub>(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,



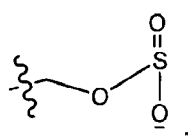
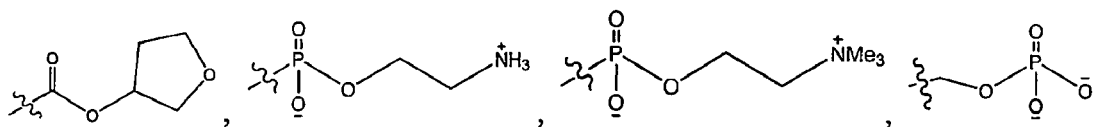
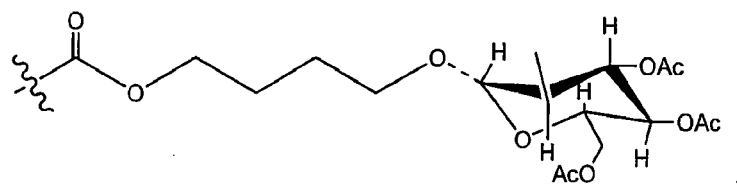
10



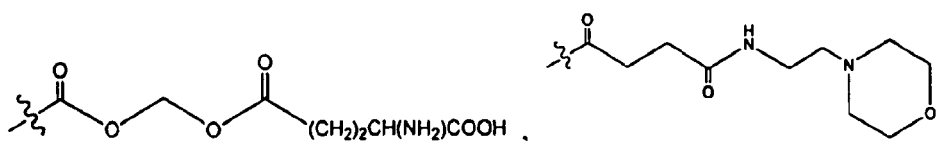
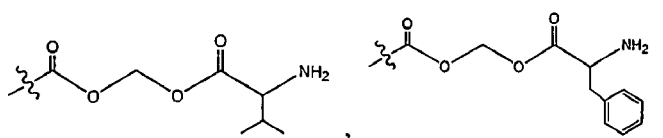
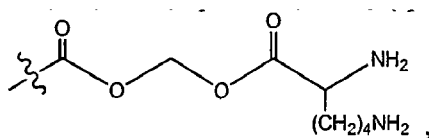
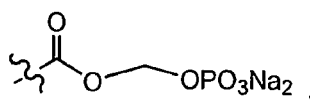
-(L)-valina,  
-(L)-ácido glutámico, -(L)-ácido aspártico, -(L)-γ-terc-ácido aspártico,



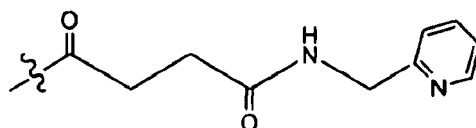
15 -(1L-(L)-3-piridilalanina, -(L)-histidina, -CHO, -C(O)CF<sub>3</sub>.



-PO<sub>3</sub>K<sub>2</sub>, -PO<sub>3</sub>Ca, -PO<sub>3</sub>-espermina, -PO<sub>3</sub>-(espermidina)<sub>2</sub>, -PO<sub>3</sub>-(maglamina)<sub>2</sub>,



y



5 Se entenderá por los expertos en la técnica que el componente M o M' en las fórmulas expuestas en este documento tendrá una asociación covalente, covalente/zwitteriónica o iónica con Z" o R<sub>103</sub> dependiendo de la elección real para M o M'. Cuando M o M' es hidrógeno, alquilo, alqueno o R<sub>106</sub>, entonces M o M', están unidos covalentemente a -R<sub>103</sub> o Z". Si M es un metal mono o bivalente u otra especie cargada (es decir NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), hay una  
10 interacción iónica entre M y Z" y el compuesto resultante es una sal.

Estos profármacos del compuesto de la presente invención actúan para aumentar la solubilidad de estos compuestos en el tracto gastrointestinal. Estos profármacos también actúan para aumentar la solubilidad para administración intravenosa del compuesto. Estos profármacos pueden prepararse usando técnicas sintéticas

convencionales. Un experto en la materia será bien consciente de reactivos sintéticos convencionales para convertir uno o más de los grupos hidroxilo de los compuestos de la presente invención a un profármaco deseado, funcionalizado por los sustituyentes de fórmula (VI) o (VII) como se ha definido anteriormente.

- 5 Los profármacos de los compuestos de la presente invención se metabolizan *in vivo* para proporcionar el compuesto de la presente invención.

Los compuestos de la invención son útiles para inhibir proteasa retroviral, en particular proteasa de VIH, *in vitro* o *in vivo* (especialmente en mamíferos y en particular en seres humanos). Los compuestos de la presente invención también son útiles para la inhibición de retrovirus *in vivo*, especialmente virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los compuestos de la presente invención también son útiles para tratamiento o profilaxis de enfermedades causadas por retrovirus, especialmente síndrome de inmunodeficiencia adquirida o una infección por VIH en un ser humano u otro mamífero.

- 10  
15 La dosis diaria administrada a un ser humano u otro hospedador humano en dosis sencillas o divididas puede ser en cantidades, por ejemplo, de 0,001 a 300 mg/kg de peso corporal diariamente y más habitualmente de 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal diariamente. Las composiciones unitarias de dosificación pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para componer la dosis diaria.

- 20 La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una forma de dosificación sencilla variará dependiendo del hospedador tratado y el modo particular de administración.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores incluyendo actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, momento de administración, vía de administración, tasa de excreción, combinación farmacológica y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, vía parenteral, vía sublingual, por pulverización de inhalación, por vía rectal o vía tópica en formulaciones unitarias de dosificación que contienen excipientes, adyuvantes y vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables convencionales según se desee. La administración tópica también puede implicar el uso de administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. El término parenteral como se usa en este documento incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-propanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónico. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Los supositorios para administración rectal del fármaco pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas ordinarias pero líquidos a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como lactosa de sacarosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo agentes de lubricación tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden también comprender agentes tamponantes. Pueden prepararse adicionalmente comprimidos y píldoras con recubrimientos entéricos.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes habitualmente usados en la técnica, tales como agua. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión y agentes edulcorantes, saporíferos y perfumantes.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas generalmente derivan de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman por cristales líquidos hidratados mono- o multilaminares que se dispersan en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además del compuesto de la presente invención, estabilizadores, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y fosfatidil colinas

(lecitinas), tanto naturales como sintéticos.

Se conocen en la técnica métodos para formar liposomas. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N.Y. (1976), p. 33.

5 Aunque el compuesto de la invención puede administrarse como el único agente farmacéutico activo, también puede usarse en combinación con uno o más inmunomoduladores, agentes antivirales, otros agentes antiinfecciosos o vacunas. Otros agentes antivirales a administrar en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen AL-721, interferón beta, polimanoacetato, inhibidores de transcriptasa inversa (por ejemplo, BCH-189, AzdU, carbovir, ddA, d4C, d4T (estavudina), 3TC (lamivudina) DP-AZT, FLT (florotimidina), BCH-189, 5-halo-3'-tia-

10 dideoxicitidina, PMEa, bis-POMPMEa, zidovudina (AZT), MSA-300, trovirdina, R82193, L-697,661, BI-RG-587 (nevirapina), abacavir, zalcitabina, didanosina, tenofovir, emtricitabina, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, Racivir ( $\pm$ -FTC), D-D4FC (Reverset, DPC-817), SPD754, nevirapina, delavirdina, efavirenz, capravirina, emivirina, calanolida A, GW5634, BMS-56190 (DPC-083), DPC-961, MIV-150, TMC-120 y similares), inhibidores de proteasa retroviral (por ejemplo, inhibidores de proteasa de VIH tales como ritonavir, lopinavir, saquinavir, amprenavir (VX-478), fosamprenavir, nelfinavir (AG1343), tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, SC-

15 52151, BMS 186,318, SC-55389a, BILA 1096 BS, DMP-323, KNI-227 y similares), compuestos de HEPT, L,697,639, R82150, U-87201E y similares), inhibidores de integrasa de VIH (S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 L-870810 y similares), inhibidores de TAT (por ejemplo, RO-24-7429 y similares), fosfonoformato trisódico, HPA-23, eflonitina, Péptido T, Reticulosa (nucleofosfoproteína), ansamicina LM 427, trimetrexato, UA001, ribavirina, interferón alfa, oxetanocina, oxetanocina-G, cilobut-G, ciclobut-A, ara-M, BW882C87, foscarnet, BW256U87, BW348U87, L-693,989, BV ara-U, anticuerpos triclonales de CMV, FIAC, HOE-602, HPMPc, MSL-109, TI-23, trifluridina, vidarabina, famciclovir, penciclovir, aciclovir, ganciclovir, castanosperminem rCD4/CD4-IgG, CD4- PE40, butil-DNJ,

20 hipericina, ácido oxamirístico, dextran sulfato y pentosan polisulfato. Otros agentes que pueden administrarse en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen inhibidor de entrada/fusión de VIH (por ejemplo, enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO 2000, PRO 542, PRO 140, AMD-3100, BMS-806, FP21399, GW873140, Schering C (SCH-C), Schering D (SCH-D), TNX-355, UK-427857 y similares) e inhibidor de gemación/modulación de VIH tales como PA-457. Los inmunomoduladores que pueden administrarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen bropirimina, Ampligen, anticuerpo anti interferón alfa humano, factor estimulante de colonias, CL246,738, Imreg-1, Imreg-2, dietiditiocarbamato, interleucina-2, interferón alfa, pranobex de inosina, encefalina de metionina, muramil-tripéptido, TP-5, eritropoyetina, naltrexona, factor de necrosis tumoral, interferón beta, interferón gamma, interleucina-3, interleucina-4, infusión de CD8+ autóloga, inmunoglobulina de interferón alfa, IGF-1, anti- Leu-3A, autovacunación, bioestimulación, fotoforesis extracorpórea, ciclosporina, rapamicina, FK-565,

35 FK-506, G-CSF, GM-CSF, hipertermia, isopinosina, IVIG, HIVIG, inmunoterapia pasiva e hiperimmunización con vacuna de polio. Otros agentes antiinfecciosos que pueden administrarse en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen isetionato de pentamidina. Puede usarse cualquiera de una diversidad de vacunas de VIH o SIDA (por ejemplo, gp120 (recombinante), Env 2-3 (gp120), HIVAC-1e (gp120), gp160 (recombinante), VaxSyn HIV-1 (gp160), Immuno-Ag (gp160), HGP-30, Immunógeno-VIH, p24 (recombinante), VaxSyn VIH-1 (p24)) en combinación con el compuesto de la presente invención.

Otros agentes que pueden usarse en combinación con el compuesto de la presente invención son ansamicina LM 427, ácido apurínico, ABPP, Al-721, carrisina, AS-101, avarol, azimexona, colchicina, compuesto Q, CS-85, N-acetil cisteína, (2-oxotiazolidin-4-carboxilato), D-penicilamina, difenilhidantoína, EL-10, eritropoyetina, ácido fusídico,

45 glucano, HPA-23, hormona del crecimiento humana, hidroxcloroquina, iscador, L-ofloxacina u otros antibióticos de quinolona, lentinan, carbonato de litio, MM-1, monolaurina, MTP-PE, naltrexona, neurotropina, ozono, PAI, panax ginseng, pentofilina, pentoxifilina, Péptido T, extracto de pija de conifera, polimanoacetato, reticulosa, retrogeno, ribavirina, ribozimas, RS-47, Sdc-28, silicotungstato, THA, factor humoral tímico, timopentina, fracción de timosina 5, timosina alfa uno, timostimulina, UA001, uridina, vitamina B 12 y wobe-mugos.

50 Otros agentes que pueden usarse en combinación con el compuesto de la presente invención son antifúngicos tales como anfotericina B, clotrimazol, flucitosina, fluconazol, itraconazol, ketoconazol y nistatina y similares.

Otros agentes que pueden usarse en combinación con el compuesto de la presente invención son antibacterianos tales como sulfato de amicacina, azitromicina, ciprofloxacina, tosufloxacina, claritromicina, clofazimina, etambutol, isoniazida, pirazinamida, rifabutina, rifampina, estreptomina y TLC G-65 y similares.

55

Otros agentes que pueden usarse en combinación con el compuesto de la presente invención son anti-neoplásicos tales como interferón alfa, COMP (ciclofosfamida, vincristina, metotrexato y prednisona), etopósido, mBACOD (metotrexato, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y dexametasona), PRO-MACE/MOPP (prednisona, metotrexato (con rescate de leucovina), doxorubicina, ciclofosfamida, taxol, etopósido/mecloretamina, vincristina, prednisona y procarbazona), vincristina, vinblastina, angiinhibinas, pentosan polisulfato, factor plaquetario 4 y SP-PG y similares.

60

Otros agentes que pueden usarse en combinación con el compuesto de la presente invención son fármacos para tratar enfermedad neurológica tales como péptido T, ritalin, litio, elavil, fenitoina, carbamazepina, mexitetina, heparina

65

y arabinósido de citosina y similares.

Otros agentes que pueden usarse en combinación con el compuesto de la invención son anti-protozoarios tales como albendazol, azitromicina, claritromicina, clindamicina, corticosteroides, dapsona, DIMP, eflornitina, 566C80, fansidar, furazolidona, L,671,329, letrazurilo, metronidazol, paromicina, pefloxacina, pentamidina, piritrexim, primaquina, pirimetamina, somatostatina, espiamicina, sulfadiazina, trimetoprim, TMP/SMX, trimetrexato y WR 6026 y similares.

Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede administrarse en combinación con ritonavir. Dicha combinación es especialmente útil para inhibir proteasa de VIH en un ser humano. Una combinación tal también es especialmente útil para inhibir o tratar una infección por VIH en un ser humano. Cuando se usa en una combinación tal el compuesto de la presente invención y ritonavir pueden administrarse como agentes separados en el mismo o diferentes momentos o pueden formularse como una composición sencilla que comprende ambos compuestos.

Cuando se administra en combinación con un compuesto o combinación de compuestos de la presente invención, ritonavir provoca una mejora en la farmacocinética (es decir, aumenta la semi-vida, aumenta el tiempo hasta la concentración pico en plasma, aumenta los niveles en sangre) del compuesto de la presente invención.

Otra combinación puede comprender un compuesto, o combinación de compuestos de la presente invención con ritonavir y uno o más inhibidores de transcriptasa inversa (por ejemplo, lamivudina, estavudina, zidovudina, abacavir, zalcitabina, didanosina, tenofovir, emtricitabina, amdoxovir, elvicitabina, alovudina, MIV-210, Racivir ( $\pm$ -FTC), D-D4FC (Reverset, DPC-817), SPD754, nevirapina, delavirdina, efavirenz, capravirina, emivirina, calanolida A, GW5634, BMS-56190 (DPC-083), DPC-961, MIV-150 TMC-120, TMC-125 y similares). Otra combinación más puede comprender un compuesto, o combinación de compuestos de la presente invención con ritonavir y uno o más inhibidores de entrada/fusión de VIH. Tales combinaciones son útiles para inhibir o tratar una infección por VIH en un ser humano. Cuando se usan en una combinación tal el compuesto o combinación de compuestos de la presente invención y ritonavir y uno o más inhibidores de transcriptasa inversa o inhibidores de entrada/fusión de VIH pueden administrarse como agentes separados en el mismo o diferentes momentos o pueden formularse como composiciones que comprenden dos o más de los compuestos.

Se entenderá que los agentes que pueden combinarse con el compuesto de la presente invención para la inhibición, tratamiento o profilaxis de SIDA o una infección por VIH no se limitan a los enumerados anteriormente, sino que incluyen en principio cualquier agente útil para tratamiento o profilaxis de SIDA o una infección por VIH.

Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se proporcionan en el mismo momento o en momentos diferentes o los agentes terapéuticos pueden proporcionarse como una composición sencilla.

#### **Actividad antiviral**

##### Determinación de actividad contra VIH de tipo silvestre o las variantes con pases

Se infectaron células MT4 con multiplicidad de infección (MOI) 0,003 de VIH de tipo silvestre o las variantes de mutante con pases a  $1 \times 10^6$  células/ml durante 1 hora, se lavaron dos veces para retirar virus no absorbido y se resuspendieron a  $1 \times 10^5$  células/ml de medio, se sembraron en una placa de 96 pocillos a 100  $\mu$ l/pocillo y se trataron con un volumen igual de solución de inhibidor en una serie de diluciones semi logarítmicas en medio RPMI 1640 (Rosewell Park Memorial Institute) (Gibco) que contenía suero bovino fetal 10 % (FBS), por triplicado. La concentración final de DMSO en todos los pocillos fue de 0,5 %. El cultivo de control de virus se trató de una manera idéntica excepto que no se añadió inhibidor al medio. El control celular se incubó en ausencia de inhibidor o virus. Las placas se incubaron durante 5 días en un incubador de CO<sub>2</sub> a 37 °C. El día 5, se añadió solución madre de bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio (MTT) (4 mg/ml en PBS, Sigma N° de cat. M 5655) a cada pocillo a 25  $\mu$ l por pocillo. Las placas se incubaron adicionalmente durante 4 horas, después se trataron con dodecil sulfato sódico (SDS) 20 % más HCl 0,02 N a 50  $\mu$ l por pocillo para lisar las células. Después de una incubación durante una noche, se midió una densidad óptica (D.O.) leyendo las placas a longitudes de onda de 570/650 nm en un lector de placas de microtitulación Bio-Tek. La reducción del efecto citopático porcentual (CPE) se calculó a partir de la fórmula siguiente:

$$\frac{((D.O. \text{ pocillo de ensayo} - D.O. \text{ pocillo de control infectado}) / (D.O. \text{ pocillo de control no infectado} - D.O. \text{ pocillo de control infectado})) \times 100}{60}$$

Los valores de CE<sub>50</sub> se determinaron a partir de la representación del logaritmo de (Fa/Fu) frente a logaritmo de (concentración del compuesto) usando la ecuación de efecto de la mediana (Chou, 1975, Proc. Int. Cong. Pharmacol. 6ª p. 619) en la que Fa es la fracción inhibida por el compuesto y Fu es la fracción no inhibida (1-Fa).

Cuando se ensaya por el método anterior, los compuestos de la presente invención muestran CE<sub>50</sub> en el intervalo de 1 nM a 100 nM.

Determinación de actividad anti-VIH en presencia de suero humano

El ensayo antiviral anterior se realizó en placas de cultivo tisular de 96 pocillos que contenían suero humano 50 % (HS) (Sigma) más FBS 10 % (Gibco/BRL, Grand Island, NY). Los compuestos se disolvieron en DMSO, se diluyeron a concentraciones semi logarítmicas en DMSO, después se transfirieron a medio sin suero a cuatro veces la concentración final. Estas soluciones se añadieron a placas de 96 pocillos a 50  $\mu$ l por pocillo, por triplicado. Las células se infectaron por separado con MOI 0,003 de VIH 1 a  $1 \times 10^6$  células/ml durante 1 hora, se lavaron dos veces para retirar virus no adsorbido y se resuspendieron a  $2 \times 10^5$  células/ml de medio sin suero. La suspensión celular (50  $\mu$ l) se sembró a  $1 \times 10^4$  células por pocillo. Las células no infectadas se incluyeron como control. La concentración de DMSO final en todos los pocillos fue de 0,5 % incluyendo pocillos de control infectados y no infectados. Los cultivos se incubaron durante 5 días en un incubador de CO<sub>2</sub> a 37 °C. Los valores de EC<sub>50</sub> se midieron usando captación de MTT como se ha descrito anteriormente.

Cuando se ensayaron por el método anterior, los compuestos de la presente invención muestran CE<sub>50</sub> en el intervalo de 5 nM a 1  $\mu$ M.

Generación de VIH resistente a ABT-378/r (A17) por pase *in vitro*

Se infectaron células MT4 ( $2 \times 10^6$ ) con pNL4-3 a una MOI de 0,03 durante 2 horas, se lavaron, después se cultivaron en presencia de ABT-378 y ritonavir a relación de concentración de 5:1. La concentración de ABT-378 y ritonavir usada en el pase inicial fue de 1 nM y 0,2 nM respectivamente. La replicación viral se controló por determinación de niveles de antígeno p24 en el sobrenadante de cultivo (Abbott Laboratories) así como por observación de cualquier efecto citopático (CPE) presente en los cultivos. Cuando los niveles de antígeno p24 fueron positivos, el sobrenadante viral se recogió para el pase siguiente. Después de cada pase, las concentraciones de fármaco en el pase posterior se aumentaron gradualmente. Después de 5 meses de selección, puede usarse ABT-378 1,5  $\mu$ M en el pase final. El virus A17 se generó después de 17 pases de pNL4-3 en presencia de ABT-378 y ritonavir a una relación de concentración de 5:1.

Cuando se ensayan por el método anterior, los compuestos de la presente invención inhiben el virus A17 con EC<sub>50</sub> en el intervalo de 1 nM a 1  $\mu$ M.

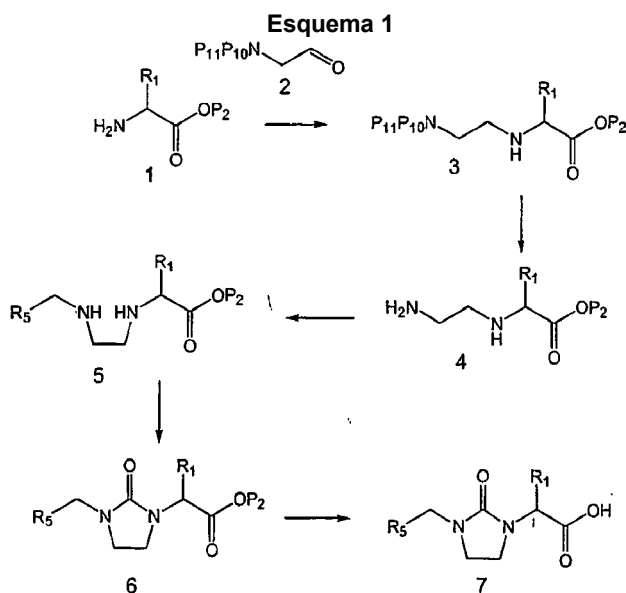
Métodos Sintéticos

Las abreviaturas que se han usado en las descripciones de los esquemas y los ejemplos que se indican a continuación son: DMF es N,N-dimetilformamida, DMSO es dimetilsulfóxido, THF es tetrahidrofurano, TEA es trietilamina, NMMO es N-óxido de 4-metilmorfolina, HOBT es 1-hidroxibenzotriazol hidrato, DCC es 1,3-diciclohexilcarbodiimida, EDAC es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, DMAP es 4-(dimetilamino)piridina, TFA es ácido trifluoroacético, DEPBT es 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona, DPPA es difenilfosfina azida, NMM es N-metilmorfolina, DIBAL es hidruro de diisobutil aluminio, EtOAc es acetato de etilo y TBAF es fluoruro de tetrabutyl amonio.

Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor junto con los siguientes esquemas sintéticos que ilustran los métodos mediante los cuales pueden prepararse los compuestos de la invención. Los materiales de partida pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o pueden prepararse mediante métodos bibliográficos ya establecidos conocidos por los expertos en la técnica. Los grupos A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, X, Y, Z, Z', R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y n son como se han definido anteriormente a menos que se indique otra cosa a continuación.

Esta invención pretende incluir compuestos que tienen la fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V) cuando se preparan mediante procesos sintéticos o mediante procesos metabólicos. La preparación de los compuestos de la invención mediante procesos metabólicos incluye los que se dan en el cuerpo humano o animal (*in vivo*) o procesos que se dan *in vitro*.

Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos en los Esquemas 1-3 que se muestran a continuación.



5 Los ésteres de aminoácidos de fórmula (1), en la que  $P_2$  es alquilo inferior (por ejemplo metilo, etilo, terc-butilo y similares), pueden tratarse con un aldehído protegido adecuadamente de fórmula (2) (por ejemplo,  $P_{10}$  y  $P_{11}$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo ftalimido) en presencia de un agente reductor en condiciones ácidas (por ejemplo, en presencia de ácido acético o ácido clorhídrico) en un disolvente inerte, o mezcla de disolventes, tales como DMSO, metanol, diclorometano, y similares, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 50 °C, para proporcionar compuestos de fórmula (3). Los ejemplos de agente reductor incluyen, pero sin limitación, triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico y  $BH_3$ -piridina.

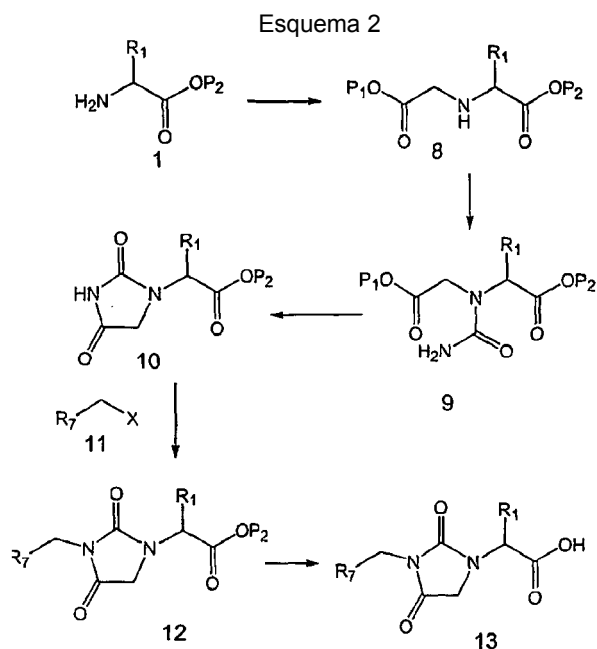
15 La eliminación del grupo ftalimido puede conseguirse usando hidrazina en un disolvente adecuado, tal como etanol y similares, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 100 °C, para proporcionar compuestos de fórmula (4).

20 Los compuestos de fórmula (4) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (5) (a) tratando compuestos de fórmula (4) con un aldehído que tenga la fórmula  $R_5CHO$ , opcionalmente en presencia de un agente de secado (por ejemplo, sulfato de magnesio, gel de sílice y similares) en un disolvente inerte, o mezcla de disolventes, tales como diclorometano, benceno, tolueno, metanol, etanol, DMSO, y similares, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 100 °C, y (b) haciendo reaccionar el producto de la etapa (a) con un agente reductor a aproximadamente la temperatura ambiente. Los ejemplos del agente reductor incluyen, pero sin limitación, triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico y  $BH_3$ -piridina.

25 La diamina de fórmula (5) puede tratarse con un agente de carbonilación en un disolvente inerte, o mezcla de disolventes, tales como diclorometano, 1,2 dicloroetano, tolueno, acetonitrilo, y similares, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 100 °C, para proporcionar compuestos de fórmula (6). Los ejemplos del agente de carbonilación incluyen, pero sin limitación, carbonato de 4-nitrofenilo, fosfeno, difosgeno, trifosgeno, carbonil diimidazol y carbonato de disuccinimidilo.

30 La conversión de los compuestos de fórmula (6) en los ácidos correspondiente que tengan la fórmula (7) puede lograrse mediante hidrólisis de ácidos (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluenosulfónico, ácido fórmico, ácido clorhídrico y similares) o hidrólisis de bases (por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato de cesio, y similares) en un disolvente, o mezcla de disolventes, tales como DMF, tolueno, benceno, diclorometano, acetato de etilo, agua, metanol y similares, a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C.





Los ésteres de aminoácidos que tienen la fórmula (1), en la que P<sub>2</sub> es alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, terc-butilo y similares) pueden tratarse con compuestos de fórmula P<sub>1</sub>OC(O)CH<sub>2</sub>X, en la que P<sub>1</sub> es un alquilo inferior y X es Br, Cl o I, en un disolvente inerte, o mezcla de disolventes, tales como DMF, diclorometano, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, tolueno, benceno, éter dietílico y similares, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 50 °C, para proporcionar (8).

Los compuestos de fórmula (8) pueden convertirse en compuestos de fórmula (9) mediante (a) tratamiento con isocianato de clorosulfonilo (o compuestos de fórmula XSO<sub>2</sub>NCO, en la que X es Br, Cl, o I, y similares) en un disolvente inerte, o mezcla de disolventes, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, dioxano, tolueno, DMF, THF éter dietílico y similares, a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente temperatura ambiente, y (b) tratamiento del producto de la etapa (a) con agua a aproximadamente la temperatura ambiente. Como alternativa, (8) puede hacerse reaccionar con un agente de carbonilación, tal como, pero sin limitación, carbonato de 4-nitrofenilo, fosgeno, difosgeno, trifosgeno, carbonil diimidazol, carbonato de disuccinimidilo, seguido de reacción con amoníaco.

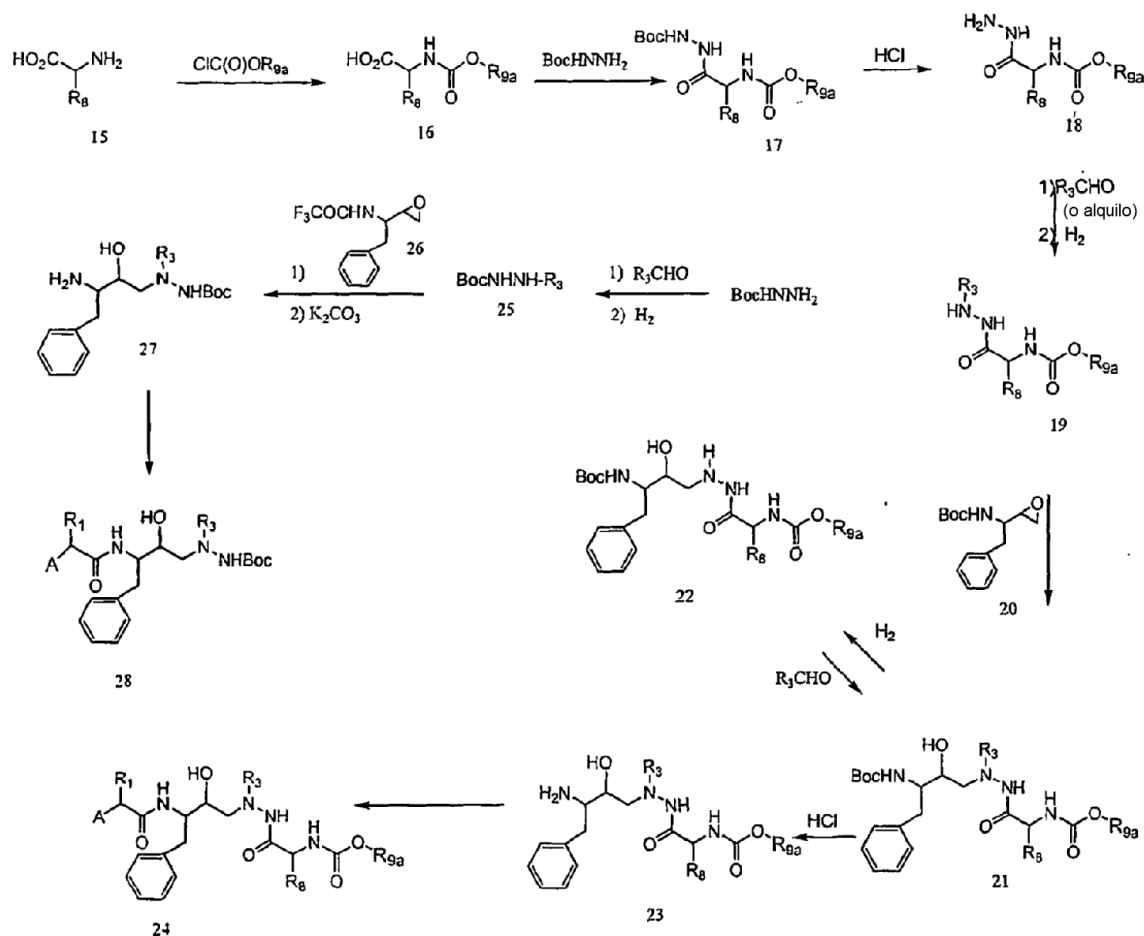
La ciclación de los compuestos de fórmula (9) para proporcionar compuestos de fórmula (10) puede lograrse mediante tratamiento con una base de amina orgánica, tal como trietil amina, diisopropil etil amina, imidazol, piridina, N-metilmorfolina y similares, o una base inorgánica, tal como bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato de cesio y similares, en un disolvente inerte, o mezcla de disolventes, tales como metanol, etanol, DMF, dioxano, xileno, THF y similares, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 70 °C.

Las imidas de fórmula (10) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (12) mediante (a) desprotonación con una base en un disolvente inerte, o mezcla de disolventes, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, THF, éter dietílico, terc-butil metil éter, y similares, a una temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 0 °C, y (b) tratamiento del producto de la etapa (a) con un haluro de alquilo de fórmula (11), en la que X es Cl, Br o I, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 100 °C. Los ejemplos de la base incluyen, pero sin limitación, hidruro sódico, hidruro potásico, diisopropil amida de litio, bis(trimetilsilil) amida de litio.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (10) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (12) por tratamiento con un alcohol que tenga la fórmula R<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>OH, en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo, en un disolvente inerte, tal como diclorometano, THF, dioxano o DMF, a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 25 °C.

Los compuestos de fórmula (12) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (13) usando las condiciones para la transformación de los compuestos de fórmula (6) en los compuestos de fórmula (7).

Esquema 3



Los compuestos de fórmula (15), en la que R<sub>8</sub> es un resto alquilo o alquilo sustituido pueden tratarse con una base de amina orgánica, tal como, pero sin limitación, trietilamina, diisobutilamina, piridina, 2-metilimidazol, pirrol y N-metilmorfolina, y un clorocarbato de fórmula R<sub>9a</sub>OC(O)Cl (por ejemplo clorocarbato de metilo y similares) para dar compuestos de la fórmula (16). El compuesto (16) se trata con carbazato de terc-butilo en presencia de un agente de activación que incluye, pero sin limitación, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC), DEPBT (3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), y 1,3-di-terc-butylcarbodiimida para proporcionar el compuesto de fórmula (17). La desprotección del compuesto (17) con ácidos, tales como, pero sin limitación, ácido clorhídrico da el compuesto (18).

El tratamiento del compuesto (18) con un aldehído que tiene la fórmula R<sub>3</sub>CHO proporciona una hidrazona que, a su vez, se reduce con gas hidrógeno usando un catalizador metálico, tal como, pero sin limitación, paladio, platino o rodio sobre carbono en presencia de un disolvente alcohólico, tal como metanol o etanol, para dar el compuesto (19).

Los epóxidos de fórmula (20) pueden tratarse con una hidrazina, tal como, el compuesto (19) en un disolvente alcohólico, tal como, pero sin limitación, etanol o metanol a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 80 °C, para dar compuestos de fórmula (21). El compuesto (21) puede desprotegerse usando ácidos, tales como, pero sin limitación, ácido clorhídrico para dar el compuesto (23). Como alternativa compuestos de fórmula (21) pueden tratarse con gas hidrógeno usando un catalizador metálico, tal como, pero sin limitación, paladio, platino o rodio sobre carbono en presencia de un disolvente alcohólico, tal como metanol o etanol para dar el compuesto (22).

Los compuestos de fórmula (23) también pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula (18) mediante (a) el tratamiento de compuestos de fórmula (18) con compuestos de fórmula (20) para dar compuestos de fórmula (22), usando las condiciones para la transformación de (19) en (21), (b) el tratamiento de compuestos de fórmula (22) con un aldehído de fórmula R<sub>3</sub>CHO, opcionalmente en presencia de un agente de secado (por ejemplo, sulfato de magnesio, gel de sílice y similares) en un disolvente inerte, o mezcla de disolventes, tales como diclorometano, benceno, tolueno, metanol, etanol, metilsulfóxido, y similares, a una temperatura de aproximadamente la

temperatura ambiente a aproximadamente 100 °C, y (c) la reacción del producto de la etapa (b) con un agente reductor a aproximadamente la temperatura ambiente. Los ejemplos del agente reductor incluyen, pero sin limitación, triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico y BH<sub>3</sub>-piridina.

- 5 Puede tratarse carbazato de terc-butilo con aldehídos de fórmula R<sub>3</sub>CHO para formar una hidrazona que, a su vez, se reduce con gas hidrógeno usando un catalizador metálico, tal como, pero sin limitación, paladio, platino o rodio sobre carbono en presencia de un disolvente alcohólico, tal como metanol o etanol, para dar compuestos de fórmula (25). Los compuestos de fórmula (25) pueden hacerse reaccionar con epóxidos de fórmula (26) en un disolvente inerte, tal como, pero sin limitación, diclorometano o dicloroetano, seguido de tratamiento con bases, tales como, pero sin limitación, carbonato potásico para proporcionar los compuestos de fórmula (27).

10 Los compuestos de fórmula (23) pueden tratarse con ácidos carboxílicos que tengan la fórmula AC(O)OH (los ejemplos de tales ácidos carboxílicos incluyen compuestos de fórmula (7), (13), y similares) o sus sales, y un agente de activación, opcionalmente en presencia de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBT) o 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (HOOBT), y opcionalmente en presencia de una base inorgánica (por ejemplo, NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH o KOH y similares) en un disolvente inerte (por ejemplo, 1:1 de acetato de etilo/agua o acetato de isopropilo/agua o tolueno/agua o THF/agua y similares) a aproximadamente temperatura ambiente, o una base de amina orgánica (por ejemplo, imidazol, 1-metilimidazol, 2-metilimidazol, 2-isopropilimidazol, 4-metilimidazol, 4-nitroimidazol, piridina, N,N-dimetilaminopiridina, 1,2,4-triazol, pirrol, 3-metilpirrol, trietilamina o N-metilmorfolina y similares) en un disolvente inerte (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, THF, tolueno, acetonitrilo, DMF, diclorometano y similares) a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C para proporcionar los compuestos de fórmula (24). Los ejemplos del agente de activación incluyen, pero sin limitación, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC), DEPBT(3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), y 1,3-di-terc-butilcarbodiimida.

20 Como alternativa, una sal o un derivado de éster activado de los ácidos de fórmula (7) o (13) (por ejemplo, el cloruro de ácido, preparado por reacción del ácido carboxílico con cloruro de tionilo en acetato de etilo o THF o cloruro de oxalilo en tolueno/DMF) puede hacerse reaccionar con compuestos de fórmula (23).

30 De forma análoga, los compuestos de fórmula (27) pueden tratarse con ácidos de fórmula AC(O)OH (por ejemplo, ácidos de fórmula (7), (13), y similares) o sus sales correspondientes para proporcionar los compuestos de fórmula (28).

35 La presente invención se describirá ahora junto con ciertas realizaciones preferidas que no pretenden limitar su alcance. Por el contrario, la presente invención incluye todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse dentro del alcance de las reivindicaciones. Por lo tanto, los siguientes ejemplos, que incluyen realizaciones preferidas, ilustrarán la práctica preferida de la presente invención, entendiéndose que los ejemplos tienen fines de ilustración de ciertas realizaciones preferidas y se presentan para proporcionar lo que se cree que será la descripción más útil y fácilmente comprensible de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

40 Se entenderá que el término "purificación", como se usa en lo sucesivo en este documento, a menos que se indique otra cosa, significa cromatografía en columna usando una columna de gel de sílice y eluyendo la columna con un sistema de disolventes como se especifica en los detalles experimentales.

45 Los compuestos de la invención fueron nombrados por ACD/ChemSketch versión 4.01 1 (desarrollado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá) o se les proporcionaron nombres coherentes con la nomenclatura ACD.

50 Ejemplo 1

(1S)-1-({2-[(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

55 Ejemplo 1A

ácido (2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoico

60 Se disolvió (L)-terc-leucina (10 g, 0,076 mol) en 1,4-dioxano (40 ml) y se trató con NaOH 2 M (125 ml, 3,2 equivalentes) seguido de la adición gota a gota de cloroformiato de metilo (11,2 ml, 1,9 equivalentes) a 25 °C. La mezcla se calentó a 60 °C durante 22 h, se enfrió y se extrajo dos veces con diclorometano. La capa acuosa se separó, se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con HCl 4 N (60 ml). La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo, y la fase orgánica se separó, se secó con sulfato sódico, se filtró, y los disolventes se evaporaron para dar 65 14,1 g (98%) del compuesto del título.

## Ejemplo 1B

2-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)hidrazinacarboxilato de terc-butilo

- 5 El Ejemplo 1A (8 g, 42,3 mmol) se disolvió en DMF (200 ml) y se trató con EDAC (11,96 g, 1,48 equivalente) y HOBT (8,8 g, 1,54 equivalentes) a 25 °C. Después de agitar esta mezcla durante 15 min, se añadió carbazato de t-butilo (6,1 g, 1,1 equivalentes) seguido de N-metil morfolina (8 ml, 1,72 equivalentes) y la agitación continuó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se inactivó con bicarbonato sódico 1 N y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los disolventes se evaporaron, y el residuo se purificó usando acetato de etilo al 30%/hexanos para dar 11,5 g (90%) del compuesto del título.

## Ejemplo 1C

(1S)-1-(hidrazinocarbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

- 15 El Ejemplo 1B (11,5 g, 0,037 mol) se disolvió en THF (200 ml) y HCl 4 N (70 ml) a 60 °C durante 5 h. Los disolventes se evaporaron para dar 9,2 g (cuant.) del compuesto del título en forma de la sal clorhidrato.

## Ejemplo 1D

(1S)-2,2-dimetil-1-((2E)-2-[4-(2-piridinil)bencilideno]hidrazino)carbonil)propilcarbamato de metilo

- 20 El Ejemplo 1C (9,2 g, 0,045 mol) se disolvió en 2-propanol (90 ml) y se trató con 4-(2-piridil)benzaldehído (7 g, 1 equivalente) durante 10 min antes de su calentamiento a 80 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió, se trató con hexanos (90 ml), y los sólidos se filtraron y se repartieron entre bicarbonato sódico 1 N y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato sódico, se filtró, y los disolventes se evaporaron para dar 12,8 g (91%) del compuesto del título.

## Ejemplo 1E

(1S)-2,2-dimetil-1-((2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino)carbonil)propilcarbamato de metilo

- 30 El Ejemplo 1D (6,4 g, 0,017 mol) se disolvió en metanol (64 ml) y se trató con Pd al 10%/C (0,64 g) y un globo de hidrógeno a 25 °C durante 16 h. El catalizador se filtró, y los disolventes se evaporaron. Los sólidos se purificaron usando acetato de etilo al 80%/hexanos para dar 10,7 g (83%) del compuesto del título.

## Ejemplo 1F

(1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-{2-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)-1-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}propilcarbamato de terc-butilo

- 40 El Ejemplo 1E (10,7 g, 0,029 mol) se disolvió en 2-propanol (30 ml) y hexanos (60 ml) y se combinó con (2S,3S)-3-N-terc-butoxicarbonilamino-1,2-epoxi-4-fenilbutano (9,15 g, 1,2 equivalente) a 65 °C durante 2,5 días. Los disolventes se evaporaron, y la mezcla se trituró con acetato de etilo al 40%/hexanos (200 ml) y se calentó a 60 °C durante 4 min. La mezcla se enfrió y se agitó a 25 °C durante 30 min antes de filtrar los sólidos de color blanco. Las aguas madre se evaporaron y se purificaron usando acetato de etilo al 80%/hexanos para dar más gramos con un total de 12 g (65%) del compuesto del título.

## Ejemplo 1G

(1S)-1-((2-[(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

- 50 El Ejemplo 1F (12 g, 0,019 mol) se disolvió en THF (100 ml), se trató con HCl 4 N (33 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h. Los disolventes se evaporaron, la mezcla se hizo alcalina con bicarbonato sódico saturado (220 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y los disolventes se evaporaron para dar 9,5 g (94%) del compuesto del título.

## Ejemplo 2

(1S)-1-[[2-[(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetil-propilcarbamato de metilo

## Ejemplo 2A

(1S)-1-[[2E)-2-(4-metoxibencilideno)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Se disolvió p-anisaldehído (0,34 g, 2,5 mmol) en isopropanol (2 ml) y se trató con el Ejemplo 1C (0,1 g, 1 equivalente) a 80 °C durante 4 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y hidrosulfito sódico saturado, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron para dar 0,69 g (86%) el compuesto del título, usado directamente sin purificación.

5

Ejemplo 2B

(1S)-1-[[2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

10 El Ejemplo 2A (0,68 g, 2,1 mmol) se disolvió en dicloroetano (0,2 ml) y se trató con triacetoxi-borohidruro sódico (0,86 g, 2 equivalente) y ácido trifluoroacético (25 µl, 1,5 equivalente) a 25 °C durante 4 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo en bruto se purificó usando acetato de etilo:hexanos (2:1)-acetato de etilo para dar 0,4 g (57%) del compuesto del título.

15 Ejemplo 2C

(1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-(1-(4-metoxibencil)-2-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)hidrazino)propilcarbamato de terc-butilo

20 El Ejemplo 2B (0,39 g, 1,23 mmol) se disolvió en isopropanol:hexanos (10 ml, 1:1) y se trató con (2S,3S)-3-N-terc-butoxicarbonilamino-1,2-epoxi-4-fenilbutano (0,39 g, 1,1 equivalente) a 65 °C durante 2 días. Los disolventes se evaporaron, y el residuo en bruto se cristalizó usando acetato de etilo:hexanos (1:1) para dar 0,58 g (82%) del compuesto del título.

Ejemplo 2D

25

(1S)-1-[[2-[(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetil-propilcarbamato de metilo

30 El Ejemplo 2C (0,58 g, 0,99 mmol) se disolvió en THF (4,5 ml) y se trató con HCl 4 N (1,5 ml) a 60 °C durante 3 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo en bruto se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y los disolventes se evaporaron para dar 0,46 g (96%) del compuesto del título en bruto.

Ejemplo 3

35

(1S,2S)-1-[[2-[(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-(4-bromobencil)hidrazino]carbonil]-2-metilbutilcarbamato de metilo

Ejemplo 3A

40

ácido (3S,4S)-3-[(metoxicarbonil)amino]-4-metilhexanoico

45 Se disolvió (L)-isoleucina (7,43 g, 57 mmol) en dioxano (28 ml) y se trató con hidróxido sódico 2 N (93,5 ml, 3,3 equivalentes) y cloroformiato de metilo (8,75 ml, 2 equivalentes) a 60 °C durante 16 h. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x). La mezcla se hizo ácida con HCl 4 N, se extrajo con acetato de etilo (3 x), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron para dar 8,6 g (80%) del compuesto del título.

Ejemplo 3B

50

2-[(2S,3S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]hidrazinacarboxilato de terc-butilo

55 El Ejemplo 3A (0,54 g, 2,85 mmol) se disolvió en acetato de etilo (14 ml) y se trató con EDAC (0,49 g, 1,1 equivalentes), HOBT (0,42 g, 1,1 equivalentes), NMM (0,48 ml, 1,2 equivalentes) y carbazato de t-butilo (0,45 g, 1,2 equivalentes) a 25 °C durante 16 h. La mezcla se lavó con bicarbonato sódico saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron. El residuo en bruto se purificó usando diclorometano-metanol al 7%/diclorometano para dar 0,77 g (89%) del compuesto del título.

Ejemplo 3C

60

(1S,2S)-1-(hidrazinocarbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo

65 El Ejemplo 3B (0,86 g, 2,85 mmol) se disolvió en HCl 4 N/dioxano (7,2 ml) a 25 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con bicarbonato sódico saturado y se hizo básica con hidróxido sódico 1 N. La mezcla se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y los disolventes se evaporaron para dar 0,58 g (64%) del compuesto del título.

## Ejemplo 3D

(1S,2S)-1-[[2-(4-bromobencil)hidrazino]carbonil]-2-metilbutilcarbamato de metilo

- 5 El Ejemplo 3C (0,32 g, 1,58 mmol) se disolvió en isopropanol (8 ml) y se trató con 4-bromobenzaldehído (0,29 g, 1 equivalente) y sulfato de magnesio (0,95 g, 5 equivalente) a 80 °C durante 3 h. La mezcla se filtró, y los disolventes se evaporaron para dar la imina en bruto que se disolvió en THF (8 ml) y se trató con cianoboro-hidruro sódico (0,1 g, 1,05 equivalentes) seguido de ácido toluenosulfónico (0,3 g, 1 equivalente) a 25 °C durante 16 h. La mezcla se inactivó con bicarbonato sódico saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron para dar 0,36 g (61%) del compuesto del título.

## Ejemplo 3E

- 15 (1S,2S)-1-bencil-3-(1-(4-bromobencil)-2-((2S,3S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil)hidrazino)-2-hidroxi-propilcarbamato de terc-butilo

El Ejemplo 3D (0,36 g, 0,96 mmol) se disolvió en isopropanol (4,8 ml) y se trató con (2S,3S)-3-N-terc-butoxicarbonilamino-1,2-epoxi-4-fenilbutano (0,3 g, 1,2 equivalente) a 65 °C durante 1 h. La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 días y se enfrió a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y el residuo en bruto se purificó usando cloroformo-metanol al 3%/cloroformo para dar 0,48 g (78%) del compuesto del título.

## Ejemplo 3F

- 25 (1S,2S)-1-[[2-[(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-(4-bromobencil)hidrazino]carbonil]-2-metilbutilcarbamato de metilo

El Ejemplo 3E (0,48 g, 0,755 mmol) se disolvió en THF (5 ml), se trató con HCl 2 N (3,8 ml) a 50 °C durante 16 h y se enfrió a temperatura ambiente. Los disolventes se concentraron, se trituraron con etanol, y los sólidos se filtraron y se secaron para dar 0,4 g (97%) del compuesto del título.

## Ejemplo 4

2-[(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazinacarboxilato de terc-butilo

- 35 Ejemplo 4A

(2E)-2-[4-(2-piridinil)bencilideno]hidrazinacarboxilato de terc-butilo

40 Se disolvió 4-(2-piridil)benzaldehído (15 g, 0,082 mol) en etanol (150 ml) y se trató con carbazato de t-butilo (10,3 g, 0,078 mol) a 80 °C durante 4 h. La mezcla se combinó con agua (200 ml), los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron al vacío para dar 22,5 g (92%) del compuesto del título.

## Ejemplo 4B

- 45 2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazinacarboxilato de terc-butilo

El Ejemplo 4A (15 g, 0,05 mol) se disolvió en metanol (100 ml) y se trató con Pd al 10%/C (1,5 g) y un globo de hidrógeno durante 4 h. El catalizador se filtró, y los disolventes se evaporaron para dar 15 g (98%) del compuesto del título.

## Ejemplo 4C

(1S)-1-bencil-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo

55 Se disolvió (S)-N-Bocfenilalaninol (5 g, 0,019 mol) en diclorometano (150 ml) y trietilamina (8,3 ml, 3 equivalentes) a 0 °C y se trató con una solución de complejo de piridina-trióxido de azufre (9,5 g, 3 equivalentes) en DMSO (30 ml) durante varios minutos. Después de 1 h a 0 °C, la mezcla se añadió a hielo-agua (200 ml). El diclorometano se evaporó y la mezcla se extrajo con éter (100 ml, 4 x). La capa orgánica se lavó con ácido cítrico al 10%, agua, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y los disolventes se evaporaron para dar 5,3 g del compuesto del título.

## Ejemplo 4D

(1S)-1-bencil-2-propenilcarbamato de terc-butilo

- 65 Se suspendió bromuro de trifenil metilfosfonio (13,1 g, 0,037 mol) en tolueno (150 ml) y se trató con terc-butóxido potásico 1 M en THF (28,8 ml, 0,8 equivalentes) a 25 °C durante 16 h. Esta solución se añadió gota a gota a una

suspensión del Ejemplo 4C en tolueno (100 ml) a -78 °C durante 15 min. Después de 1,5 h, la mezcla se calentó a 25 °C y se repartió entre cloruro de amonio saturado (100 ml) y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y los disolventes se evaporaron. El aceite se disolvió de nuevo en éter:hexanos (10 ml, 1:1) y se filtró para retirar el óxido de trifenilfosfina. El filtrado se evaporó y el residuo en bruto se purificó usando acetato de etilo:hexanos (1:6) para dar 2,4 g (49%) del compuesto del título.

## Ejemplo 4E

(1S)-1-(2-oxiranil)-2-fenil-N-(trifluorometil)etanamina

El Ejemplo 4D (2,4 g, 9,7 mmol) se disolvió en HCl 4 N/dioxano (18 ml) a 25 °C durante 1 h. Los disolventes se evaporaron. Este residuo se disolvió en diclorometano (15 ml) y se trató con piridina (8 ml, 10 equivalentes) y anhídrido trifluoroacético (3 g, 1,5 equivalentes) a 25 °C durante 1 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo en bruto se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y los disolventes se evaporaron para dar 2,63 g de olefina en bruto que se disolvió de nuevo en diclorometano (50 ml) y se trató con ácido m-cloroperbenzoico (8,36 g, 1,5 equivalentes, 70%) a 0 °C. La mezcla se calentó a 25 °C durante 16 h, se diluyó con éter (200 ml), se lavó con sulfato sódico al 10%, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y los disolventes se evaporaron. El residuo en bruto se purificó usando cloroformo-metanol al 2%/cloroformo para dar 1,5 g (59%) del compuesto del título.

## Ejemplo 4F

2-[(2S,3S)-2-hidroxi-4-fenil-3-[(trifluorometil)amino]butil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazinacarboxilato de terc-butilo

El Ejemplo 4E (1,5 g, 5,8 mmol) se disolvió en isopropanol (22 ml) y se trató con el Ejemplo 4B (1,7 g, 1 equivalente) a 65 °C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo en bruto se purificó usando cloroformo al 0-50% en acetato de etilo para dar 0,86 g (28%) del compuesto del título.

## Ejemplo 4G

2-[(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazinacarboxilato de terc-butilo

El Ejemplo 4F (0,2 g, 0,36 mmol) se disolvió en metanol (3,7 ml) y se trató con carbonato potásico al 10% (1,5 ml) a 60 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y los disolventes se evaporaron. El residuo en bruto se purificó usando cloroformo-cloroformo/metanol al 5%/hidróxido de amonio al 0,2% para dar 0,17 g (100%) del compuesto del título.

## Ejemplo 5

(1S)-1-({2-[(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-bencil}hidrazino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

## Ejemplo 5A

1-({[2-(trimetilsilil)etoxi]carbonil}oxi)-2,5-pirrolidinadiona

Se disolvió trimetilsililetanol (7,4 ml, 52 mmol) en acetonitrilo (260 ml) y se trató con carbonato de disuccinimóilo (20 g, 1,5 equivalentes) y trietilamina (33 ml, 3 equivalentes) a 25 °C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron, el residuo se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se trituró con éter para formar un sólido que se filtró y se secó para dar 11,12 g (82%) del compuesto del título.

## Ejemplo 5B

hidrazinacarboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

Se disolvió hidrazina hidrato (1,87 ml, 38 mmol) en THF (16 ml) a 0 °C y se trató con el Ejemplo 5A (2 g, 0,2 equivalente) en THF (7 ml) durante 10 min. La mezcla se calentó a 25 °C durante 16 h y se diluyó con acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y los disolventes se evaporaron para dar 1,31 g (99%) de un aceite en bruto que se disolvió de nuevo en etanol (14 ml) y se trató con benzaldehído (0,72 ml, 1 equivalente) a 25 °C durante 2 días. Los disolventes se evaporaron y el residuo en bruto se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron. El aceite en bruto se cristalizó por tratamiento con éter/hexano y se filtró para dar 1,85 g (99%) del compuesto del título.

## Ejemplo 5C

2-bencilhidrazinacarboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

- 5 El Ejemplo 5B (1,69 g, 6,4 mmol) se disolvió en THF (25 ml) y se trató con cianoborohidruro sódico (0,48 g, 1,2 equivalentes) seguido de la adición de una solución de ácido toluenosulfónico (1,4 g, 1,2 equivalentes) en THF (12 ml) a 25 °C durante 1 día. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y los disolventes se evaporaron. El residuo en bruto se disolvió en THF:metanol (10 ml, 5:1) y se trató con hidróxido sódico 1 N (35 ml) a 0 °C durante 1 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron para dar 1,74 g (100%) del producto en bruto.

## Ejemplo 5D

- 15 2-bencil-2-((2S,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)hidrazinacarboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

El Ejemplo 5C (1,7 g, 6,4 mmol) se disolvió en isopropanol (17 ml) y se trató con (2S,3S)-3-N-terc-butoxicarbonilamino-1,2-epoxi-4-fenilbutano (1,68 g, 1 equivalente) a 65 °C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron, y el residuo en bruto se purificó usando hexano-acetona al 8%/hexano para dar 1,61 g (48%) del compuesto del título.

## Ejemplo 5E

(1S,2S)-1-bencil-3-(1-bencilhidrazino)-2-hidroxiopropilcarbamato de terc-butilo

- 25 El Ejemplo 5D (1,42 g, 2,68 mmol) se disolvió en THF (26 ml) y se trató con fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (8,4 ml, 3 equivalentes) a 25 °C durante 1 h seguido de 50 °C durante 3 h. La mezcla se repartió entre cloroformo y agua, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron para dar 1,01 g (100%) del compuesto del título.

## Ejemplo 5F

(1S,2S)-1-bencil-3-(1-bencil-2-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)hidrazino)-2-hidroxiopropilcarbamato de terc-butilo

- 35 Una solución 0,2 M del Ejemplo 5E (2 ml, 0,4 mmol) en THF se trató con el Ejemplo 1A (79 mg, 1,1 equivalentes), DEPBT (0,24 g, 2 equivalentes) y trietilamina (0,22 ml, 4 equivalentes) a 25 °C durante 16 h. La mezcla se trató con carbonato sódico al 10% y diclorometano, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron.

## Ejemplo 5G

(1S)-1-((2-((2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-bencilhidrazino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

- 45 Una solución del Ejemplo 5F en THF (4 ml) se trató con HCl 4 N y se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con bicarbonato sódico saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron para dar 83 mg (100%) del compuesto del título.

## Ejemplo 6

(1S,2S)-1-((2-((2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-bencilhidrazino)carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo

- 55 Una solución del Ejemplo 5E (1,38 ml, solución 0,2 M en THF, 0,275 mmol) se trató con el Ejemplo 3A (57 mg, 1,2 equivalentes), DEPBT (99 mg, 1,2 equivalentes) y trietilamina (92 µl, 2,4 equivalentes) y se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla se trató con carbonato sódico al 10% (2 ml) y diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron. El residuo en bruto se purificó usando acetato de etilo para dar 79 mg (51%) del producto en bruto. Este material se disolvió en THF (4 ml) y se trató con HCl 4 N (2 ml) a 70 °C durante 3 h. La mezcla se inactivó con bicarbonato sódico saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron para dar 65 mg (100%) del compuesto del título.

## Ejemplo 7A

- 65 2-((2S,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazinacarboxilato de terc-butilo



Una solución del Ejemplo 4B (0,84 g, 2,8 mmol) en isopropanol (9 ml) se trató con (2S,3S)-3-N-terc-butoxi-carbonilamino-1,2-epoxi-4-fenilbutano (0,74 g, 1 equivalente), se agitó a 65 °C durante 16 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se concentraron. Se añadió éter para precipitar el sólido que se filtró para dar 0,8 g (57%) del compuesto del título.

#### Ejemplo 7B

(1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-{1-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}propilcarbamato de terc-butilo

Una solución del Ejemplo 7A (0,6 g, 1,1 mmol) en THF (5,3 ml) se trató con HCl 4 N (1,9 ml), se agitó a 60 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y el residuo se destiló azeotrópicamente con etanol dos veces para dar 0,6 g (100%) de la sal clorhidrato del compuesto del título. Esta sal se disolvió en THF (20 ml) y se trató con bicarbonato sódico (0,43 g, 4 equivalentes) en agua (5 ml) y  $\text{BoC}_2\text{O}$  (0,295  $\mu\text{l}$ , 1 equivalente) a 25 °C durante 3 h. Los disolventes se evaporaron, y el residuo en bruto se repartió entre cloroformo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron. El residuo en bruto se purificó usando metanol al 2%/cloroformo para dar 0,357 g (72%) del compuesto del título.

#### Ejemplo 7C

(1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-{2-[(2S,3S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil]-1-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}propilcarbamato de terc-butilo

Una solución del Ejemplo 7B (0,36 g, 0,77 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató con tetrafluoroborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TPTU) (0,344 g, 1,5 equivalente), y diisopropil etil amina (0,4  $\mu\text{l}$ , 3 equivalentes) a 0 °C durante 20 min. Se añadió una solución del Ejemplo 3A (0,22 g, 1,5 equivalente) en diclorometano (5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se lavó con agua, bicarbonato sódico al 10% y salmuera, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron. El residuo en bruto se purificó usando metanol al 1%/cloroformo para dar 0,37 g (76%) del compuesto del título.

#### Ejemplo 7D

(1S,2S)-1-({2-[(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo

Una solución del Ejemplo 7C (0,37 g, 0,59 mmol) en THF (4 ml) se trató con HCl 4 N (1 ml), se agitó a 60 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron, y el residuo en bruto se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico al 10%. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron para dar 0,28 g (89%) del compuesto del título.

#### Ejemplo 8

(2S)-N'-[(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]-5-oxo-N'-[4-(2-piridinil)bencil]-2-pirrolidinacarbohidrazida

Se disolvió ácido (L)-piroglutámico (14 mg, 0,11 mmol) en THF (1,1 ml) y se trató con el Ejemplo 7B (50 mg, 1 equivalente), trietilamina (0,11 ml, 7 equivalentes) y DEPBT (48 mg, 1,5 equivalentes) a 25 °C durante 16 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y carbonato potásico al 10%, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y los disolventes se evaporaron. El residuo en bruto se purificó usando metanol al 0-10%/cloroformo para dar 31 mg (48%) del compuesto del título. Este material (28 mg, 0,049 mmol) se disolvió en diclorometano: ácido trifluoroacético (0,6 ml, 1:1) a 25 °C durante 2 h, y los disolventes se evaporaron para dar 23 mg (100%) del compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético.

Los compuestos enumerados en la Tabla 1, en la que la  $X_4$  representa el punto de unión a la estructura núcleo (A), se prepararon mediante los procedimientos que se ilustran en el Ejemplo 8, sustituyendo los ácidos correspondientes con (L)-ácido piroglutámico:

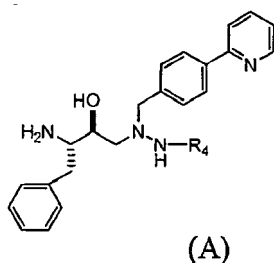


Tabla 1

Ej.	R <sub>4</sub>	Ej.	R <sub>4</sub>
9		12	
10		13	
11			

## Ejemplo 14

- 5 (3R)-2-[(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazinacarboxilato de 2-oxotetrahidro-3-furanilo

## Ejemplo 14A

1-[[[(3R)-2-oxotetrahidro-3-furanil]oxi]carbonil]oxi]-2,5-pirrolidinadiona

- 10 Se disolvió (R)-alfa-hidroxi-2-butilpirrolidina (8 µl, 0,11 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) y se trató con trietilamina (45 µl, 1,5 equivalentes) y carbonato de disuccinimido (42 mg, 1,5 equivalentes) a 25 °C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó.

## 15 Ejemplo 14B

(3R)-2-[(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazinacarboxilato de 2-oxotetrahidro-3-furanilo

- 20 Una solución del Ejemplo 7B (50 mg, 0,11 mmol) en THF (1 ml) se trató con trietilamina (80 µl, 5 equivalentes) y Ejemplo 14A (26 mg, 1 equivalente), se agitó a 50 °C durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó y se purificó usando cloroformo al 20%/acetato de etilo para dar 23 mg (35%) del compuesto del título. Este material se disolvió en diclorometano:ácido trifluoroacético (0,4 ml, 1:1), se agitó a 25 °C durante 1 h, y los disolventes se evaporaron para dar 23 mg (100%) del compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético.

25

## Ejemplo 15

(3S)-2-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazinacarboxilato de 2-oxotetrahidro-3-furanilo

- 30 El Ejemplo 15 se preparó usando los procedimientos de los Ejemplos 14A y 14B, sustituyendo (R)-alfa-hidroxi-2-butilpirrolidina por (S)-alfa-hidroxi-2-butilpirrolidina.

## Ejemplo 16

- 35 (3R)-2-[(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazinacarboxilato de 4,4-dimetil-2-oxotetrahidro-3-furanilo

El Ejemplo 16 se preparó usando los procedimientos de los Ejemplos 14A y 14B, sustituyendo (R)-alfa-hidroxi-2-butilpirrolidina por (R)-alfa-pantolactona.

## Ejemplo 17

(3S)-2-[(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazinacarboxilato de 4,4-dimetil-2-oxotetrahidro-3-furanilo

5 El Ejemplo 17 se preparó usando los procedimientos de los Ejemplos 14A y 14B, sustituyendo (R)-alfa-hidroxi-butirilactona por (S)-alfa-pantolactona.

## Ejemplo 18

10 (1S)-1-[(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-bencilhidrazino}carbonil)-2-metilpropilcarbamato de metilo

## Ejemplo 18A

15 (2S)-Ácido 2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoico

Una solución de (L)-valina (7,43 g, 57 mmol) en dioxano (28 ml) se trató con hidróxido sódico 2 N (93,5 ml, 3,3 equivalentes) y clorofornato de metilo (8,75 ml, 2 equivalentes), se agitó a 60 °C durante 16 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x). La mezcla se acidificó con HCl 4 N, se extrajo con acetato de etilo (3 x), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron para dar 8,6 g (80%) del compuesto del título.

## Ejemplo 18B

25 (1S)-2-metil-1-[(2-[(4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)propilcarbamato de metilo

Una solución del Ejemplo 4B (0,18 g, 0,6 mmol) en diclorometano:ácido trifluoroacético (4 ml, 1:1) se agitó a 25 °C durante 1 h y los disolventes se evaporaron. Este material se disolvió en THF (1 ml) y se trató con diisopropiletil amina (0,31 ml, 3 equivalentes), DEPBT (0,36 g, 2 equivalentes) y el Ejemplo 18A (0,105 g, 1 equivalente) y se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla se repartió entre diclorometano y carbonato sódico al 10%, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron. El residuo en bruto se purificó usando metanol al 2%/cloroformo para dar 0,1 g (47%) del compuesto del título.

## Ejemplo 18C

35 (1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]-1-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}propilcarbamato de terc-butilo

Una solución del Ejemplo 18B (0,1 g, 0,28 mmol) en hexano:isopropanol (6 ml, 1:1) se trató con (2S,3S)-3-N-terc-butoxicarbonilamino-1,2-epoxi-4-fenilbutano (75 mg, 1 equivalente), se agitó a 70 °C durante 2 días y se enfrió a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y el residuo en bruto se purificó usando metanol al 2%/cloroformo para dar 0,11 g (63%) del compuesto del título.

## Ejemplo 18D

45 (1S)-1-[(2-[(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2-metil-propilcarbamato de metilo

Una solución del Ejemplo 18C (0,11 g, 0,18 mmol) en THF (2 ml) se trató con HCl 4 N (0,3 ml), se agitó a 60 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se neutralizó con bicarbonato sódico al 10%, se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron para dar 92 mg (100%) del compuesto del título.

## Ejemplo 19

55 (1S)-1-[(2-[(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-[(2-(5-metil-3-isoxazolil)-1,3-tiazol-4-il]metil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

## Ejemplo 19A

60 (1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]hidrazino}propil-carbamato de terc-butilo

Una solución del Ejemplo 5F (0,115 g, 0,2 mmol) en metanol (2 ml) se trató con Pd(OH)<sub>2</sub> (38 mg) y HCl 4 N (52 µl, 1 equivalente) y un globo de hidrógeno a 25 °C durante 3,5 h. Los disolventes se evaporaron, y el residuo en bruto se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se

secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron para dar 90 mg (93%) del compuesto del título.

## Ejemplo 19B

- 5 (1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-(2-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil)-1-[[2-(5-metil-3-isoxazolil)-1,3-tiazol-4-il]metil]hidrazino)propilcarbamato de terc-butilo

Una solución del Ejemplo 19A (0,4 g, 0,86 mmol) en dicloroetano (5,7 ml) se trató con ácido acético (99  $\mu$ l, 2 equivalentes), 2-(5-metil-3-isoxazolil)tiazol 4-carboxaldehído (0,199 g, 1,2 equivalentes) y triacetoxi-borohidruro  
10 sódico (0,545 g, 3 equivalentes) y se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y los disolventes se evaporaron. El residuo en bruto se purificó por HPLC cromatografía de fase inversa usando agua (ácido trifluoroacético al 0,1%):acetonitrilo (95:5) a acetonitrilo (100%) para dar 0,55 g (60%) del compuesto del título.

## Ejemplo 19C

- 20 (1S)-1-[[2-[(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-[[2-(5-metil-3-isoxazolil)-1,3-tiazol-4-il]metil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una solución del Ejemplo 19B (0,268 g, 0,42 mmol) en THF (2,1 ml) se trató con HCl 4 N (0,7 ml), se agitó a 60 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron para dar 0,2 g (100%) de la sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título.

- 25 Los compuestos enumerados en la Tabla 2, en la que X<sub>3</sub> representa el punto de unión a la estructura núcleo (B), se prepararon mediante los procedimientos que se ilustran en los Ejemplos 19B y 19C, sustituyendo 2-(5-metil-3-isoxazolil)tiazol 4-carboxaldehído por los aldehídos correspondientes:

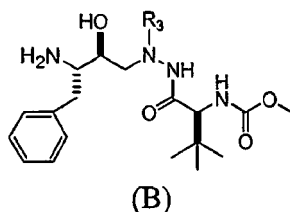


Tabla 2

Ej.	R <sub>3</sub>	Ej.	R <sub>3</sub>
20		23	
21		24	
22		25	

## Ejemplo 26

(1S,2S)-1-((2-[(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-bencilhidrazino)carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo

## Ejemplo 26A

(1S,2S)-1-[(2-bencilhidrazino)carbonil]-2-metilbutilcarbamato de metilo

Una solución del Ejemplo 3A (3,32 g, 17,5 mmol) en THF (70 ml) se trató con sal bencilhidrazina di-HCl (3,42 g, 1 equivalente), diisopropiletil amina (9,2 ml, 3 equivalentes), EDAC (6,05 g, 1,8 equivalentes) y HOBT (3,56 g, 1,5

equivalentes) y se agitó a 25 °C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron, y el residuo en bruto se repartió entre cloroformo y bicarbonato sódico al 10%. La capa orgánica se separó, se lavó con bicarbonato sódico al 10% y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron. El residuo en bruto se purificó usando metanol al 1%/cloroformo para dar 2,41 g (47%) del compuesto del título.

5

## Ejemplo 26B

(1S,2S)-1-bencil-3-(1-bencil-2-((2S,3S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil)hidrazino)-2-hidroxiopropilcarbamato de terc-butilo

10

Una solución del Ejemplo 26A (2,41 g, 8,2 mmol) en isopropanol:hexano (42 ml, 1:1) se trató con (2S,3S)-3-N-terc-butoxicarbonilamino-1,2-epoxi-4-fenilbutano (2,19 g, 1 equivalente), se agitó a 65 °C durante 16 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se combinó con salmuera y se extrajo tres veces con cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los disolventes se evaporaron. El residuo en bruto se purificó usando metanol al 2%/cloroformo para dar 4,57 g (100%) del compuesto del título.

15

## Ejemplo 26C

20 (1S,2S)-1-([2-((2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-bencilhidrazino]carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo

Una solución del Ejemplo 26B (4,57 g, 8,2 mmol) en THF (60 ml) se trató con HCl 4 N (14,4 ml), se agitó a 60 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron, y el residuo en bruto se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico al 10%. La capa orgánica se separó, se lavó con bicarbonato sódico al 10% y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron para dar 3,41 g (89%) del compuesto del título.

25

## Ejemplo 27

30 (1S,2S)-1-([2-([2-((2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo

## Ejemplo 27A

35 (1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-(1-(4-metoxibencil)-2-((2S,3S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil)hidrazino)propilcarbamato de terc-butilo

Una solución del Ejemplo 26B (1,2 g, 2,2 mmol) en metanol (7 ml) se trató con Pd(OH)<sub>2</sub> (0,24 g), HCl 4 N (0,54 ml) y se agitó en un globo de hidrógeno a 25 °C durante 16 h. El catalizador se filtró, se lavó con metanol, y los disolventes se evaporaron para dar 1 g (100%) del producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa. Este material (0,5 g, 1,1 mmol) se disolvió en dicloroetano (4 ml) y se trató con ácido acético (0,12 ml, 2 equivalentes), triacetoxiborohidruro sódico (0,57 g, 2,5 equivalentes) y p-anisaldehído (0,26 ml, 2 equivalentes) a 25 °C durante 16 h. La mezcla se inactivó con bicarbonato sódico al 10% y cloroformo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron. El residuo en bruto se purificó usando metanol al 1%/cloroformo para dar 0,38 g (60%) del compuesto del título.

40

45

## Ejemplo 27B

50 (1S,2S)-1-([2-([2-((2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-(4-metoxibencil)hidrazino] carbonil)-2-metil-butilcarbamato de metilo

El Ejemplo 27A (0,38 g, 0,6 mmol) se disolvió en THF (5 ml) se trató con HCl 4 N (1,1 ml), se agitó a 60 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron, y el residuo se trituró con etanol, se filtró y se secó para dar 0,29 g (100%) del compuesto del título.

55

## Ejemplo 28

(2S,3S)-ácido 3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoico

60 Ejemplo 28A

(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)acetaldehído

65 A una solución de ftalimida dietilacetil (15 g) en tetrahidrofurano (THF) (30 ml) se le añadió HCl acuoso al 10% (18 ml). Después de calentar a 75 °C durante 5 h, la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, se separó el acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio (MgSO<sub>4</sub>). La solución se filtró y se evaporó para proporcionar

11,2 g del compuesto del título.

Ejemplo 28B

5 (2S,3S)-2-[[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]amino]-3-metilpentanoato de terc-butilo

10 A una solución del Ejemplo 28A (12,1 g) en metanol (20 ml) se le añadió clorhidrato de éster terc-butílico de L-isoleucina (13,0 g, 58 mmol), cianoborohidruro sódico (7,3 g, 116 mmol) y ácido acético (2 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C, el metanol se eliminó al vacío, se añadió diclorometano (500 ml) y la solución se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso (2 x 300 ml). La capa orgánica se concentró para dar 12,9 g del compuesto del título.

Ejemplo 28C

15 (2S,3S)-2-[(2-aminoetil)amino]-3-metilpentanoato de terc-butilo

15 A una solución del Ejemplo 28B (12,9 g) en etanol (400 ml) se le añadió hidrazina hidrato (11,2 ml). Después, la solución se calentó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar a 25 °C, el sólido resultante se disolvió en una solución 1 N de NaOH (200 ml) y agua (200 ml). Después, la solución se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y se evaporaron para proporcionar 6,8 g del compuesto del título.

20

Ejemplo 28D

(2S,3S)-3-metil-2-[(2-[[6-metil-2-piridinil]metil]amino)etil]amino]pentanoato de terc-butilo

25 Se disolvió 6-metil-2-piridinacarboxaldehído (4,25 g) en diclorometano (80 ml), se combinó con el Ejemplo 28C (8 g, 1 equivalente) y MgSO<sub>4</sub> (15 g) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2,5 h. La mezcla se filtró, se aclaró con diclorometano, y los disolventes se evaporaron. El residuo se disolvió en metanol (80 ml) y se trató con NaBH<sub>4</sub> a 0 °C durante 0,5 h. Los disolventes se evaporaron, y el residuo se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y los disolventes se evaporaron para dar 11 g del compuesto del título.

30

Ejemplo 28E

35 (2S,3S)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoato de terc-butilo

35 Una solución del producto del Ejemplo 28D en DMF (60 ml) se trató con bis-(p-nitrofenil)carbonato (12,6 g, 1,2 equivalentes) a 50 °C durante 5 h. Los disolventes se evaporaron, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, los disolventes se evaporaron, y el residuo se purificó usando acetato de etilo:hexanos (2:1) para dar 7,3 g (57%) del compuesto del título.

40

Ejemplo 28F

(2S,3S)-ácido 3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoico

45 Una solución del producto del Ejemplo 28E (7,3 g) en diclorometano (50 ml) y ácido trifluoroacético (50 ml) se agitó a 25 °C durante 3,5 h. Los disolventes se evaporaron y el ácido en bruto se usó directamente sin purificación.

50 Los compuestos enumerados en la Tabla 3, en la que X<sub>1</sub> y X<sub>5</sub> representan los puntos de unión a la estructura núcleo (C), se prepararon mediante los procedimientos que se ilustran en los Ejemplos 28A-28F, sustituyendo 6-metil-2-piridinacarboxaldehído por los aldehídos correspondientes, y sustituyendo clorhidrato de éster terc-butílico de L-isoleucina por los ésteres de aminoácidos correspondientes:

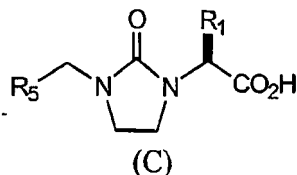


Tabla 3

Ej.	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	Ej.	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>
29			30		

Ej.	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	Ej.	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>
31			32		
33			34		
35			36		
37			38		
39			40		
41			42		
43			44		
45			46		
47			48		
49			50		
51			52		
53			54		
55			56		

Ej.	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	Ej.	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>
57			58		
59			60		

## Ejemplo 61

(2S)-ácido 3-metil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoico

## 5 Ejemplo 61A

Se trató 2-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]amino}etanol 2-metil-4-(clorometil)tiazol (2,24 g) con etanolamina (11,6 ml, 10 equivalentes) en diclorometano a 25 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se separó y se extrajo con acetato de etilo (5 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y los disolventes se evaporaron para dar 2,4 g (85%) del compuesto del título.

## Ejemplo 61B

## 15 2-hidroxietyl[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]carbamato de terc-butilo

El producto del Ejemplo 61A (2,4 g) se trató con dicarbonato de di-t-butilo (2,85 g, 1 equivalente) en tetrahidrofurano/NaHCO<sub>3</sub> 1 M (2:1) y se agitó a 25 °C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron, el residuo se acidificó con ácido cítrico al 10% y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó usando metanol al 1%/diclorometano para dar 1,91 g (52%) del compuesto del título.

## Ejemplo 61C

## 25 (2S)-3-metil-2-[(2-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]amino}etil)amino]butanoato de metilo

Una solución del producto del Ejemplo 61B (2,26 g) en diclorometano (20 ml) se trató con cloruro de oxalilo (5,4 ml, 1,5 equivalentes) a -78 °C y se agitó durante 15 min. Se añadió gota a gota DMSO (1,02 ml, 2 equivalentes) a -78 °C, se agitó durante 15 min y se inactivó con trietilamina (4 ml, 4 equivalentes) según la mezcla se calentaba a 0 °C. La mezcla se inactivó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> al 20% y se repartió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y los disolventes se evaporaron. A este producto en bruto se le añadió metanol/agua (7: 2), (L)-valina metil éster (1,21 g, 1 equivalente), acetato sódico trihidrato (1,96 g, 2 equivalentes) y se añadió en porciones NaCNBH<sub>3</sub> (0,95 g, 2 equivalentes) durante 30 min. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo se trató con diclorometano/ácido trifluoroacético (10 ml, 1:1), se agitó a 25 °C durante 2 h y se concentró para dar el compuesto del título aislado en forma de la sal de ácido trifluoroacético.

## Ejemplo 61D

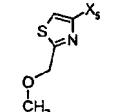
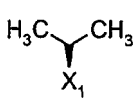
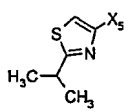
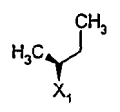
## 40 (2S)-ácido 3-metil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoico

Una solución del producto del Ejemplo 61C (5,4 g) en tetrahidrofurano (80 ml) se trató con carbonildiimidazol (6,1 g, 2 equivalentes) a 25 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con ácido cítrico al 10%, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y los disolventes se evaporaron. Una solución del residuo (3,3 g) en dioxano (20 ml) se trató con LiOH 1 M (20 ml) a 25 °C durante 2 h. Los disolventes se evaporaron, el residuo se acidificó con HCl al 10%, se extrajo con diclorometano/2-propanol (3:1), la capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y los disolventes se evaporaron para dar 1,5 g del compuesto del título.

50 Los compuestos enumerados en la Tabla 4, en la que X<sub>1</sub> y X<sub>5</sub> representan los puntos de unión a la estructura núcleo (C), se prepararon mediante los procedimientos que se ilustran en los Ejemplos 61A-61D, sustituyendo 6-metil-4-(clorometil)tiazol por los haluros correspondientes, y sustituyendo L-valina metil éster por los ésteres de aminoácidos correspondientes:



Tabla 4

Ejemplo	Ej.	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	Ejemplo	Ej.	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>
365038	62			428059	63		

## Ejemplo 64

5 (2S)-ácido 3,3-dimetil-2-{3-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoico

## Ejemplo 64A

10 2,2-dimetoxi-*N*-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)metil]etanamina

Una solución de 1-metil-2-formilbencimidazol (1 g) en metanol (27 ml) y ácido acético (0,54 ml) se trató con aminoacetaldehído dietilacetal (0,9 g, 1 equivalente) y NaCNBH<sub>3</sub> (0,85 g, 2 equivalentes) a 25 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera y se concentró. El residuo se purificó por eluyendo con metanol al 8%/diclorometano para dar 1,2 g (64%) del compuesto del título.

## Ejemplo 64B

20 2,2-dimetoxietil[(1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)metil]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo

Una solución del producto del Ejemplo 64A (1,2 g) en diclorometano (30 ml) se trató con 9-fluorenilmetil succinimida (1,6 g, 1,05 equiv.) a 0 °C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> al 10% y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por eluyendo con acetato de etilo:diclorometano (1:1) para dar 1,83 g (84%) del compuesto del título.

## Ejemplo 64C

30 (1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)metil(2-oxoetil)carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo

Una solución del producto del Ejemplo 64B (0,2 g) en tetrahidrofurano (0,2 ml) se trató con HCl al 30% (0,2 ml), se agitó a 75 °C durante 6 horas, se enfrió a 25 °C y se concentró. El residuo se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> al 10% y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (175 mg).

## Ejemplo 64D

40 (2S)-2-[(2-[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil][(1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)metil]amino)etil]amino]-3,3-dimetilbutanoato de metilo

Una solución del producto del Ejemplo 64C (0,178 g) y clorhidrato *t*-leucinato de (L)-metilo (76,1 mg, 1 equivalente) en metanol (1,7 ml) y ácido acético (17 µl) se trató con NaCNBH<sub>3</sub> (54 mg, 2 equivalentes) a 25 °C durante 3,5 horas. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> 1 N y salmuera y se concentró. El residuo se purificó por acetato de etilo:diclorometano (3:1) para dar 0,19 g (83%) del compuesto del título.

## Ejemplo 64E

50 (2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoato de metilo

Una solución del producto del Ejemplo 64D (0,19 g) en *N,N*-dimetilformamida (3,5 ml) se trató con dietil-amina (0,35 ml), se agitó a 25 °C durante 1,5 horas y se concentró. Una solución del residuo en dicloroetano (7 ml) se trató con bis-(*p*-nitrofenil)carbonato (0,128 g, 1,2 equiv.), se agitó a 60 °C durante 16 horas y se concentró. El residuo se purificó por acetato de etilo:diclorometano (3:2) para dar 80 mg (64%) del compuesto del título.

## Ejemplo 64F

(2S)-ácido 3,3-dimetil-2-{3-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoico

60 Una solución del producto del Ejemplo 64E (37 mg) en tetrahidrofurano (0,26 ml) y agua (0,13 ml) se trató con LiOH

(6,1 mg, 1,4 equivalentes), se agitó a 25 °C durante 16 horas, se inactivó con HCl 1 N (0,15 ml) a 0 °C, y los disolventes se evaporaron para dar el compuesto del título, que se usará sin purificación adicional.

- 5 Los compuestos enumerados en la Tabla 5, en la que X<sub>1</sub> y X<sub>5</sub> representan respectivamente los puntos de unión a la estructura núcleo (C), se prepararon mediante los procedimientos que se ilustran en los Ejemplos 64A-64F, sustituyendo por el 1-metil-2-formilbencimidazol correspondiente, y sustituyendo (L)-metil-t-leucinato por los ésteres de aminoácidos correspondientes.

Tabla 5

Ej.	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	Ej.	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>
65			66		
67			68		
69					

10

## Ejemplo 70

(1S)-1-((2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-(3-[2-(6-metil-2-piridinil)etil]-2-oxo-1-imidazolidinil)pentanoil)amino]-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

15

El Ejemplo 28 (40 mg) se combina con HOBT (23 mg, 1,5 equivalentes) y EDAC (32 mg, 1,5 equivalentes) en DMF (2 ml) y se agita durante 1 hora a 25 °C. A esta mezcla se le añaden N-metilmorfolina (40 µl, 3 equivalentes) y el Ejemplo 1 (65 mg, 1,1 equivalentes). La mezcla se agita durante 16 h, se evapora y se purifica usando metanol al 2%/CHCl<sub>3</sub> para dar 78 mg (86%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm 0,78 (d, J = 7,72 Hz, 12 H), 0,85 (m, 3 H), 1,03 (m, 1 H), 1,40 (m, 1 H), 1,91 (s, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,61 (dd, J = 12,32, 3,86 Hz, 1 H), 2,81 (dd, J = 12,69, 10,11 Hz, 1 H), 2,92 (t, J = 8,09 Hz, 3 H), 3,11 (m, J = 4,04 Hz, 1 H), 3,17 (m, 3 H), 3,59 (s, 3 H), 3,64 (m, 2 H), 3,91 (m, 1 H), 3,97 (d, J = 6,62 Hz, 1 H), 4,07 (m, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 4,79 (s, 1 H), 5,26 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 7,06 (dd, J = 12,13, 7,35 Hz, 2 H), 7,19 (m, 6 H), 7,42 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,54 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,74 (m, 2 H), 7,94 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 8,68 (d, J = 4,78 Hz, 1 H).

20

25

Los compuestos enumerados en la Tabla 6, en la que X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, y X<sub>5</sub> representan respectivamente los puntos de unión a la estructura núcleo (E), se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 70 (Método A), acoplado los ácidos correspondientes (Ejemplos 28-69) que tienen la fórmula (C), con las aminas correspondientes (Ejemplos 1-27) que tienen la fórmula (D); o mediante el procedimiento que se ilustra en el Ejemplo 192 (Método D), sustituyendo el Ejemplo 191D por las aminas correspondientes (Ejemplos 1-27), y sustituyendo el Ejemplo 18A por los ésteres de aminoácidos correspondientes (preparados a partir de los aminoácidos correspondientes usando el procedimiento del Ejemplo 18A):

30

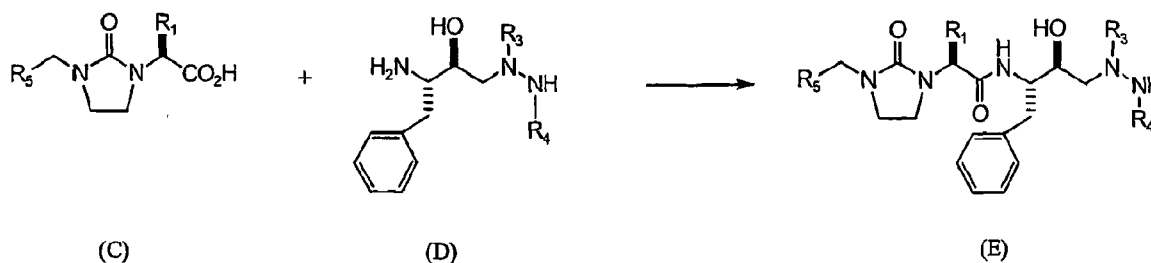
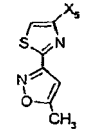
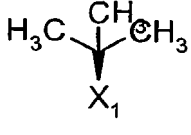
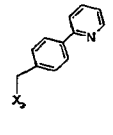
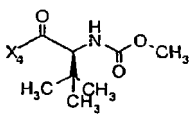
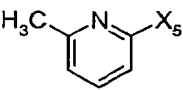
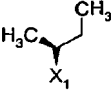
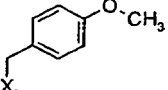
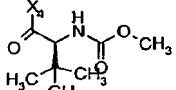
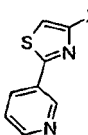
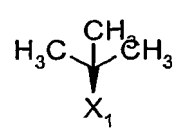
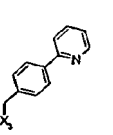
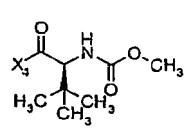
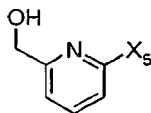
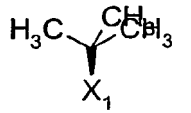
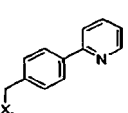
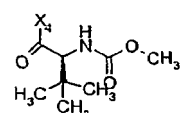
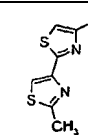
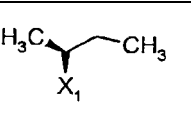
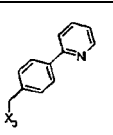
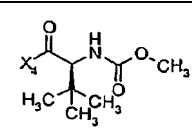
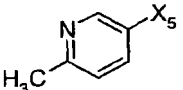
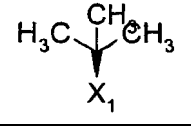
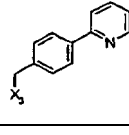
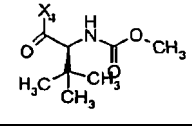
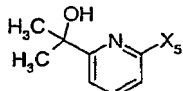
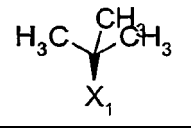
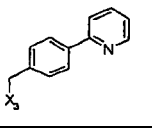
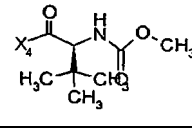
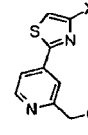
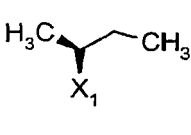
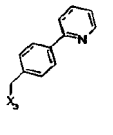
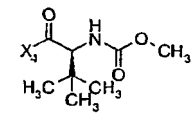
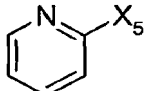
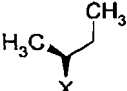
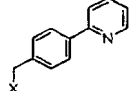
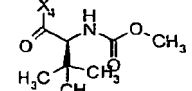
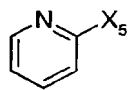
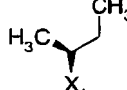
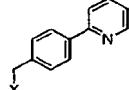
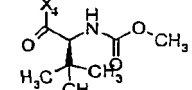
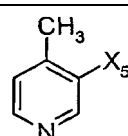
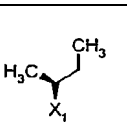
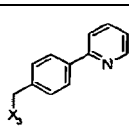
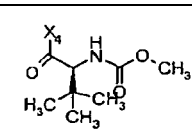
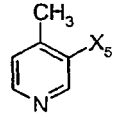
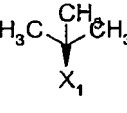
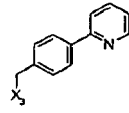
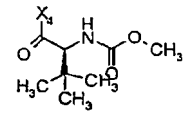


Tabla 6

Ej.	Método	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
71	A				
72	A				
73	A				
74	A				
75	A				
76	A				
77	A				
78	A				
79	A				
80	D				
81	D				
82	D				

Ej.	Método	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
83	A				
84	A				
85	D				
86	D				
87	D				
88	A				
89	D				
90	D				
91	A				
92	A				
93	A				
94	A				

Ej.	Método	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
95	D				
96	A				
97	D				
98	A				
99	D				
100	D				
101	A				
102	D				
103	D				
104	A				
105	D				
106	D				

Ej.	Método	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
107	D				
108	D				
109	D				
110	A				
111	A				
112	A				
113	A				
114	A				
115	A				
116	A				
117	A				
118	D				

Ej.	Método	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
119	D				
120	D				
121	D				
122	A				
123	A				
124	A				
125	A				
126	D				
127	A				
128	D				
129	D				
130	D				

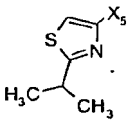
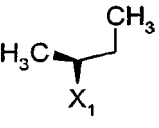
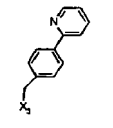
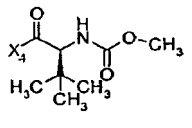
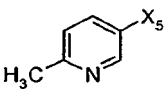
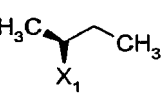
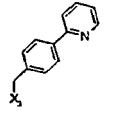
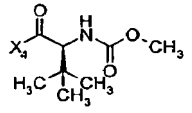
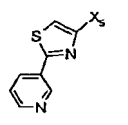
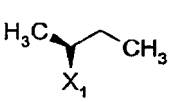
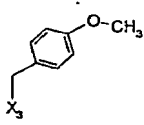
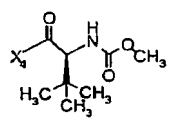
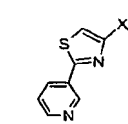
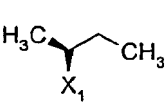
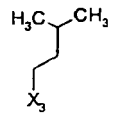
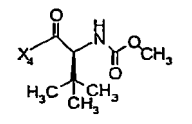
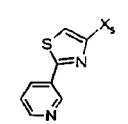
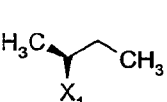
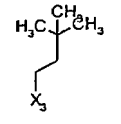
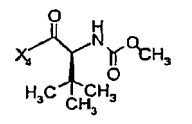
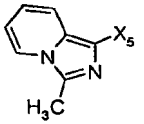
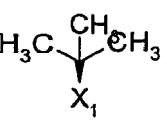
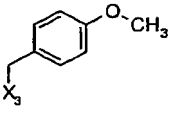
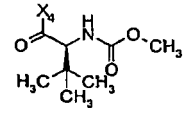
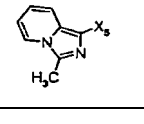
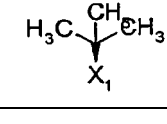
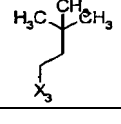
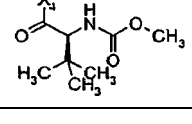
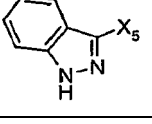
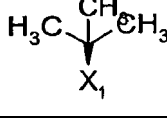
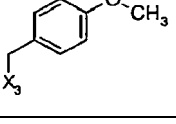
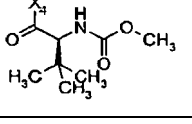
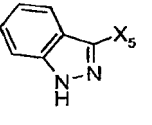
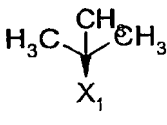
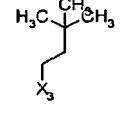
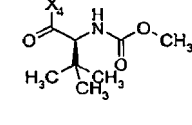
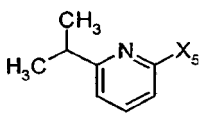
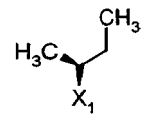
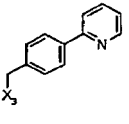
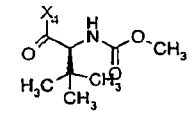
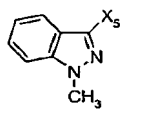
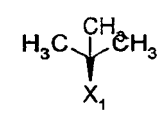
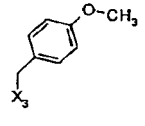
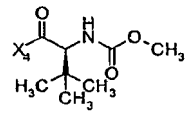
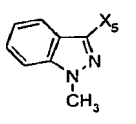
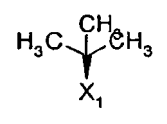
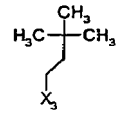
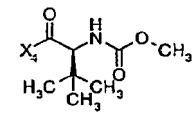
Ej.	Método	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
131	D				
132	D				
133	D				
134	D				
135	A				
136	A				
137	A				
138	A				
139	A				
140	A				
141	A				



Ej.	Método	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
142	A				
143	A				
144	A				
145	D				
146	D				
147	D				
148	D				
149	D				
150	D				
151	D				
152	D				
153	D				

Ej.	Método	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
154	D				
155	D				
156	D				
157	D				
158	D				
159	D				
160	D				
161	A				
162	A				
163	A				
164	A				

Ej.	Método	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
165	D				
166	A				
167	D				
168	A				
169	A				
170	A				
171	A				
172	D				
173	A				
174	A				
175	D				
176	A				

Ej.	Método	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
177	A				
178	D				
179	A				
180	A				
181	A				
182	A				
183	A				
184	A				
185	A				
186	A				
187	A				
188	A				

Ej.	Método	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
189	A				
190	D				

## Ejemplo 191

5 (1S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[[2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

## Ejemplo 191A

10 2-((2S,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)encil]hidrazinacarboxilato de terc-butilo

15 Se combinó (2S,3S)-3-N-terc-butoxicarbonilamino-1,2-epoxi-4-fenilbutano (3 g, 0,011 mol) en isopropanol (50 ml) con el Ejemplo 4B (3,41 g, 1 equivalente) y se agitó a 85 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó y se repartió entre CHCl<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar un aceite que se cristalizó por la trituración con éter dietílico, se filtró y se secó al vacío para dar 2,27 g (35%) del compuesto del título.

## Ejemplo 191B

20 (2S,3S)-3-amino-4-fenil-1-{1-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino}-2-butanol

25 El Ejemplo 191A (2,27 g, 0,004 mol) se disolvió en THF (28 ml), se trató con HCl 4 N (7,1 ml, 7 equivalentes), se calentó a 60 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó y se destiló azeotrópicamente dos veces en etanol (30 ml), y el residuo se disolvió en THF (32 ml) y se trató con una solución de NaHCO<sub>3</sub> (1,36 g, 4 equivalentes) en agua (8 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 3 h a 25 °C. Los disolventes se evaporaron y el concentrado se repartió entre CHCl<sub>3</sub> y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó usando metanol al 1%/CHCl<sub>3</sub> para dar 1,14 g (61%) del compuesto del título.

## Ejemplo 191C

35 2-[(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)encil]hidrazinacarboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

El Ejemplo 191B (0,25 g, 0,69 mmol) se disolvió en THF (3 ml), se combinó con Fmoc-Osu (0,2 g, 1,1 equivalentes) y DCC (0,13 g, 1,2 equivalentes) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se filtró, se evaporó y el residuo se purificó usando metanol al 1%/CHCl<sub>3</sub> para dar 0,21 g (57%) del compuesto del título.

## Ejemplo 191D

40 (2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-{1-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino}propil)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanamida

45 El Ejemplo 191C (0,21 g, 0,36 mmol) se disolvió en THF (2 ml), se combinó con HCl 4 N (0,5 ml, 7 equivalentes) y se calentó a 60 °C durante 3 h. Los disolventes se evaporaron, y el residuo se destiló azeotrópicamente dos veces con etanol (20 ml). El residuo se disolvió en THF (2 ml) y se trató con el Ejemplo 29 (105 mg, 1 equivalente), DEPBT (184 mg, 2 equivalentes) y DIPEA (160 µl, 3 equivalentes). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Esta mezcla se trató con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% (10 ml) a 25 °C durante 20 min y se extrajo con diclorometano. Los extractos se combinaron, se lavaron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo en bruto se disolvió en THF (2 ml) y dietilamina (95 µl, 3 equivalentes) y se agitó a 25 °C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó usando metanol al 2%/CHCl<sub>3</sub> para dar 80 mg (38%) del compuesto del título.

## Ejemplo 191E

(1S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-2-(3-((2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il)metil)-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil)amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

El Ejemplo 191D (26 mg, 0,037 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml) y se trató con tetrafluoroborato O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TPTU) (34 mg, 3 equivalentes), N,N-di-isopropiletil-amina (40 µl, 6 equivalente) seguido del Ejemplo 1A (22 mg, 3 equivalentes) a 0 °C durante 0,5 h y después a 25 °C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron, y el residuo se purificó usando metanol al 2%/CHCl<sub>3</sub> para dar 9 mg (28%) del compuesto del título.

## Ejemplo 192

(1S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-2-(3-((2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il)metil)-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil)amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino}carbonil)-2-metilpropilcarbamato de metilo

El Ejemplo 191D (20 mg, 0,029 mmol) se disolvió en THF (1 ml) y se trató con DEPBT (17,5 mg, 2 equivalentes), Ejemplo 18A (5,1 mg, 1 equivalente) y diisopropiletil amina (15,3 µl, 3 equivalentes) a 25 °C durante 16 h. La mezcla se combinó con bicarbonato sódico al 10% y diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con bicarbonato sódico al 10% y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron. El residuo en bruto se purificó usando metanol al 1%/cloroformo para dar 13,6 mg (35%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,70 (m, 6 H), 0,79 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,84 (m, 3 H), 0,99 (s, 1 H), 1,39 (d, J = 25,00 Hz, 1 H), 1,85 (dd, J = 13,79, 7,17 Hz, 1 H), 2,62 (s, 1 H), 2,82 (m, 1 H), 2,94 (m, 5 H), 3,12 (m, 1 H), 3,21 (m, 3 H), 3,48 (m, 3 H), 3,60 (s, 3 H), 3,66 (dd, J = 8,82, 6,99 Hz, 1 H), 3,89 (m, 1 H), 3,97 (d, J = 19,85 Hz, 1 H), 4,05 (s, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 4,69 (s, 2 H), 5,06 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 7,18 (m, 7 H), 7,41 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,73 (m, 2 H), 7,94 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 8,68 (d, J = 4,78 Hz, 1 H).

Los compuestos enumerados en la Tabla 7, en la que X<sub>4</sub> representa el punto de unión a la estructura núcleo (F), se prepararon mediante el procedimiento que se ilustra por el Ejemplo 192, sustituyendo el Ejemplo 18A por los ácidos correspondientes:

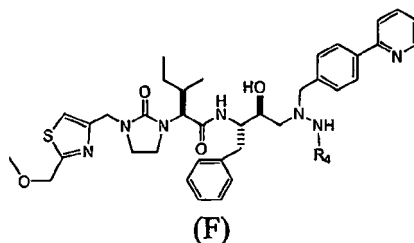


Tabla 7

Ej. N°	R <sub>4</sub>	Ej. N°	R <sub>4</sub>
193		194	
195		196	
197			

## Ejemplo 198

(1S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S)-3-metil-2-(3-((2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil)-2-oxo-1-imidazolidinil)butanoil)amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

## Ejemplo 198A

2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S)-3-metil-2-(3-((2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil)-2-oxo-1-imidazolidinil)butanoil)amino)-4-

fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazinacarboxilato de terc-butilo

El Ejemplo 61 (64 mg, 0,22 mmol) se disolvió en THF (3 ml) y DMF (0,5 ml) y se trató con HOBT (44 mg, 1,5 equivalentes), EDAC (75 mg, 1,8 equivalente) y N,N-diisopropiletamina (DIPEA) (38 µl, 1 equivalente) seguido del Ejemplo 4G (100 mg, 1 equivalente). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron y se repartieron entre acetato de etilo y NaHCO<sub>3</sub> saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se purificó usando metanol al 2%/CHCl<sub>3</sub> para dar 120 mg (75%) del compuesto del título.

10 Ejemplo 198B

(2S)-N-((1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-{1-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}propil)-3-metil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanamida

15 El Ejemplo 198A (120 mg, 0,16 mmol) se disolvió en THF (1 ml) y HCl 4 N (0,3 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se evaporaron. El residuo se destiló azeotrópicamente dos veces con etanol (5 ml) y el compuesto del título se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 198C

20

(1S)-1-({2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S)-3-metil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbarnato de metilo

El Ejemplo 198B (46 mg, 1,5 equivalente) se disolvió en diclorometano (3 ml) y se trató con tetrafluoroborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TPTU) (72 mg, 1,5 equivalentes) a 0 °C seguido de DIPEA (85 µl, 3 equivalentes). La mezcla se agitó durante 20 min, se combinó con una solución del Ejemplo 1A, DIPEA (85 µl, 3 equivalentes) en diclorometano (2 ml) y se agitó a 25 °C durante 16 horas. Los disolventes se evaporaron y se repartieron entre CHCl<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó usando metanol al 2%/CHCl<sub>3</sub> para dar 38 mg (29%) del compuesto del título.

30

Ejemplo 199

(1S)-1-({2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbarnato de terc-butilo

35

Ejemplo 199A

(2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-{1-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}propil)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinil-metil)-1-imidazolidinil]pentanamida

40

El Ejemplo 75 (185 mg) se disolvió en THF (5 ml) y HCl 4 N (1,1 ml, 20 equivalentes), se calentó a 60 °C durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y el residuo se destiló azeotrópicamente dos veces en etanol (10 ml) para dar 164 mg del compuesto del título.

45 Ejemplo 199B

(1S)-1-({2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbarnato de terc-butilo

50 El Ejemplo 199A (164 mg) se disolvió en THF:DMF (2,2 ml, 10:1) junto con DEPBT (144 mg, 2 equivalentes), TEA (230 µl, 7 equivalentes) seguido del Ejemplo 1A (61 mg, 1,1 equivalentes). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y NaHCO<sub>3</sub> al 10% y se agitó vigorosamente durante 30 min. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó usando cloroformo:metanol (98:2) para dar 156 mg (72%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,75 (m, 3 H), 0,82 (s, 9 H), 0,93 (m, 3 H), 1,33 (d, J = 5,52 Hz, 1 H), 1,43 (m, 9 H), 1,89 (s, 1 H), 2,85 (m, 8 H), 3,57 (m, 1 H), 3,61 (s, 1 H), 3,91 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,00 (m, 2 H), 4,13 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 4,25 (dd, J = 15,44, 6,99 Hz, 1 H), 4,80 (m, 2 H), 5,09 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,48 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 7,05 (m, 3 H), 7,20 (m, 2 H), 7,35 (m, 1 H), 7,43 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,74 (m, 4 H), 7,95 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,95 (m, 1 H), 8,14 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 8,68 (d, J = 4,41 Hz, 1 H), 8,88 (d, J = 4,41 Hz, 1 H).

60

Los compuestos enumerados en la Tabla 8, en la que X<sub>4</sub> representa el punto de unión a la estructura núcleo (G), se prepararon por acoplamiento de los ácidos correspondientes (Ejemplos 28-69) con la amina correspondiente (Ejemplo 199A), usando el procedimiento del Ejemplo 199B:

65

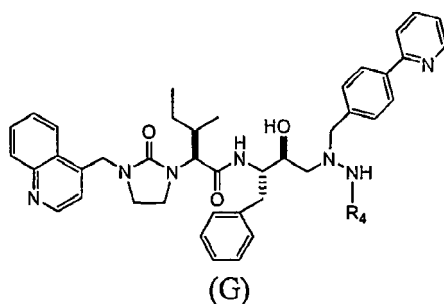


Tabla 8

Ej. N°	R <sub>4</sub>	Ej. N°	R <sub>4</sub>
200		201	
202		203	
204		205	
206		207	
208			

## Ejemplo 209

- 5 (1S)-1-({2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-({(2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil}amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de etilo

## Ejemplo 209A

- 10 (2S,3S)-N-((1S,2S)-3-{2-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-1-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino}-1-bencil-2-hidroxi-propil)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanamida

El Ejemplo 199B (150 mg, 0,17 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml) y se agitó a 25 °C durante 1 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se repartió entre acetato de etilo y NaHCO<sub>3</sub> saturado, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título, usado directamente en la siguiente etapa.

## Ejemplo 209B

- 20 (1S)-1-({2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-({(2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil}amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de etilo

- El Ejemplo 209A (20 mg, 0,025 mmol) se disolvió en diclorometano (0,3 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (8 μl, 2,2 equivalentes) y cloroformiato de etilo (3 μl, 1,1 equivalentes) a 25 °C durante 16 horas. Los disolventes se evaporaron, y el residuo en bruto se purificó usando acetato de etilo:metanol (9:1) con hidróxido de amonio al 0,2% para dar 9,2 mg (42%) del compuesto del título.



## Ejemplo 210

(2S,3S)-N-((1S,2S)-3-{2-[(2S)-2-(acetilamino)-3,3-dimetilbutanoil]-1-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino}-1-encil-2-hidroxiopropil)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanamida

Se disolvió el Ejemplo 209A (20 mg, 0,025 mmol) en diclorometano (0,3 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (8 µl, 2,2 equivalentes) y anhídrido acético (3 µl, 1,1 equivalentes) a 25 °C durante 16 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por TLC preparativa usando placas de gel de sílice de 0,5 mm y CHCl<sub>3</sub>:metanol:NH<sub>4</sub>OH (90:9,8:0,2) para dar 3,5 mg (17%) del compuesto del título.

## Ejemplo 211

(1S,2S)-1-({2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(3-piridinil)encil]hidrazino}carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo

El Ejemplo 79 (22 mg, 0,025 mmol) se disolvió en tolueno (0,2 ml) y se trató con *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio (0) (3 mg, 10% en mol, 0,1 equivalente) seguido de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (26 µl, 2 equivalentes). La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min y se añadió una solución de ácido 3-piridin borónico (6,3 mg, 2 equivalentes) en etanol (0,2 ml). La mezcla se calentó en un microondas (150 °C, 30 min.). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y filtró. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC cromatografía de fase inversa usando agua (ácido trifluoroacético al 0,1%):acetonitrilo (95:5) a acetonitrilo (100%) para dar 15 mg (68%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,51 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,65 (m, 6 H), 0,77 (t, J = 7,17 Hz, 3 H), 1,00 (m, 3 H), 1,21 (d, J = 12,50 Hz, 3 H), 1,50 (m, 1 H), 1,78 (s, 1 H), 2,68 (m, 4 H), 3,06 (m, 3 H), 3,48 (d, J = 11,03 Hz, 3 H), 3,63 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 3,98 (m, 2 H), 4,46 (s, 4 H), 4,87 (s, 2 H), 7,08 (m, 5 H), 7,52 (m, 3 H), 7,69 (m, J = 8,46 Hz, 3 H), 7,87 (t, J = 6,99 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 8,29 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,37 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,66 (d, J = 5,15 Hz, 1 H), 8,99 (m, 2 H), 9,12 (s, 1 H).

Los compuestos enumerados en la Tabla 9, en la que X<sub>3a</sub> representa el punto de unión a la estructura núcleo (H), se prepararon mediante el procedimiento que se ilustra en el Ejemplo 211, acoplado el Ejemplo 79 con los ácidos borónicos disponibles en el mercado:

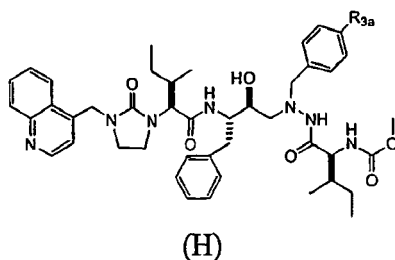


Tabla 9

Ej. N°	R <sub>3a</sub>	Ej. N°	R <sub>3a</sub>
212		213	
214			

## Ejemplo 215

(1S)-1-[(2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbomato de metilo

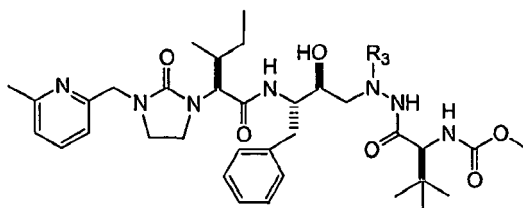
El Ejemplo 84 (0,26 g, 0,34 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético:diclorometano (3:1) (10 ml) a 50 °C durante 2 h. Los disolventes se evaporaron, y la mezcla se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> saturado y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se evaporó, y el residuo se purificó usando metanol al 5%/CHCl<sub>3</sub> para dar 140 mg (64%) del compuesto del título.

## Ejemplo 216

(1S)-1-[(2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[[[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[2-(6-metil-2-piridinil)etil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil)amino]-4-fenilbutil]-2-isopentilhidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

5 El Ejemplo 215 (60 mg, 0,091 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (1 ml) y se trató con isovaleraldehído (10 mg, 1,2 equivalentes) y ácido acético (15  $\mu$ l, 3 equivalentes) seguido de triacetoxi borohidruro sódico (60 mg, 3 equivalentes) a 25 °C durante 16 h. La mezcla se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> saturado y diclorometano, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó usando metanol al 3%/CHCl<sub>3</sub> para dar 36 mg (55%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 0,82 (d, J = 6,25 Hz, 6 H), 0,87 (m, 6 H), 1,00 (s, 9 H), 1,07 (m, 1 H), 1,34 (m, 2 H), 1,45 (m, 1 H), 1,55 (m, 1 H), 1,94 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,65 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 2,71 (m, 3 H), 2,93 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 3,07 (m, 1 H), 3,17 (m, 4 H), 3,58 (s, 3 H), 3,77 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 3,96 (m, J = 11,03 Hz, 2 H), 4,48 (m, 2 H), 5,35 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,74 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 18,02 Hz, 1 H), 7,06 (dd, J = 10,85, 7,54 Hz, 2 H), 7,15 (m, 5 H), 7,55 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).

Los compuestos enumerados en la Tabla 10, en la que X<sub>3</sub> representa el punto de unión a la estructura núcleo (J), se prepararon mediante el procedimiento que se ilustra en el Ejemplo 216, sustituyendo isovaleraldehído por los aldehídos disponibles en el mercado:



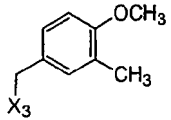
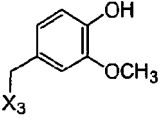
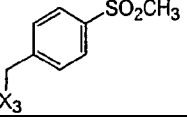
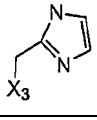
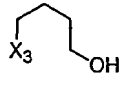
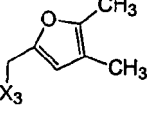
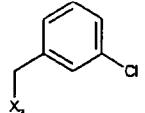
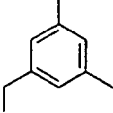
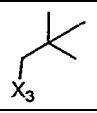
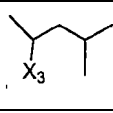
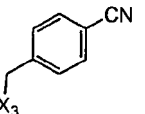
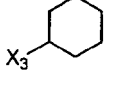
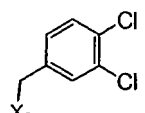
(J)

Tabla 10

Ej. N°	R <sub>3</sub>	Ej. N°	R <sub>3</sub>
217		218	
219		220	
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	
229		230	

20

Ej. N°	R <sub>3</sub>	Ej. N°	R <sub>3</sub>
231		232	
233		234	
235		236	
237		238	
239		240	
241		242	
243		244	
245		246	
247		248	
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	

Ej. N°	R <sub>3</sub>	Ej. N°	R <sub>3</sub>
257		258	
259		260	
261		262	
263		264	
265		266	
267		268	
269			

Ejemplo 270

2-(4-piridinil)-1,3-tiazol-4-carbaldehído

5

Ejemplo 270A

2-(4-piridinil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

- 10 Una suspensión de iso-tionocotinamida (5 g, 36,2 mmol) se disolvió en etanol (90 ml) y se trató con bromopiruvato de etilo (5 ml, 1 equivalente) y 20 g de 3 Å de tamices moleculares en polvo. La reacción se agitó a 70 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 48 h. La mezcla se filtró y se evaporó para dar 12,5 g de material en bruto. Este material se disolvió en THF (200 ml) y se trató con 2,6-lutidina (17 ml, 4 equivalentes). La reacción se enfrió a 0 °C seguido de la adición de ácido trifluoroacético (10,2 ml, 2 equivalentes). La agitación se continuó durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua (200 ml) y la reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo (600 ml, 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación. El material en bruto se purificó usando cloroformo:acetato de etilo (1:1) para dar 4,70 g (56%) del compuesto del título.

20 Ejemplo 270B

2-(4-piridinil)-1,3-tiazol-4-carbaldehído

- 25 El Ejemplo 270A (4,7 g, 20,1 mmol) se disolvió en diclorometano (67 ml) y se trató con la adición lenta de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en diclorometano (38 ml, 1,9 equivalentes). La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h seguido de la adición de ácido acético (3,8 ml). La reacción se calentó a 25 °C, se interrumpió con una solución al 10% de tartrato sódico potásico (200 ml) y se agitó durante 1 h. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación para dar 3,73 g de material en bruto que se purificó usando cloroformo:acetato de etilo (1:1) para dar 2,62 g (69%) del

30

compuesto del título.

Ejemplo 271

5 4-(5-pirimidinil)benzaldehído

Se disolvió 5-bromopirimidina (159 mg, 1 mmol) en tolueno (5 ml) y se trató con *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio (0) (116 mg, 0,1 equivalente) y una solución 2 M de carbonato sódico (1 ml, 2 equivalentes). La mezcla se agitó en una atmósfera de argón durante 20 min seguido de la adición de ácido 3-formilfenil borónico (165 mg, 1,1 equivalentes) en etanol (1 ml). La reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla se filtró y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el disolvente se retiró por evaporación. Este material se purificó usando hexanos:diclorometano (1:1) seguido de diclorometano:metanol (97:3) para dar 110 mg (60%) del compuesto del título.

15 Ejemplo 272

2-(5-metil-3-isoxazolil)-1,3-tiazol-4-carbaldehído

Ejemplo 272A

20 Se disolvió 5-metil-isoxazol-3-carbotioamida 2-(5-metil-3-isoxazolil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1,0 g, 7,0 mmol) en acetona (16 ml) y se trató con bromopiruvato de etilo (1 ml, 1 equivalente) y 3,9 g de 3 Å de tamices moleculares en polvo. La reacción se agitó a 55 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla se filtró y se evaporó para dar 1,06 g de material en bruto. Este material se disolvió en THF (25 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con 2,6-lutidina (1,5 ml, 3 equivalentes). Se añadió ácido trifluoroacético (0,9 ml, 1,5 equivalentes) y la agitación continuó durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se vertió en una solución 1 M de bicarbonato sódico y se extrajo dos veces con acetato de etilo (75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación. El material en bruto se purificó usando cloroformo:acetato de etilo (1:1) para dar 876 mg (53%) del compuesto del título.

30 Ejemplo 272B

2-(5-metil-3-isoxazolil)-1,3-tiazol-4-carbaldehído

35 El Ejemplo 272A (870 mg, 3,7 mmol) se disolvió en diclorometano (12 ml) y se trató con la adición gota a gota de una solución 1 M de hidruro de diisobutil aluminio en diclorometano (7,0 ml, 1,9 equivalentes). La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h seguido de la adición de ácido acético (0,7 ml). La reacción se calentó a 25 °C, se interrumpió con una solución al 10% de tartrato sódico potásico (45 ml) y se agitó durante 1 h. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación para dar 670 mg de material en bruto que se purificó usando cloroformo:hexanos (4:1) para dar 594 g (83%) del compuesto del título.

Ejemplo 273

45 2-(2-piridinil)-1,3-tiazol-4-carbaldehído

Ejemplo 273A

50 2-(2-piridinil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se disolvió 2-picolinamida (3,1 g, 25,4 mmol) en tolueno (25 ml) y se trató con reactivo de Lawesson (5,1 g, 0,5 equivalentes). La reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante 48 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el disolvente se retiró por evaporación. Este material se disolvió en etanol (50 ml) y se trató con bromopiruvato de etilo (3 ml, aproximadamente 1 equivalente) y 3 Å de tamices moleculares en polvo (10 g). La reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después, la reacción se filtró y el disolvente se retiró por evaporación. El material se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La reacción se filtró y los disolventes se retiraron por evaporación. Este material se purificó usando diclorometano:acetato de etilo (3:1) para dar 1,98 g del compuesto del título (33%).

Ejemplo 273B

2-(2-piridinil)-1,3-tiazol-4-carbaldehído

65 El Ejemplo 273A (910 mg, 3,9 mmol) se disolvió en diclorometano (13 ml) y se trató con la adición gota a gota de

una solución 1 M de hidruro de diisobutil aluminio en diclorometano (7,4 ml, 1,9 equivalentes). La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h seguido de la adición de ácido acético (0,8 ml). La reacción se calentó a 25 °C, se interrumpió con una solución al 10% de tartrato sódico potásico (45 ml) y se agitó durante 1 h. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación para dar 670 mg de material en bruto. El material en bruto se purificó usando cloroformo:hexanos (4:1) para dar 390 g (53%) del compuesto del título.

## Ejemplo 274

2-isopropil-1,3-tiazol-4-carbaldehído

El Ejemplo 274 se preparó usando los procedimientos que se describen en Journal of Medicinal Chemistry, 41, 4; 602-617 (1998).

## Ejemplo 275

(1S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[[2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-[[2-(4-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

## Ejemplo 275A

2-((2S,3S)-3-[[benciloxi]carbonil]amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-(4-nitrobencil)hidrazinacarboxilato de terc-butilo

Se disolvió éster terc-butílico del ácido N'-(4-Nitro-bencil)-hidrazinacarboxílico (1 g, 3,7 mmol) en isopropanol (30 ml.) y se trató con (2S,3S)-3-N-benciloxycarbonilamino-1,2-epoxi-4-fenilbutano (1,2 g, 1,1 equivalentes) a 65 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a 25 °C, y los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para dar 1,5 g (71%) del compuesto del título.

## Ejemplo 275B

(1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-[2-((2S)-2-[(metoxicarbonil]amino)-3,3-dimetilbutanoil]-1-(4-nitrobencil)hidrazino]propilcarbamato de bencilo

El Ejemplo 275A (0,355 g, 0,63 mmol) se disolvió en THF (6,3 ml) y se trató con HCl 4 N (1,2 ml) a 60 °C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron, el residuo en bruto se disolvió en THF (3,2 ml) y se trató con DEPBT (0,28 g, 1,5 equivalentes), trietilamina (0,26 ml, 3 equivalentes) a 25 °C durante 3 h. Los disolventes se evaporaron, y el residuo en bruto se purificó usando HPLC cromatografía de fase inversa usando agua (ácido trifluoroacético al 0,1%):acetonitrilo (95:5) a acetonitrilo (100%) para dar 344 mg (86%) del compuesto del título.

## Ejemplo 275C

(1S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[[2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-4-fenilbutil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una solución del Ejemplo 275B (0,29 g, 0,456 mmol) en metanol (4,6 ml) se trató con Pd/C (29 mg, 10%) y se agitó a 25 °C en un globo de hidrógeno durante 2,5 h. El catalizador se filtró, se aclaró con metanol, y los disolventes se evaporaron para dar 0,17 g de producto en bruto que se usó en la siguiente etapa. El material en bruto se disolvió en DMF (3,6 ml) y se trató con EDAC (112 mg, 2 equivalentes), HOBt (97 mg, 2 equivalentes), N-metil morfolina (251 µl, 5 equivalentes) y el Ejemplo 32 (123 mg, 1 equivalente) a 25 °C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron, y el residuo se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> 1 N y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, y los disolventes se evaporaron para dar dos productos, siendo uno la amina del Ejemplo 275C y el otro, el compuesto para-aminobencilo. Esta mezcla se sometió a THF:HCl 4 N (1:2) a 50 °C durante 3 h para dar 85 mg (27%) del compuesto del título.

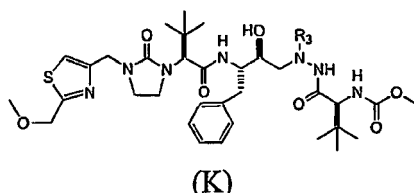
## Ejemplo 275D

(1S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[[2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-[[2-(4-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una solución del Ejemplo 275C (13,8 mg, 0,02 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,25 ml) se trató con 2-(4-piridil)tiazol 4-carboxaldehído (4,6 mg, 1,2 equivalentes), triacetoxi borohidruro sódico (12,7 mg, 3 equivalentes) y ácido acético (2,3 µl) y se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se repartió entre diclorometano y NaHCO<sub>3</sub> saturado. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó

por HPLC cromatografía de fase inversa usando agua (ácido trifluoroacético al 0,1%):acetonitrilo (95:5) a acetonitrilo (100%) para dar 3 mg (14%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0,87 (s, 9 H), 0,91 (s, 9 H), 2,36 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 2,85 (m, 5 H), 3,07 (m, 1 H), 3,14 (m, 1 H), 3,28 (m, 3 H), 3,46 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 3,76 (s, 1 H), 3,85 (s, 1 H), 4,05 (s, 1 H), 4,16 (m, 3 H), 4,46 (m, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 7,08 (m, 3 H), 7,16 (m, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,95 (m, 2 H), 8,64 (m, 2 H).

Los compuestos enumerados en la Tabla 11, en la que X<sub>3</sub> representa el punto de unión a la estructura núcleo (K), se prepararon mediante el procedimiento que se ilustra en el Ejemplo 275D, sustituyendo 2-(4-piridil)tiazol 4-carboxaldehído por los aldehídos correspondientes disponibles en el mercado:



10

Tabla 11

Ej. N°	R <sub>3</sub>	Ej. N°	R <sub>3</sub>
276		277	
278		279	

## Ejemplo 280

15 (1S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[[[(2S,3S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-isopentilhidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

## Ejemplo 280A

20 (1S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[[[(2S,3S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino]-4-fenilbutil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

Una solución del Ejemplo 19A (0,46 g, 0,987 mmol) en diclorometano:ácido trifluoroacético (9 ml, 2:1) se agitó a 25 °C durante 4 h. Los disolventes se evaporaron, el residuo en bruto se disolvió en DMF (10 ml) y se trató con el Ejemplo 29 (0,37 g, 1,1 equivalentes), EDAC (0,338 g, 2 equivalentes), HOBT (0,29 g, 2 equivalentes) y N-metil morfolina (0,76 ml, 5 equivalente) a 25 °C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron, y el residuo en bruto se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico 1 N. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y los disolventes se evaporaron para dar 0,475 g (70%) del compuesto del título.

## 30 Ejemplo 280B

(1S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[[[(2S,3S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-isopentilhidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

35 Una solución del Ejemplo 280A (20 mg, 0,029 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,3 ml) se trató con isovaleraldehído (6,2 µl, 2 equivalentes), ácido acético (3,3 µl, 2 equivalentes), y triacetoxiborohidruro sódico (18,5 mg, 3 equivalentes) a 25 °C durante 16 h. La mezcla se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó por HPLC cromatografía de fase inversa usando agua (0,1% TFA):acetonitrilo (95:5) a acetonitrilo (100%) para dar 8 mg (36%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,78 (dd, J = 13,79, 6,43 Hz, 12 H), 0,91 (m, 9 H), 1,25 (m, 3 H), 1,62 (m, 1 H), 1,77 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 2,58 (m, 3 H), 2,69 (m, 4 H), 2,79 (m, 2 H), 3,09 (m, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 3,81 (m, 2 H), 3,95 (m, 2 H), 4,10 (s, 1 H), 4,36 (m, 2 H), 4,66 (s, 1 H), 7,06 (m, 5 H), 7,20 (m, 1 H), 7,44 (m, 1 H), 8,96 (s, 2 H), 9,17 (s, 1 H), 9,48 (s, 1 H).

45 Los compuestos enumerados en la Tabla 12, en la que X<sub>3</sub> representa el punto de unión a la estructura núcleo (L), se prepararon mediante el procedimiento que se ilustra en el Ejemplo 280B, sustituyendo isovaleraldehído por los aldehídos correspondientes disponibles en el mercado:

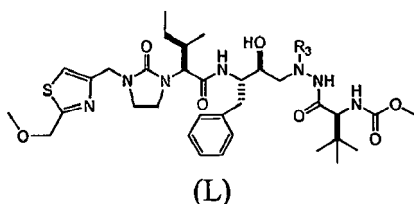


Tabla 12

Ej. N°	R <sub>3</sub>	Ej. N°	R <sub>3</sub>
281		282	

## Ejemplo 283

5 (1S)-1-[[2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil]-2-metilbutilcarbamato de metilo

## Ejemplo 283A

10 (1S,2S)-1-[[2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2-metilbutilcarbamato de metilo

15 Una solución del Ejemplo 127 (0,74 g) en metanol (5 ml) se trató con HCl 4 N (0,25 ml, 1 equivalente) y catalizador de Pearlman (150 mg, 20% en peso) y se agitó en un globo de hidrógeno a 25 °C durante 4 h. La mezcla se filtró, se aclaró con metanol (10 ml) y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó usando metanol al 10%/CHCl<sub>3</sub> para dar 0,47 g (73%) del compuesto del título.

## Ejemplo 283B

20 (1S,2S)-1-[[2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil]-2-metilbutilcarbamato de metilo

25 Una solución del Ejemplo 283A (50 mg, 0,45 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) y se trató con p-anisaldehído (16 mg, 1,5 equivalentes), ácido acético (5 µl, 2 equivalentes) y triacetoxiborohidruro sódico (32 mg, 2 equivalentes) a 25 °C durante 16 h. La mezcla se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> al 10% (2 ml) y CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó usando metanol al 5%/CHCl<sub>3</sub> para dar 53 mg (90%) del compuesto del título.

## Ejemplo 284

30 (1S,2S)-1-[[2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]-2-isopentilhidrazino]carbonil]-2-metilbutilcarbamato de metilo

35 Una solución del Ejemplo 283A (50 mg, 0,075 mmol) en dicloroetano (1 ml) se trató con isovaleraldehído (10 mg, 1,5 equivalentes), ácido acético (5 µl, 2 equivalentes) y triacetoxi borohidruro sódico (32 mg, 2 equivalentes) y se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> al 10% (2 ml) y CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó usando metanol al 5%/CHCl<sub>3</sub> para dar 49 mg (89%) del compuesto del título.

## Ejemplo 285

45 (1S,2S)-1-[[2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino]carbonil]-2-metilbutilcarbamato de metilo

50 El Ejemplo 283A (300 mg, 0,45 mmol) se disolvió en dicloroetano (1 ml) y se trató con 4-(2-piridil)benzaldehído (0,125 g, 1,5 equivalentes), ácido acético (40 µl, 2 equivalente) y triacetoxi borohidruro sódico (0,19 g, 2 equivalentes) a 25 °C durante 16 h. La mezcla se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> al 10% (2 ml) y CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó usando metanol al 5%/CHCl<sub>3</sub> para dar 0,273 g (72%) del compuesto del título.



## Ejemplo 286

(1S)-1-[[2-((2S,3S)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[2-(6-metil-2-piridinil)etil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

## Ejemplo 286A

(1S)-1-[[2-((2S,3S)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[2-(6-metil-2-piridinil)etil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

El Ejemplo 139 (0,122 g, 0,146 mmol) se disolvió en metanol (4 ml) y se trató con catalizador de Pearlman (30 mg) y HCl 4 N (40  $\mu$ l) con un globo de hidrógeno a 25 °C durante 4 h. La mezcla se filtró, se aclaró con metanol, y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó usando metanol al 10%/CHCl<sub>3</sub> para dar 98 mg (100%) del compuesto del título.

## Ejemplo 286B

(1S)-1-[[2-((2S,3R)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[2-(6-metil-2-piridinil)etil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

El Ejemplo 286A (45 mg, 0,067 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (1 ml) y se trató con p-anisaldehído (15 mg, 1,2 equivalentes) y ácido acético (5  $\mu$ l, 3 equivalentes) seguido de triacetoxi borohidruro sódico (30 mg, 3 equivalentes) a 25 °C durante 16 h. La mezcla se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> saturado y diclorometano, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó usando metanol al 3%/CHCl<sub>3</sub> para dar 36 mg (55%) del compuesto del título.

## Ejemplo 287

(1S)-1-[[2-((2S,3S)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[2-(6-metil-2-piridinil)etil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-isopentilhidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

El Ejemplo 287 se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 286B, sustituyendo p-anisaldehído por isovaleraldehído.

## Ejemplo 288

(1S)-1-[[2-((2S,3S)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(4-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

## Ejemplo 288A

(1S)-1-[[2-((2S,3S)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(4-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

El Ejemplo 94 (0,17 g, 0,2 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y se trató con HCl 4 N (52  $\mu$ l, 1 equivalente) y Pd(OH)<sub>2</sub> (34 mg, 20% en peso) y un globo de hidrógeno a 25 °C durante 16 h. La mezcla se filtró, se aclaró con metanol (10 ml), y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó usando metanol al 3%/CHCl<sub>3</sub> para dar 100 mg (74%) del compuesto del título.

## Ejemplo 288B

(1S)-1-[[2-((2S,3S)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(4-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

El Ejemplo 288A (40 mg) se disolvió en dicloroetano (1 ml) y se trató con p-anisaldehído (12  $\mu$ l, 1,5 equivalentes), ácido acético (7  $\mu$ l, 2 equivalentes) y triacetoxi borohidruro sódico a 25 °C durante 16 h. La mezcla se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> al 10% (2 ml) y CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó usando metanol al 5%/CHCl<sub>3</sub> para dar 22 mg (46%) del compuesto del título.

## Ejemplo 289

(1S)-1-[[2-((2S,3S)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(4-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-isopentilhidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

El Ejemplo 289 se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 288B, sustituyendo p-anisaldehído por

isovaleraldehído.

Ejemplo 290

- 5 (1S)-1-[[2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[[[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[2-(6-metil-2-piridinil)etil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino]-4-fenilbutil]-2-(4-piridinilmetil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo

10 El Ejemplo 209 se disolvió en DMF (0,15 ml) y se trató con 4-bromometilpiridina (5 mg, 1,3 equivalentes) y N,N-diisopropiletilamina (8 µl, 3 equivalentes) a 25 °C durante 1 h seguido de 50 °C durante 16 h. La mezcla se reparte entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó usando metanol al 10%/CHCl<sub>3</sub> para dar 7 mg (61%) del compuesto del título.

Datos de RMN

15 Ejemplo 71 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,80 (s, 9 H), 0,93 (m, 9 H), 2,62 (dd, J = 12,13, 2,94 Hz, 2 H), 2,82 (m, 2 H), 2,86 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 3,10 (m, 2 H), 3,31 (m, J = 9,19 Hz, 1 H), 3,59 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 3,63 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,99 (s, 1 H), 4,00 (m, 2 H), 4,12 (m, 1H), 4,69 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 4,74 (s, 1 H), 5,28 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 6,22 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 7,01 (m, 3 H), 7,10 (m, 2 H), 7,30 (m, 4 H), 7,43 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,74 (m, 3 H), 7,96 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 8,69 (d, J = 4,41 Hz, 1 H).

20 Ejemplo 72 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,75 (d, J = 6,25 Hz, 3 H), 0,82 (m, 9 H), 0,98 (m, 1 H), 1,32 (m, 1 H), 1,90 (d, J = 6,99 Hz, 1 H), 2,63 (dd, J = 12,50, 2,94 Hz, 1 H), 2,82 (dd, J = 12,50, 10,30 Hz, 2 H), 2,91 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 3,01 (dd, J = 7,72, 3,31 Hz, 2 H), 3,06 (m, 3 H), 3,60 (s, 3 H), 3,63 (d, J = 3,31 Hz, 1 H), 3,84 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,00 (m, 2 H), 4,12 (m, 1 H), 4,28 (d, J = 15,08 Hz, 1 H), 4,46 (d, J = 15,08 Hz, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 5,27 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 7,18 (m, 7 H), 7,43 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,63 (m, 2 H), 7,74 (m, 2 H), 7,95 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 8,53 (m, 2 H).

25 Ejemplo 73 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,78 (d, J = 7,72 Hz, 12 H), 0,85 (m, 3 H), 1,03 (m, 1 H), 1,40 (m, 1 H), 1,91 (s, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,61 (dd, J = 12,32, 3,86 Hz, 1 H), 2,81 (dd, J = 12,69, 10,11 Hz, 1 H), 2,92 (t, J = 8,09 Hz, 3 H), 3,11 (m, J = 4,04 Hz, 1 H), 3,17 (m, 3 H), 3,59 (s, 3 H), 3,64 (m, 2 H), 3,91 (m, 1 H), 3,97 (d, J = 6,62 Hz, 1 H), 4,07 (m, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 4,79 (s, 1 H), 5,26 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 7,06 (dd, J = 12,13, 7,35 Hz, 2 H), 7,19 (m, 6 H), 7,42 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,54 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,74 (m, 2 H), 7,94 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 8,68 (d, J = 4,78 Hz, 1 H).

30 Ejemplo 74 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,64 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,75 (m, 3 H), 0,78 (m, 3 H), 0,84 (m, 3 H), 0,96 (m, 2 H), 1,63 (d, J = 3,31 Hz, 2 H), 2,62 (dd, J = 12,50, 3,68 Hz, 1 H), 2,88 (m, 5 H), 3,10 (m, 1 H), 3,22 (m, 2 H), 3,47 (s, 3 H), 3,59 (s, 3 H), 3,69 (m, 1 H), 3,88 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 3,97 (d, J = 18,02 Hz, 2 H), 4,08 (m, 2 H), 35 4,47 (s, 3 H), 4,69 (s, 2 H), 5,10 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 7,14 (m, 7 H), 7,44 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,72 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,79 (m, 1 H), 7,94 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 8,72 (d, J = 4,04 Hz, 1 H).

40 Ejemplo 75 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,76 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,81 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,00 (m, 1 H), 1,38 (s, 9 H), 1,92 (s, 1 H), 2,52 (s, 1 H), 2,71 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 2,80 (m, 1 H), 2,86 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 2,92 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 3,04 (m, 2 H), 3,08 (m, 1 H), 3,66 (d, J = 12,50 Hz, 1 H), 3,91 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 4,09 (d, J = 9,93 Hz, 1 H), 4,48 (s, 1 H), 4,75 (d, J = 15,44 Hz, 1 H), 4,88 (m, 1 H), 5,33 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,08 (m, 3 H), 7,14 (m, 2 H), 7,22 (m, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,41 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,58 (m, 1 H), 7,74 (m, 4 H), 7,96 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 8,12 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,19 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 8,69 (d, J = 4,78 Hz, 1 H), 8,86 (d, J = 4,41 Hz, 1 H).

45 Ejemplo 76 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,65 (d, J = 6,99 Hz, 3 H), 0,75 (t, J = 7,17 Hz, 3 H), 0,95 (s, 9 H), 1,28 (m, 2 H), 1,68 (m, 1 H), 2,62 (m, 2 H), 2,83 (m, 3 H), 3,11 (m, 2 H), 3,32 (m, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 3,68 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,93 (d, J = 13,60 Hz, 1 H), 4,00 (s, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 4,15 (c, J = 8,3 3 Hz, 1 H), 4,69 (m, 3 H), 5,10 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 6,26 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 7,01 (m, 3 H), 7,10 (m, 2 H), 7,29 (m, 3 H), 7,43 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,74 (m, 4 H), 7,96 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 8,68 (d, J = 4,78 Hz, 1 H).

50 Ejemplo 77 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,65 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,74 (t, J = 7,17 Hz, 3 H), 0,88 (dd, J = 13,05, 3,86 Hz, 1 H), 0,96 (s, 9 H), 1,30 (s, 1 H), 1,64 (s, 1 H), 2,65 (m, 3 H), 2,85 (m, 4 H), 3,14 (m, 2 H), 3,35 (m, 1 H), 3,48 (s, 3 H), 3,62 (s, 3 H), 3,68 (m, 1 H), 3,92 (d, J = 13,60 Hz, 1 H), 4,03 (s, 1 H), 4,10 (m, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,71 (s, 3 H), 5,09 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 6,30 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 7,16 (m, 7 H), 7,42 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,74 (m, 2 H), 7,95 (d, J = 8,46 Hz, 2 H).

55 Ejemplo 78 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,80 (s, 9 H), 0,95 (s, 9 H), 2,61 (dd, J = 12,50, 2,94 Hz, 2 H), 2,84 (m, 4 H), 3,14 (m, 2 H), 3,34 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 3,48 (d, J = 2,57 Hz, 3 H), 3,62 (s, 3 H), 3,94 (d, J = 13,60 Hz, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 4,09 (m, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,71 (s, 3 H), 5,27 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 6,27 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 7,10 (m, 6 H), 7,23 (m, 1 H), 7,43 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,74 (m, 2 H), 7,95 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 8,69 (d, J = 4,78 Hz, 1H).

60 Ejemplo 79 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,64 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,77 (c, J = 6,50 Hz, 9 H), 0,88 (m, 4 H), 1,04 (m, 1 H), 1,35 (m, 2 H), 1,90 (s, 1 H), 2,59 (m, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 2,88 (d, J = 6,99 Hz, 3 H), 3,08 (m, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 3,67 (m, 1 H), 3,84 (m, 2 H), 3,94 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,10 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 4,81 (m, 2 H), 5,09 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 7,09 (m, 5 H), 7,24 (m, 3 H), 7,42 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,59 (m, 1 H), 7,72 (t, J = 6,99 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,19 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,88 (d, J = 4,04 Hz, 1H).

65 Ejemplo 80 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,78 (d, J = 2,94 Hz, 9 H), 0,87 (m, 6 H), 0,97 (d, J = 6,62 Hz, 1 H), 1,38 (m, 1 H), 1,89 (s, 1 H), 2,60 (dd, J = 12,50, 3,31 Hz, 1 H), 2,79 (m, 1 H), 2,90 (d, J = 8,09 Hz, 3 H), 3,05 (m, 3

- H), 3,58 (s, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 3,87 (m, 2 H), 3,99 (m, 1 H), 4,12 (m, 1 H), 4,29 (d, J = 15,08 Hz, 1 H), 4,46 (m, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 5,27 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 9,93 Hz, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 7,15 (m, 5 H), 7,30 (m, 6 H), 7,63 (m, 1 H), 8,54 (m, 2 H).
- 5 Ejemplo 81 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,79 (m, 12 H), 0,87 (m, 3 H), 1,02 (m, 1 H), 1,27 (d, J = 3,68 Hz, 1 H), 1,41 (m, 1 H), 1,89 (s, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,59 (m, 1 H), 2,78 (dd, J = 12,50, 10,30 Hz, 1 H), 2,91 (m, 2 H), 3,16 (m, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 3,89 (s, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 4,07 (c, J = 8,70 Hz, 1 H), 4,47 (m, 2 H), 4,75 (s, 1 H), 5,26 (d, J = 9,93 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 9,93 Hz, 2 H), 7,06 (dd, J = 12,50, 7,72 Hz, 2 H), 7,12 (m, 1 H), 7,19 (m, 4 H), 7,29 (m, 5 H), 7,54 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).
- 10 Ejemplo 82 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,62 (t, J = 6,80 Hz, 3 H), 0,77 (m, 6 H), 0,86 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,02 (m, 1 H), 1,37 (m, 1 H), 1,91 (m, 1 H), 2,60 (dd, J = 12,32, 2,76 Hz, 1 H), 2,80 (m, 1 H), 2,93 (m, 4 H), 3,06 (m, 4 H), 3,58 (s, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 3,70 (m, 1 H), 3,85 (m, 2 H), 3,99 (m, 1 H), 4,13 (m, 1 H), 4,29 (d, J = 15,08 Hz, 1 H), 4,45 (m, 1 H), 4,73 (s, 1 H), 5,10 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 7,14 (m, 5 H), 7,29 (m, 6 H), 7,63 (t, J = 7,54 Hz, 1 H), 8,53 (m, 2 H).
- 15 Ejemplo 83 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,80 (s, 9 H), 0,95 (s, 9 H), 1,27 (d, J = 3,68 Hz, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,64 (d, J = 2,94 Hz, 2 H), 2,87 (m, 2 H), 3,14 (m, 2 H), 3,34 (s, 1 H), 3,58 (s, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 3,99 (m, 2 H), 4,02 (s, 1 H), 4,11 (d, J = 6,62 Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,73 (s, 1 H), 5,27 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,27 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 7,10 (m, 5 H), 7,22 (m, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,43 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,74 (m, 2 H), 7,95 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 8,69 (d, J = 4,04 Hz, 1 H).
- 20 Ejemplo 84 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,80 (d, J = 8,82 Hz, 12 H), 0,86 (m, 5 H), 0,88 (m, 3 H), 1,05 (m, 1 H), 1,42 (m, 1 H), 1,94 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,54 (dd, J = 12,32, 3,49 Hz, 1 H), 2,75 (m, 1 H), 2,89 (d, J = 6,62 Hz, 2 H), 3,14 (m, 2 H), 3,54 (s, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,85 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 3,91 (m, 1 H), 4,06 (m, 1 H), 4,47 (m, 2 H), 4,71 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 5,26 (d, J = 10,30 Hz, 1 H), 6,54 (m, J = 9,56 Hz, 2 H), 6,83 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,08 (m, 2 H), 7,16 (m, 3 H), 7,20 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,54 (t, J = 7,54 Hz, 1 H).
- 25 Ejemplo 85 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,68 (s, 9 H), 0,86 (s, 9 H), 2,72 (m, 4 H), 2,72 (m, 3 H), 3,09 (m, 1 H), 3,24 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,67 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 3,98 (s, 1 H), 4,04 (s, 1 H), 4,12 (s, 1 H), 4,42 (d, J = 15,44 Hz, 1 H), 4,53 (d, J = 15,08 Hz, 1 H), 4,85 (d, J = 3,31 Hz, 1 H), 6,98 (m, 1 H), 7,09 (m, 5 H), 7,32 (m, 1 H), 7,45 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,53 (dd, J = 8,82, 4,78 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 7,87 (m, 2 H), 7,98 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 8,29 (m, 1 H), 8,66 (m, 2 H), 9,13 (s, 2 H).
- 30 Ejemplo 86 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,78 (s, 9 H), 0,91 (s, 9 H), 0,98 (m, 1 H), 2,42 (t, J = 9,01 Hz, 1 H), 2,82 (m, 5 H), 3,06 (m, 1 H), 3,16 (c, J = 9,19 Hz, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 3,73 (m, 1 H), 3,83 (s, 1 H), 3,99 (m, 2 H), 4,07 (m, 1 H), 4,19 (m, 1 H), 4,47 (m, 2 H), 4,55 (s, 3 H), 4,69 (s, 2 H), 7,09 (m, 4 H), 7,18 (m, 3 H), 7,23 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,45 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,81 (m, 2 H), 7,86 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 1,84 Hz, 1 H).
- 35 Ejemplo 87 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,66 (m, 12 H), 0,75 (t, J = 7,63 Hz, 3 H), 0,92 (m, 1 H), 1,27 (m, 2 H), 1,76 (m, 1 H), 2,65 (dd, J = 13,43, 9,77 Hz, 1 H), 2,71 (s, 3 H), 2,76 (m, 9 H), 3,03 (m, 1 H), 3,15 (m, 1 H), 3,21 (c, J = 8,54 Hz, 1 H), 3,65 (m, 2 H), 3,95 (m, 2 H), 4,01 (m, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 4,38 (d, J = 15,87 Hz, 1 H), 4,47 (d, J = 15,87 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 9,16 Hz, 1 H), 7,03 (t, J = 6,41 Hz, 1 H), 7,10 (m, 4 H), 7,40 (m, 2 H), 7,44 (s, 1 H), 7,48 (d, J = 8,54 Hz, 2 H), 7,97 (d, J = 7,93 Hz, 2 H), 8,68 (d, J = 4,88 Hz, 1 H), 9,12 (s, 1 H).
- 40 Ejemplo 88 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,80 (s, 9 H), 0,94 (s, 9 H), 1,63 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,65 (m, 2 H), 2,81 (m, 1 H), 2,90 (m, 3 H), 2,99 (c, J = 8,95 Hz, 1 H), 3,32 (m, 1 H), 4,00 (m, 4 H), 4,12 (c, J = 7,93 Hz, 1 H), 4,31 (d, J = 15,26 Hz, 1 H), 4,38 (d, J = 15,26 Hz, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 5,29 (m, 1 H), 6,29 (d, J = 9,16 Hz, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 7,09 (m, 3 H), 7,16 (d, J = 6,10 Hz, 4 H), 7,23 (m, 1 H), 7,43 (d, J = 7,93 Hz, 2 H), 7,55 (dd, J = 7,93, 2,44 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 7,93 Hz, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 7,95 (d, J = 8,54 Hz, 2 H), 8,40 (s, 1 H), 8,69 (d, J = 3,66 Hz, 1 H).
- 45 Ejemplo 89 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,78 (s, 9 H), 0,91 (s, 9 H), 1,35 (m, 1 H), 1,52 (s, 3 H), 1,53 (s, 3 H), 2,36 (m, 1 H), 2,82 (m, 6 H), 3,06 (m, 1 H), 3,22 (dd, J = 17,83, 8,64 Hz, 1 H), 3,29 (m, 3 H), 3,59 (s, 3 H), 3,83 (m, 1 H), 3,97 (d, J = 13,60 Hz, 1 H), 4,04 (t, J = 5,33 Hz, 2 H), 4,20 (m, 1 H), 4,41 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 15,44 Hz, 1 H), 7,09 (m, 2 H), 7,18 (m, 3 H), 7,35 (m, 1 H), 7,53 (m, 2 H), 7,76 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 7,82 (m, 3 H), 7,88 (m, 2 H), 8,59 (d, J = 4,78 Hz, 1 H).
- 50 Ejemplo 90 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,66 (m, J = 8,09 Hz, 12 H), 0,74 (t, J = 7,17 Hz, 3 H), 0,89 (m, 3 H), 1,25 (m, 5 H), 1,75 (s, 1 H), 2,76 (m, 5 H), 3,04 (s, 1 H), 3,19 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,67 (d, J = 9,93 Hz, 2 H), 3,96 (m, 2 H), 4,03 (s, 1 H), 4,15 (m, 1 H), 4,48 (m, 2 H), 4,95 (d, J = 3,31 Hz, 1 H), 7,04 (m, 5 H), 7,32 (m, 1 H), 7,45 (d, J = 8,46 Hz, 3 H), 7,67 (m, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,86 (m, 2 H), 7,99 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 8,57 (d, J = 5,15 Hz, 1 H), 8,64 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 9,13 (s, 1 H).
- 55 Ejemplo 91 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,78 (d, J = 7,35 Hz, 12 H), 0,86 (m, 3 H), 1,28 (m, 6 H), 1,39 (m, 2 H), 1,96 (d, J = 38,24 Hz, 1 H), 2,63 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 2,81 (m, 1 H), 2,90 (m, 3 H), 3,16 (m, 2 H), 3,90 (d, J = 11,40 Hz, 1 H), 3,98 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,80 (s, 1 H), 5,30 (m, 1 H), 6,59 (m, 2 H), 7,17 (m, 5 H), 7,23 (m, 3 H), 7,30 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,71 (m, 2 H), 7,94 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 8,54 (m, 1 H), 8,69 (d, J = 4,78 Hz, 1 H).
- 60 Ejemplo 92 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,72 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,81 (m, 3 H), 0,81 (s, 9 H), 0,94 (m, 1 H), 1,26 (m, 1 H), 1,84 (s, 1 H), 2,60 (dd, J = 9,56, 2,94 Hz, 1 H), 2,76 (m, 1 H), 2,90 (m, 2 H), 3,35 (d, J = 18,02 Hz, 1 H), 3,61 (m, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 3,99 (m, 4 H), 4,16 (m, J = 6,62 Hz, 1 H), 4,81 (m, 3 H), 5,26 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 6,29 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 7,14 (m, 6 H), 7,22 (t, J = 3,31 Hz, 2 H), 7,43 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,64 (m, 1 H), 7,75 (m, 2 H), 7,96 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 8,52 (d, J = 4,78 Hz, 1 H), 8,69 (d, J = 4,78 Hz, 1 H).
- 65 Ejemplo 93 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,75 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,82 (m, 12 H), 0,97 (m, 1 H), 1,34 (m, 1 H), 1,88 (d, J = 10,30 Hz, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,62 (m, 1 H), 2,81 (m, 1 H), 2,88 (m, 3 H), 3,02 (m, 3 H), 3,60 (s, 3 H), 3,63

- (s, 1 H), 3,85 (d, J = 11,40 Hz, 1 H), 4,00 (m, 2 H), 4,09 (m, 1 H), 4,24 (d, J = 15,08 Hz, 1 H), 4,41 (m, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 5,28 (d, J = 12,87 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 7,13 (m, 6 H), 7,22 (m, 1 H), 7,43 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,52 (dd, J = 7,91,2,39 Hz, 1 H), 7,74 (m, 2 H), 7,95 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 8,38 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 8,69 (d, J = 4,78 Hz, 1 H).
- 5 Ejemplo 94 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,80 (s, 9 H), 0,94 (s, 9 H), 2,55 (s, 3 H), 2,63 (m, 2 H), 2,86 (m, 4 H), 2,98 (m, 2 H), 3,32 (m, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 4,00 (m, 3 H), 4,09 (d, J = 10,66 Hz, 1 H), 4,34 (m, 2 H), 4,74 (s, 1 H), 5,29 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 6,29 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 7,08 (m, 2 H), 7,16 (m, 4 H), 7,23 (dd, J = 6,80, 2,02 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,54 (dd, J = 7,72, 2,21 Hz, 1 H), 7,75 (m, 2 H), 7,95 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 8,39 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 8,69 (d, J = 4,78 Hz, 1 H).
- 10 Ejemplo 95 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,78 (s, 9 H), 0,90 (d, J = 5,52 Hz, 9 H), 2,31 (t, J = 9,38 Hz, 1 H), 2,81 (m, 8 H), 2,95 (m, 1 H), 3,07 (c, J = 8,82 Hz, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 3,72 (s, 1 H), 3,84 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 3,99 (m, 2 H), 4,08 (d, J = 3,68 Hz, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 4,74 (d, J = 15,08 Hz, 1 H), 5,02 (d, J = 15,44 Hz, 1 H), 6,82 (t, J = 7,17 Hz, 2 H), 6,91 (t, J = 7,17 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 6,99 Hz, 2 H), 7,34 (m, 1 H), 7,49 (d, J = 4,41 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,70 (m, 1 H), 7,85 (m, 5 H), 8,09 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,35 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,59 (d, J = 4,78 Hz, 1 H), 8,85 (d, J = 4,78 Hz, 1 H).
- 15 Ejemplo 96 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,79 (m, 12 H), 0,83 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,00 (m, 1 H), 1,26 (d, J = 2,94 Hz, 1 H), 1,39 (m, 1 H), 1,92 (s, 1 H), 2,68 (dd, J = 13,05, 3,49 Hz, 1 H), 2,79 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 2,87 (m, 2 H), 3,08 (t, J = 9,01 Hz, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 3,35 (m, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 3,64 (m, 2 H), 3,91 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,04 (m, 3 H), 4,57 (m, 2 H), 5,32 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 6,74 (d, J = 9,93 Hz, 1 H), 7,11 (m, 5 H), 7,36 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,71 (m, 2 H), 7,84 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,97 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 8,28 (m, 1 H), 8,57 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,74 (dd, J = 5,52, 1,47 Hz, 1 H), 9,04 (d, J = 4,78 Hz, 1 H), 9,28 (d, J = 1,47 Hz, 1 H).
- 20 Ejemplo 97 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,82 (s, 9 H), 0,97 (s, 9 H), 2,54 (dd, J = 12,32, 2,76 Hz, 1 H), 2,75 (m, 1 H), 2,86 (m, 2 H), 3,11 (m, 2 H), 3,35 (m, 1 H), 3,48 (s, 3 H), 3,58 (t, J = 9,19 Hz, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,87 (m, 2 H), 4,02 (s, 1 H), 4,10 (m, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,67 (s, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 5,29 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 6,25 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 6,84 (m, 2 H), 7,10 (m, 5 H), 7,21 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,26 (s, 1 H).
- 25 Ejemplo 98 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,78 (m, 15 H), 0,98 (m, 2 H), 1,32 (m, 1 H), 1,94 (m, 1 H), 2,62 (dd, J = 12,13, 2,94 Hz, 2 H), 2,81 (m, 2 H), 2,92 (d, J = 7,72 Hz, 3 H), 3,14 (m, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 3,84 (m, 1 H), 4,15 (m, 1 H), 4,24 (d, J = 16,18 Hz, 1 H), 4,50 (d, J = 16,18 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 5,28 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 7,17 (m, 6 H), 7,37 (dd, J = 5,15, 2,21 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,74 (m, 2 H), 7,95 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 8,68 (d, J = 4,78 Hz, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 9,15 (d, J = 5,15 Hz, 1 H).
- 30 Ejemplo 99 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,66 (m, 12 H), 0,74 (t, J = 7,17 Hz, 3 H), 0,88 (m, 1 H), 1,05 (dd, J = 20,22, 6,62 Hz, 1 H), 1,28 (m, 2 H), 1,75 (s, 1 H), 2,68 (m, 5 H), 3,10 (m, 3 H), 3,50 (s, 3 H), 3,67 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 3,95 (m, 2 H), 4,03 (s, 1 H), 4,49 (m, 2 H), 4,93 (d, J = 2,94 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 7,10 (m, 3 H), 7,32 (m, 1 H), 7,43 (t, J = 8,64 Hz, 3 H), 7,86 (m, 2 H), 7,97 (m, 3 H), 8,65 (d, J = 4,41 Hz, 1 H), 9,12 (s, 1 H).
- 35 Ejemplo 100 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,82 (s, 9 H), 0,96 (s, 9 H), 1,39 (d, J = 6,99 Hz, 6 H), 1,80 (s, 5 H), 2,63 (s, 2 H), 2,86 (d, J = 7,35 Hz, 2 H), 3,14 (m, 2 H), 3,31 (m, 1 H), 3,63 (s, 3 H), 4,04 (s, 2 H), 4,12 (m, 1 H), 4,48 (t, J = 15,44 Hz, 2 H), 5,30 (s, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,10 (m, 4 H), 7,22 (m, 1 H), 7,41 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,75 (m, 3 H), 7,96 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 8,69 (d, J = 4,41 Hz, 1 H).
- 40 Ejemplo 101 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,82 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,87 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 0,96 (s, 9 H), 1,07 (m, 3 H), 1,43 (m, 1 H), 1,71 (s, 3 H), 1,91 (m, 1 H), 2,63 (m, 1 H), 2,90 (m, 2 H), 3,11 (m, 2 H), 3,15 (m, 2 H), 3,57 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,76 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 3,93 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,06 (m, 2 H), 4,13 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 4,23 (m, 1 H), 4,46 (m, 2 H), 4,79 (s, 1 H), 5,39 (d, J = 9,93 Hz, 1 H), 6,52 (m, J = 7,72 Hz, 2 H), 7,03 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 7,15 (m, 5 H), 7,27 (s, 1 H), 7,54 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H).
- 45 Ejemplo 102 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,64 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,74 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 0,83 (dd, J = 6,62, 2,21 Hz, 6 H), 0,92 (m, 1 H), 1,26 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 2,10 (m, 1 H), 2,62 (m, 1 H), 2,68 (s, 3 H), 2,80 (m, 1 H), 2,88 (m, 4 H), 3,12 (m, 1 H), 3,23 (m, 2 H), 3,59 (s, 3 H), 3,69 (m, 1 H), 3,79 (d, J = 10,66 Hz, 1 H), 3,97 (m, 2 H), 4,10 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 4,44 (m, 2 H), 5,07 (m, 1 H), 6,58 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,11 (m, 6 H), 7,22 (m, 1 H), 7,42 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,74 (m, 2 H), 7,94 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 8,68 (d, J = 4,78 Hz, 1 H).
- 50 Ejemplo 103 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,65 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,74 (t, J = 7,17 Hz, 3 H), 0,85 (m, 2 H), 0,96 (s, 9 H), 1,31 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 2,63 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 2,69 (d, J = 4,78 Hz, 3 H), 2,86 (m, 3 H), 3,14 (m, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 3,60 (d, J = 6,25 Hz, 3 H), 3,68 (m, 2 H), 3,92 (d, J = 13,97 Hz, 1 H), 4,03 (m, 2 H), 4,11 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 4,46 (m, 2 H), 4,71 (s, 1 H), 5,10 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 6,31 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,97 (d, J = 2,94 Hz, 1 H), 7,15 (m, 6 H), 7,42 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,74 (m, 2 H), 7,95 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 8,68 (d, J = 4,78 Hz, 1 H).
- 55 Ejemplo 104 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,83 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,87 (m, 3 H), 1,00 (s, 9 H), 1,07 (m, 2 H), 1,42 (m, 2 H), 1,91 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,64 (m, 2 H), 2,88 (m, 1 H), 3,15 (m, 2 H), 3,59 (d, J = 11,40 Hz, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,81 (m, 1 H), 3,91 (m, 1 H), 4,09 (m, 2 H), 4,26 (m, 1 H), 4,47 (m, 2 H), 4,80 (s, 1 H), 5,40 (s, 1 H), 6,48 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 7,16 (m, 5 H), 7,23 (s, 1 H), 7,35 (dd, J = 7,72, 4,78 Hz, 1 H), 7,53 (t, J = 7,54 Hz, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 8,10 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,63 (d, J = 4,04 Hz, 1 H).
- 60 Ejemplo 105 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,70 (m, 6 H), 0,83 (dd, J = 6,62, 1,84 Hz, 6 H), 1,56 (s, 1 H), 1,84 (m, 1 H), 2,12 (m, 1 H), 2,61 (m, 1 H), 2,69 (m, 3 H), 2,81 (dd, J = 12,50, 10,30 Hz, 1 H), 2,91 (m, 2 H), 3,14 (m, 1 H), 3,24 (m, 1 H), 3,60 (s, 3 H), 3,66 (dd, J = 8,64, 6,80 Hz, 1 H), 3,91 (d, J = 13,60 Hz, 1 H), 4,02 (m, 1 H), 4,09 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 4,45 (m, 2 H), 4,74 (s, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 6,59 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 6,95 (d, J = 8,46 Hz,
- 65

## ES 2 378 669 T3

- 1 H), 7,12 (m, 6 H), 7,21 (m, 2 H), 7,41 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,73 (m, 2 H), 7,93 (t, J = 8,27 Hz, 3 H), 8,68 (d, J = 4,04 Hz, 1 H).
- 5 Ejemplo 106 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,71 (t, J = 6,25 Hz, 6 H), 0,96 (d, J = 5,52 Hz, 9 H), 1,86 (m, 1 H), 2,61 (dd, J = 12,13, 2,94 Hz, 1 H), 2,70 (m, 3 H), 2,80 (d, J = 10,30 Hz, 1 H), 2,90 (m, 2 H), 3,16 (m, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 3,64 (m, 2 H), 3,63 (m, 3 H), 3,92 (d, J = 13,60 Hz, 1 H), 4,05 (m, 2 H), 4,09 (m, 1 H), 4,47 (m, 2 H), 4,70 (s, 1 H), 5,09 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,32 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 7,11 (m, 6 H), 7,22 (m, 2 H), 7,41 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,74 (m, 2 H), 7,95 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 8,68 (d, J = 4,04 Hz, 1 H).
- 10 Ejemplo 107 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,64 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,78 (m, 9 H), 0,96 (m, 2 H), 1,38 (m, 2 H), 1,90 (s, 1 H), 2,61 (m, 1 H), 2,66 (d, J = 11,77 Hz, 3 H), 2,86 (m, 3 H), 3,11 (m, 1 H), 3,23 (m, 2 H), 3,61 (m, 3 H), 3,70 (m, 1 H), 3,88 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 3,97 (d, J = 17,28 Hz, 1 H), 4,04 (s, 1 H), 4,44 (m, 2 H), 4,76 (s, 1 H), 5,12 (s, 1 H), 6,60 (s, 2 H), 6,79 (s, 2 H), 6,94 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 7,16 (m, 7 H), 7,42 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,74 (m, 2 H), 7,95 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 8,68 (d, J = 4,04 Hz, 1 H).
- 15 Ejemplo 108 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,80 (m, 15 H), 0,85 (m, 2 H), 0,97 (m, 1 H), 1,37 (m, 1 H), 1,89 (s, 1 H), 2,61 (dd, J = 12,69, 3,49 Hz, 1 H), 2,69 (m, 3 H), 2,78 (d, J = 9,93 Hz, 1 H), 2,87 (m, 2 H), 3,09 (m, 1 H), 3,23 (m, 1 H), 3,62 (m, 3 H), 3,64 (m, 2 H), 3,65 (m, 1 H), 3,88 (m, 1 H), 3,98 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 4,06 (m, 1 H), 4,44 (m, 2 H), 4,78 (s, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 6,55 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 7,17 (m, 7 H), 7,43 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,94 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 8,68 (d, J = 4,78 Hz, 1 H).
- 20 Ejemplo 109 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,78 (d, J = 13,24 Hz, 9 H), 0,96 (m, 9 H), 2,61 (m, 2 H), 2,70 (s, 3 H), 2,79 (d, J = 10,66 Hz, 1 H), 2,88 (m, 2 H), 3,13 (m, 2 H), 3,34 (m, 1 H), 3,58 (s, 1 H), 3,63 (m, 3 H), 3,96 (m, 1 H), 4,04 (m, 2 H), 4,10 (m, 1 H), 4,46 (m, 2 H), 4,72 (s, 1 H), 5,28 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,29 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,10 (m, 5 H), 7,21 (m, 2 H), 7,43 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,74 (m, 2 H), 7,95 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 8,69 (d, J = 4,78 Hz, 1 H).
- 25 Ejemplo 110 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,79 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,81 (s, 9 H), 0,86 (m, 3 H), 1,01 (m, 1 H), 1,38 (m, 1 H), 1,91 (m, 1 H), 2,54 (dd, J = 12,32, 3,13 Hz, 1 H), 2,74 (m, 1 H), 2,86 (t, J = 7,17 Hz, 2 H), 2,94 (m, 1 H), 3,10 (m, 1 H), 3,21 (m, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 3,57 (m, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 3,66 (s, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,87 (m, 2 H), 4,06 (m, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 4,69 (s, 2 H), 4,71 (s, 1 H), 5,27 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 6,51 (m, 2 H), 6,83 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,12 (m, 6 H), 7,21 (d, J = 8,46 Hz, 2 H).
- 30 Ejemplo 111 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,78 (d, J = 4,41 Hz, 3 H), 0,82 (s, 9 H), 0,87 (m, 3 H), 1,02 (m, 2 H), 1,37 (m, 1 H), 1,94 (m, 2 H), 2,55 (dd, J = 12,13, 2,94 Hz, 1 H), 2,76 (m, 1 H), 2,88 (t, J = 6,99 Hz, 1 H), 3,57 (d, J = 9,93 Hz, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 3,66 (d, J = 4,78 Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,89 (d, J = 19,12 Hz, 1 H), 3,90 (s, 1 H), 3,95 (d, J = 5,15 Hz, 1 H), 4,07 (m, 1 H), 4,83 (m, 2 H), 5,29 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 6,49 (m, 2 H), 6,84 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,07 (m, 6 H), 7,21 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,34 (d, J = 4,78 Hz, 1 H), 7,64 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,77 (m, 1 H), 8,21 (t, J = 9,01 Hz, 2 H), 8,93 (d, J = 4,41 Hz, 1 H).
- 35 Ejemplo 112 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,66 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,73 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,77 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,84 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,00 (m, 1 H), 1,37 (m, 2 H), 1,70 (s, 1 H), 1,76 (s, 1 H), 1,87 (m, 2 H), 2,09 (m, 1 H), 2,24 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,72 (m, 1 H), 2,87 (m, 4 H), 3,13 (m, 4 H), 3,24 (m, 2 H), 3,76 (s, 1 H), 3,87 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 3,93 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,06 (d, J = 13,24 Hz, 1 H), 4,35 (m, J = 15,44 Hz, 2 H), 4,53 (m, 1 H), 7,12 (m, 4 H), 7,17 (s, 1 H), 7,22 (m, 3 H), 7,34 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,69 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 7,91 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 8,60 (d, J = 4,41 Hz, 1 H).
- 40 Ejemplo 113 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,74 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,78 (s, 9 H), 0,81 (m, 3 H), 0,96 (m, 1 H), 1,33 (m, 1 H), 1,95 (m, 4 H), 2,65 (dd, J = 12,50, 2,94 Hz, 1 H), 2,80 (m, 1 H), 2,92 (m, 2 H), 3,15 (m, 2 H), 3,64 (m, 3 H), 3,65 (d, J = 9,56 Hz, 2 H), 3,83 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,00 (m, 2 H), 4,12 (c, J = 8,46 Hz, 1 H), 4,68 (m, 2 H), 5,36 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 7,15 (m, 6 H), 7,45 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,49 (m, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 7,72 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 7,92 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 8,72 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 9,12 (dd, J = 4,78, 1,84 Hz, 1 H).
- 45 Ejemplo 114 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,78 (s, 9 H), 0,91 (s, 9 H), 2,44 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 2,66 (d, J = 3,31 Hz, 3 H), 2,78 (m, 2 H), 2,86 (m, 3 H), 3,11 (dd, J = 7,54, 2,39 Hz, 1 H), 3,35 (m, 2 H), 3,59 (s, 3 H), 3,72 (s, 1 H), 3,85 (d, J = 10,30 Hz, 1 H), 4,01 (d, J = 11,40 Hz, 2 H), 4,07 (m, 2 H), 4,16 (m, 1 H), 4,49 (d, J = 16,18 Hz, 1 H), 4,69 (m, 1 H), 7,09 (m, 3 H), 7,18 (m, 2 H), 7,35 (m, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,82 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 8,46 Hz, 4 H), 7,92 (m, 2 H), 7,95 (m, 1 H), 8,59 (m, 1 H).
- 50 Ejemplo 115 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,78 (s, 9 H), 0,91 (s, 9 H), 2,41 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 2,41 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 2,83 (m, 4 H), 3,09 (t, J = 9,01 Hz, 1 H), 3,20 (t, J = 9,19 Hz, 1 H), 3,34 (s, 2 H), 3,59 (s, 3 H), 3,72 (s, 1 H), 3,83 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 3,97 (m, 3 H), 4,01 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,03 (m, 3 H), 4,20 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 4,56 (m, 2 H), 7,11 (m, 3 H), 7,16 (m, 2 H), 7,35 (m, 1 H), 7,56 (m, 3 H), 7,87 (m, 4 H), 8,03 (m, 2 H), 8,60 (m, 1 H).
- 55 Ejemplo 116 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,59 (d, J = 6,25 Hz, 3 H), 0,75 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,83 (m, 6 H), 0,97 (m, 3 H), 1,34 (m, 3 H), 1,87 (m, 2 H), 2,52 (d, J = 5,88 Hz, 3 H), 2,66 (m, 1 H), 2,85 (m, 4 H), 3,09 (m, 4 H), 3,21 (m, 2 H), 3,34 (s, 1 H), 3,74 (m, 2 H), 3,89 (m, 2 H), 4,03 (m, 1 H), 4,34 (d, J = 75,81 Hz, 1 H), 4,54 (m, 1 H), 7,12 (m, 4 H), 7,21 (m, 3 H), 7,35 (m, 1 H), 7,54 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,70 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,85 (m, 3 H), 7,90 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 8,59 (d, J = 4,78 Hz, 1 H).
- 60 Ejemplo 117 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,79 (s, 9 H), 0,92 (s, 9 H), 1,53 (d, J = 3,68 Hz, 6 H), 2,33 (t, J = 8,82 Hz, 1 H), 2,69 (m, 2 H), 2,80 (m, 2 H), 2,84 (s, 1 H), 3,06 (m, 1 H), 3,21 (t, J = 9,19 Hz, 1 H), 3,27 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 3,33 (s, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,72 (s, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,81 (d, J = 13,24 Hz, 2 H), 3,89 (m, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 4,13 (m, 1 H), 4,41 (d, J = 15,44 Hz, 1 H), 4,59 (m, 1 H), 6,82 (m, 2 H), 7,08 (m, 3 H), 7,15 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 7,19 (m, 2 H), 7,28 (m, 2 H), 7,53 (d, J = 6,99 Hz, 1 H), 7,77 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H).
- 65 Ejemplo 118 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,72 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,79 (s, 9 H), 0,86 (t, J = 7,35 Hz, 3 H),

- 0,98 (m, 1 H), 1,39 (m, 1 H), 1,52 (d, J = 2,57 Hz, 6 H), 1,86 (m, 1 H), 2,65 (d, J = 15,44 Hz, 2 H), 2,74 (m, 1 H), 2,84 (m, 2 H), 3,07 (dd, J = 9,74, 4,60 Hz, 1 H), 3,13 (s, 1 H), 3,18 (m, 1 H), 3,26 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,71 (s, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,79 (s, 1 H), 3,87 (m, 3 H), 4,16 (m, 1 H), 4,37 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,61 (d, J = 15,44 Hz, 1 H), 6,82 (m, 2 H), 7,09 (dd, J = 6,62, 4,04 Hz, 4 H), 7,16 (m, 4 H), 7,28 (m, 2 H), 7,52 (d, J = 6,99 Hz, 1 H), 7,75 (t, J = 7,91 Hz, 1 H).
- 5 Ejemplo 119 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,79 (s, 9 H), 0,92 (s, 9 H), 2,39 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 2,70 (m, 2 H), 2,83 (m, 2 H), 3,05 (m, 1 H), 3,16 (c, J = 9,07 Hz, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,72 (s, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,85 (m, 3 H), 4,05 (s, 1 H), 4,12 (m, 1 H), 4,47 (m, 2 H), 4,69 (s, 2 H), 6,82 (m, 2 H), 7,08 (m, 4 H), 7,15 (m, 3 H), 7,23 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,29 (m, 2 H), 7,45 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 7,84 (m, 2 H).
- 10 Ejemplo 120 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,79 (s, 9 H), 0,92 (s, 9 H), 2,39 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 2,70 (m, 2 H), 2,83 (m, 2 H), 3,05 (m, 1 H), 3,16 (c, J = 9,07 Hz, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,72 (s, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,85 (m, 3 H), 4,05 (s, 1 H), 4,12 (m, 1 H), 4,47 (m, 2 H), 4,69 (s, 2 H), 6,82 (m, 2 H), 7,08 (m, 4 H), 7,15 (m, 3 H), 7,23 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,29 (m, 2 H), 7,45 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 7,84 (m, 2 H).
- 15 Ejemplo 121 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,72 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,79 (s, 9 H), 0,86 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 0,99 (m, 1 H), 1,37 (m, 1 H), 1,86 (s, 1 H), 2,66 (dd, J = 12,13, 3,31 Hz, 2 H), 2,75 (m, 1 H), 2,83 (dd, J = 10,66, 4,04 Hz, 2 H), 3,13 (m, 3 H), 3,24 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,72 (s, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,79 (s, 1 H), 3,87 (m, 3 H), 3,91 (s, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 4,36 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,57 (m, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 6,82 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,14 (m, 6 H), 7,21 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,44 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,81 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).
- 20 Ejemplo 122 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,82 (m, 12 H), 0,89 (m, 3 H), 1,04 (m, 2 H), 1,44 (m, 2 H), 1,93 (d, J = 10,30 Hz, 1 H), 2,54 (m, 1 H), 2,76 (m, 2 H), 3,09 (m, 1 H), 3,22 (m, 1 H), 3,59 (m, 3 H), 3,78 (m, 3 H), 3,83 (m, 2 H), 3,93 (m, 1 H), 4,06 (m, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 5,12 (m, 2 H), 5,28 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 6,59 (s, 2 H), 6,82 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,08 (m, 6 H), 7,19 (m, 2 H), 7,42 (m, 1 H), 7,53 (m, 1 H), 7,73 (m, 2 H), 8,16 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H), 8,94 (dd, J = 4,04, 1,84 Hz, 1 H).
- 25 Ejemplo 123 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,82 (m, 12 H), 0,86 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,05 (m, 2 H), 1,36 (m, 2 H), 1,91 (m, 1 H), 2,53 (m, 1 H), 2,72 (d, J = 2,94 Hz, 3 H), 2,77 (d, J = 12,50 Hz, 1 H), 2,87 (m, 2 H), 3,03 (m, 2 H), 3,57 (d, J = 13,97 Hz, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,87 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 3,94 (m, 1 H), 4,07 (m, 1 H), 4,74 (s, 1 H), 4,77 (d, J = 2,94 Hz, 2 H), 5,28 (d, J = 9,93 Hz, 1 H), 6,48 (m, 2 H), 6,84 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,06 (m, 3 H), 7,10 (m, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 7,20 (m, 2 H), 7,52 (t, J = 6,99 Hz, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 8,04 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 7,35 Hz, 1 H).
- 30 Ejemplo 124 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,78 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,84 (m, 12 H), 0,99 (m, 2 H), 1,32 (m, 1 H), 1,94 (m, 1 H), 2,54 (dd, J = 11,95, 2,39 Hz, 1 H), 2,74 (m, 1 H), 2,87 (d, J = 7,35 Hz, 2 H), 3,07 (m, 1 H), 3,17 (m, 2 H), 3,57 (t, J = 9,01 Hz, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,79 (m, 3 H), 3,89 (m, 3 H), 3,88 (m, 2 H), 4,11 (m, 1 H), 4,60 (d, J = 15,44 Hz, 1 H), 4,71 (m, 1 H), 4,77 (m, 1 H), 5,28 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,39 (m, 2 H), 6,83 (m, 2 H), 7,09 (m, 5 H), 7,22 (m, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,99 (dd, J = 8,09, 1,47 Hz, 1 H), 8,38 (dd, J = 4,78, 1,47 Hz, 1 H).
- 35 Ejemplo 125 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,76 (m, 3 H), 0,82 (s, 9 H), 0,86 (m, 3 H), 1,01 (m, 1 H), 1,37 (m, 1 H), 1,94 (m, 1 H), 2,55 (dd, J = 12,32, 2,76 Hz, 1 H), 2,75 (m, 1 H), 2,89 (t, J = 7,54 Hz, 2 H), 3,15 (m, 1 H), 3,54 (s, 1 H), 3,60 (d, J = 9,56 Hz, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 3,71 (d, J = 5,52 Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,86 (m, 3 H), 4,09 (m, 1 H), 4,70 (m, 3 H), 5,27 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,48 (m, 2 H), 6,84 (m, 2 H), 7,15 (m, 5 H), 7,20 (m, 2 H), 7,47 (m, 1 H), 7,57 (m, 1 H), 9,13 (dd, J = 4,78, 1,47 Hz, 1 H).
- 40 Ejemplo 126 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,77 (m, 3 H), 0,82 (m, 12 H), 0,98 (m, 1 H), 1,37 (m, 1 H), 1,87 (s, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,60 (dd, J = 12,69, 3,49 Hz, 1 H), 2,82 (m, 2 H), 2,89 (t, J = 8,27 Hz, 1 H), 3,08 (m, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 3,64 (d, J = 9,93 Hz, 2 H), 3,89 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 3,99 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 4,07 (m, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 4,80 (s, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 6,58 (d, J = 2,21 Hz, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 6,73 (d, J = 3,31 Hz, 1 H), 7,12 (m, 6 H), 7,22 (m, 2 H), 7,44 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,74 (m, 3 H), 7,95 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 8,69 (d, J = 4,78 Hz, 1 H).
- 45 Ejemplo 127 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,63 (d, J = 6,99 Hz, 3 H), 0,78 (dd, J = 13,05, 6,80 Hz, 6 H), 0,87 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,04 (m, 1 H), 1,30 (m, 1 H), 1,40 (dd, J = 10,85, 2,76 Hz, 1 H), 1,63 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 1,92 (s, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,59 (m, 1 H), 2,80 (dd, J = 12,32, 10,11 Hz, 1 H), 2,90 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 2,94 (s, 1 H), 3,14 (m, 2 H), 3,22 (m, 1 H), 3,57 (s, 1 H), 3,60 (s, 3 H), 3,68 (m, 1 H), 3,84 (d, J = 13,60 Hz, 1 H), 3,91 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 3,96 (m, 1 H), 4,08 (m, 1 H), 4,45 (m, 2 H), 4,75 (s, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 6,59 (d, J = 18,75 Hz, 2 H), 7,09 (m, 4 H), 7,18 (m, 4 H), 7,29 (m, 4 H), 7,54 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).
- 50 Ejemplo 128 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>) δ ppm 0,64 (m, 3 H), 0,68 (s, 9 H), 0,74 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 0,92 (m, 1 H), 0,93 (m, 1 H), 1,24 (m, 2 H), 1,47 (m, 3 H), 1,54 (dd, J = 8,64, 6,07 Hz, 1 H), 1,74 (s, 1 H), 1,87 (s, 2 H), 2,50 (m, 3 H), 2,69 (m, 4 H), 3,12 (m, 3 H), 3,48 (d, J = 13,97 Hz, 3 H), 3,67 (d, J = 9,93 Hz, 2 H), 3,95 (m, 2 H), 4,04 (dd, J = 9,38, 6,43 Hz, 1 H), 4,35 (m, 2 H), 4,94 (d, J = 3,68 Hz, 1 H), 5,13 (m, 1 H), 6,95 (d, J = 9,93 Hz, 1 H), 7,07 (m, 5 H), 7,26 (s, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,45 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,87 (m, 1 H), 7,99 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 8,63 (m, 1 H), 9,12 (s, 1 H).
- 55 Ejemplo 129 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,82 (m, 3 H), 0,88 (m, 3 H), 1,04 (m, 1 H), 1,25 (m, 2 H), 1,32 (d, J = 6,25 Hz, 3 H), 1,42 (m, 2 H), 1,95 (m, 1 H), 2,52 (d, J = 5,15 Hz, 3 H), 2,87 (m, 2 H), 2,96 (m, 2 H), 3,23 (m, 2 H), 3,63 (m, 2 H), 3,91 (d, J = 10,66 Hz, 1 H), 4,02 (m, 2 H), 4,20 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 4,45 (m, 2 H), 4,83 (s, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 6,84 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,03 (m, 2 H), 7,18 (m, 4 H), 7,38 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,55 (m, 1 H), 7,73 (m, 3 H), 7,90 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,95 (m, 1 H), 8,66 (d, J = 4,78 Hz, 1 H).
- 60 Ejemplo 130 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,88 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 0,99 (s, 9 H), 1,00 (s, 9 H), 1,37 (c, J = 7,11 Hz, 2 H), 1,52 (s, 3 H), 1,53 (s, 3 H), 1,66 (m, 1 H), 2,37 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 2,70 (m, 3 H), 2,74 (m, 1 H), 2,77 (d, J = 5,15 Hz, 1 H), 2,81 (t, J = 4,23 Hz, 1 H), 2,85 (s, 1 H), 2,87 (s, 1 H), 3,07 (m, 2 H), 3,23 (m, 2 H), 3,66 (s, 3 H),
- 65

- 3,74 (s, 1 H), 3,84 (s, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 4,13 (s, 1 H), 4,41 (d, J = 15,44 Hz, 1 H), 4,60 (m, 1 H), 7,10 (m, 3 H), 7,15 (d, J = 1,47 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 6,99 Hz, 1 H), 7,77 (t, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 9,93 Hz, 1 H).
- 5 Ejemplo 131 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,87 (m, 12 H), 1,00 (s, 9 H), 1,06 (m, 1 H), 1,40 (m, 4 H), 1,52 (d, J = 2,21 Hz, 6H), 1,64 (m, 1 H), 1,92 (m, 1 H), 2,67 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 2,75 (m, 3 H), 2,85 (m, 3 H), 3,13 (m, 4 H), 3,66 (s, 3 H), 3,73 (s, 1 H), 3,83 (s, 1 H), 3,93 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,14 (dd, J = 5,70, 3,86 Hz, 1 H), 4,37 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,62 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 7,10 (m, 3 H), 7,16 (m, 3 H), 7,52 (d, J = 6,99 Hz, 1 H), 7,76 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).
- 10 Ejemplo 132 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,88 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 0,99 (s, 9 H), 1,01 (s, 9 H), 1,37 (c, J = 7,35 Hz, 2 H), 1,66 (m, 1 H), 2,41 (m, 1 H), 2,69 (m, 3 H), 2,76 (m, 2 H), 2,84 (m, 3 H), 3,05 (m, 2 H), 3,17 (c, J = 9,07 Hz, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,74 (s, 1 H), 3,84 (s, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 4,13 (m, 1 H), 4,42 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,54 (m, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 7,09 (m, 4 H), 7,17 (m, 2 H), 7,23 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,83 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).
- 15 Ejemplo 133 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,85 (m, 6 H), 0,90 (m, 6 H), 1,00 (s, 9 H), 1,06 (m, 1 H), 1,39 (m, 4 H), 1,64 (m, 1 H), 1,91 (m, 1 H), 2,68 (m, 3 H), 2,74 (m, 2 H), 2,79 (m, 1 H), 2,85 (m, 2 H), 3,13 (m, 2 H), 3,18 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,72 (d, J = 6,25 Hz, 1 H), 3,83 (s, 1 H), 3,94 (d, J = 11,40 Hz, 1 H), 4,15 (m, 1 H), 4,37 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,57 (m, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 7,12 (m, 3 H), 7,17 (m, 3 H), 7,21 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,82 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).
- 20 Ejemplo 134 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>) δ ppm 0,72 (dd, J = 6,43, 2,76 Hz, 3 H), 0,84 (m, 6 H), 1,20 (m, 5 H), 1,31 (m, 2 H), 1,83 (m, 1 H), 2,45 (m, 3 H), 2,64 (dd, J = 8,09, 3,68 Hz, 2 H), 2,80 (m, 3 H), 3,14 (m, 2 H), 3,58 (m, 1 H), 4,03 (m, 3 H), 4,35 (s, 2 H), 4,84 (m, 1 H), 7,03 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,12 (m, 6 H), 7,21 (m, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 7,46 (m, 3 H), 7,66 (m, 1 H), 7,88 (m, 2 H), 8,04 (m, 3 H), 8,65 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 9,18 (d, J = 9,19 Hz, 1 H).
- 25 Ejemplo 135 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,77 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,85 (m, 12 H), 0,97 (m, 1 H), 1,30 (m, 1 H), 1,89 (m, 1 H), 2,54 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 2,71 (d, J = 10,66 Hz, 1 H), 2,80 (m, 2 H), 3,01 (m, 2 H), 3,56 (dd, J = 17,46, 8,64 Hz, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,85 (m, 2 H), 3,94 (m, 1 H), 4,11 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 4,69 (m, 2 H), 4,88 (m, 1 H), 5,26 (m, 1 H), 6,33 (d, J = 9,93 Hz, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 6,61 (m, 1 H), 6,72 (m, 1 H), 6,86 (m, 2 H), 6,92 (m, 2 H), 7,01 (m, 3 H), 7,22 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,37 (d, J = 6,99 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,32 (d, J = 7,35 Hz, 1 H).
- 30 Ejemplo 136 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CF<sub>3</sub>COOD) δ ppm 0,74 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,82 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 0,98 (m, 1 H), 1,35 (m, 1 H), 1,54 (m, 1 H), 1,86 (m, 1 H), 2,11 (m, 1 H), 2,18 (m, 3 H), 2,22 (m, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,73 (m, 1 H), 2,80 (dd, J = 13,60, 2,21 Hz, 2 H), 2,89 (m, 2 H), 3,13 (m, 2 H), 3,25 (m, 1 H), 3,28 (m, 1 H), 3,33 (m, 1 H), 3,79 (m, 1 H), 3,90 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 3,97 (m, 1 H), 4,02 (d, J = 3,68 Hz, 2 H), 4,24 (m, 1 H), 4,35 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 7,12 (m, 3 H), 7,18 (m, 3 H), 7,35 (m, 1 H), 7,54 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,70 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,85 (m, 2 H), 7,91 (m, 2 H), 8,60 (d, J = 4,41 Hz, 1 H).
- 35 Ejemplo 137 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,41 (s, 2 H), 0,70 (s, 2 H), 0,82 (m, 6 H), 1,00 (s, 3 H), 1,33 (d, J = 25,37 Hz, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,73 (m, 1 H), 2,84 (d, J = 18,75 Hz, 2 H), 3,11 (m, 2 H), 3,21 (m, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 3,38 (m, 1 H), 3,91 (m, 2 H), 3,96 (m, 1 H), 4,27 (d, J = 12,87 Hz, 1 H), 4,35 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,47 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 4,54 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,59 (s, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 7,13 (d, J = 7,35 Hz, 3 H), 7,19 (d, J = 7,72 Hz, 3 H), 7,35 (dd, J = 7,72, 5,52 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 7,73 (m, 1 H), 7,85 (m, 4 H), 8,59 (d, J = 5,15 Hz, 1 H).
- 40 Ejemplo 138 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,50 (s, 1 H), 0,81 (s, 5 H), 0,86 (d, J = 7,35 Hz, 4 H), 1,02 (d, J = 6,25 Hz, 2 H), 1,01 (s, 1 H), 1,38 (s, 2 H), 1,89 (s, 1 H), 2,45 (m, 3 H), 2,79 (m, 2 H), 3,20 (m, 3 H), 3,34 (s, 1 H), 3,79 (d, J = 18,38 Hz, 2 H), 3,88 (d, J = 11,40 Hz, 1 H), 4,37 (d, J = 32,36 Hz, 4 H), 4,53 (m, 1 H), 4,73 (s, 1 H), 7,13 (d, J = 6,62 Hz, 4 H), 7,20 (m, 3 H), 7,36 (m, 1 H), 7,56 (d, J = 7,72 Hz, 3 H), 7,70 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,86 (m, 5 H), 8,60 (d, J = 5,15 Hz, 1 H).
- 45 Ejemplo 139 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,80 (m, 9 H), 0,97 (m, 9 H), 1,24 (t, J = 6,99 Hz, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,62 (d, J = 9,56 Hz, 2 H), 2,80 (m, 1 H), 2,88 (m, 2 H), 3,13 (m, 2 H), 3,34 (s, 1 H), 3,60 (d, J = 10,30 Hz, 4 H), 3,97 (m, 2 H), 4,05 (m, 1 H), 4,13 (m, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 4,74 (s, 1 H), 5,29 (m, 1 H), 6,31 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 7,11 (m, 6 H), 7,23 (m, 1 H), 7,43 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,58 (m, 1 H), 7,74 (m, 2 H), 7,95 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 8,69 (d, J = 4,04 Hz, 1 H).
- 50 Ejemplo 140 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>) δ ppm 0,69 (m, 12 H), 0,79 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 0,95 (m, 1 H), 1,28 (s, 1 H), 1,76 (s, 1 H), 2,69 (m, 4 H), 3,07 (m, 2 H), 3,37 (m, 3 H), 3,54 (s, 3 H), 3,70 (m, 8 H), 3,95 (d, J = 11,03 Hz, 2 H), 4,02 (s, 1 H), 4,17 (m, 3 H), 4,36 (m, 2 H), 6,73 (m, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 6,95 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 7,07 (m, 5 H), 7,41 (d, J = 7,35 Hz, 2 H), 9,01 (s, 1 H).
- 55 Ejemplo 141 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,79 (m, 15 H), 0,94 (m, 9 H), 1,31 (m, 3 H), 1,77 (d, J = 11,40 Hz, 1 H), 2,63 (m, 6 H), 2,83 (m, 2 H), 3,09 (m, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 3,57 (m, 4 H), 3,78 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 4,00 (m, 5 H), 4,36 (m, 2 H), 7,07 (m, 5 H), 7,43 (m, 1 H), 8,98 (s, 1 H).
- 60 Ejemplo 142 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CF<sub>3</sub>COOD) δ ppm 0,84 (m, 5 H), 1,01 (s, 1 H), 1,29 (s, 2 H), 1,76 (s, 1 H), 1,89 (s, 2 H), 2,06 (s, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,70 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 2,85 (d, J = 6,25 Hz, 2 H), 2,99 (s, 1 H), 3,14 (m, 4 H), 3,45 (s, 1 H), 3,68 (s, 1 H), 3,83 (s, 2 H), 4,36 (m, 2 H), 4,54 (d, J = 15,44 Hz, 2 H), 4,87 (s, 2 H), 7,12 (s, 3 H), 7,20 (t, J = 7,17 Hz, 3 H), 7,37 (d, J = 5,88 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,70 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,87 (m, 4 H), 8,60 (d, J = 4,78 Hz, 1 H).
- 65 Ejemplo 143 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, BENCENO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,80 (m, 3 H), 0,85 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,01 (s, 1 H), 1,29 (s, 3 H), 1,89 (s, 2 H), 2,05 (s, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,70 (d, J = 9,93 Hz, 3 H), 2,86 (s, 2 H), 2,99 (s, 1 H), 3,15 (m, 4 H), 3,49 (s, 1 H), 3,67 (s, 1 H), 3,88 (d, J = 11,03 Hz, 2 H), 4,34 (d, J = 15,81 Hz, 3 H), 4,53 (m, 1 H), 4,88 (s, 2 H), 7,13

(m, 3 H), 7,19 (m, 3 H), 7,36 (m, 1 H), 7,56 (s, 2 H), 7,70 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,88 (m, 3 H), 8,60 (d, J = 5,15 Hz, 1 H).

Ejemplo 144 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm 0,86 (m, 15 H), 0,94 (s, 1 H), 1,01 (m, 1 H), 1,13 (m, 6 H), 1,42 (m, 1 H), 1,93 (s, 1 H), 2,49 (d, J = 2,94 Hz, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,74 (m, 1 H), 2,92 (m, 2 H), 3,15 (m, 3 H), 3,33 (m, 4 H), 3,52 (d, J = 9,93 Hz, 1 H), 3,62 (m, 4 H), 3,83 (m, 2 H), 3,92 (d, J = 11,40 Hz, 1 H), 4,06 (t, J = 8,27 Hz, 1 H), 4,46 (m, 2 H), 4,75 (s, 1 H), 5,31 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 6,52 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,05 (m, 3 H), 7,11 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 7,17 (m, 4 H), 7,55 (m, 1 H).

Ejemplo 145 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>), δ ppm 0,75 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,83 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 0,87 (s, 9 H), 0,98 (dd, J = 15,63, 6,07 Hz, 1 H), 1,35 (s, 1 H), 1,84 (s, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,72 (m, 2 H), 2,81 (d, J = 6,99 Hz, 2 H), 2,88 (m, 2 H), 3,02 (s, 2 H), 3,17 (m, 7 H), 3,57 (s, 1 H), 3,82 (d, J = 15,44 Hz, 1 H), 3,90 (m, 2 H), 4,04 (m, 1 H), 4,35 (d, J = 15,44 Hz, 2 H), 4,53 (m, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 7,13 (m, 3 H), 7,19 (m, 3 H), 7,25 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,70 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,85 (m, 2 H), 7,90 (d, J = 8,46 Hz, 2 H).

Ejemplo 146 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>), δ ppm 0,81 (s, 9 H), 0,93 (s, 9 H), 1,52 (s, 3 H), 1,53 (s, 3 H), 2,35 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 2,66 (dd, J = 12,69, 2,76 Hz, 1 H), 2,76 (m, 1 H), 2,82 (d, J = 3,68 Hz, 2 H), 2,86 (m, 2 H), 3,06 (m, 1 H), 3,21 (t, J = 9,19 Hz, 1 H), 3,27 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 3,33 (s, 1 H), 3,65 (s, 2 H), 3,72 (s, 1 H), 3,80 (m, 2 H), 4,05 (s, 1 H), 4,12 (dd, J = 5,88, 4,04 Hz, 1 H), 4,19 (s, 4 H), 4,41 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,60 (m, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 6,71 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 6,81 (m, 1 H), 6,89 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 7,09 (m, 2 H), 7,15 (m, 2 H), 7,19 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,77 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 9,56 Hz, 1 H).

Ejemplo 147 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>), δ ppm 0,74 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,80 (s, 9 H), 0,87 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,01 (m, 1 H), 1,37 (m, 1 H), 1,88 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 2,64 (dd, J = 12,32, 3,13 Hz, 2 H), 2,71 (d, J = 6,62 Hz, 1 H), 2,77 (m, 1 H), 2,84 (m, 2 H), 3,12 (m, 2 H), 3,24 (m, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,72 (s, 1 H), 3,78 (m, 3 H), 3,89 (m, 1 H), 4,16 (m, 1 H), 4,19 (s, 4 H), 4,36 (d, J = 15,44 Hz, 1 H), 4,57 (m, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 4,91 (s, 2 H), 6,71 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 6,81 (m, 1 H), 6,89 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 7,11 (m, 3 H), 7,17 (m, 2 H), 7,21 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,81 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 10,30 Hz, 1 H).

Ejemplo 148 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>), δ ppm 0,81 (s, 9 H), 0,93 (s, 9 H), 2,39 (c, J = 9,80 Hz, 1 H), 2,66 (m, 1 H), 2,75 (d, J = 9,93 Hz, 1 H), 2,82 (d, J = 2,94 Hz, 1 H), 2,86 (m, 1 H), 3,05 (m, 2 H), 3,16 (c, J = 9,07 Hz, 2 H), 3,34 (s, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,72 (s, 1 H), 3,80 (m, 3 H), 4,05 (s, 1 H), 4,13 (m, 1 H), 4,19 (s, 4 H), 4,41 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,91 (s, 1 H), 6,71 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 6,81 (m, 1 H), 6,89 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 7,08 (m, 2 H), 7,16 (m, 2 H), 7,23 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 7,83 (m, 2 H).

Ejemplo 149 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>), δ ppm 0,74 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,80 (s, 9 H), 0,86 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,01 (m, 1 H), 1,39 (m, 1 H), 1,84 (m, 1 H), 2,64 (m, 4 H), 2,75 (m, 1 H), 2,83 (m, 3 H), 3,14 (m, 2 H), 3,27 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,72 (s, 1 H), 3,75 (s, 1 H), 3,80 (d, J = 4,04 Hz, 2 H), 3,88 (d, J = 11,40 Hz, 1 H), 4,16 (d, J = 5,52 Hz, 1 H), 4,18 (d, J = 7,35 Hz, 4 H), 4,37 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,61 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 6,71 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 6,81 (m, 1 H), 6,89 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 7,10 (m, 2 H), 7,16 (m, 3 H), 7,52 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,76 (t, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H).

Ejemplo 150 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ ppm 0,71 (dd, J = 5,15, 2,94 Hz, 6 H), 0,79 (m, 3 H), 0,86 (t, J = 7,91 Hz, 1 H), 0,93 (dd, J = 17,46, 8,27 Hz, 3 H), 1,15 (m, 1 H), 1,22 (m, 2 H), 1,80 (s, 1 H), 2,45 (s, 2 H), 2,54 (s, 1 H), 2,76 (d, J = 30,89 Hz, 3 H), 2,96 (d, J = 2,94 Hz, 1 H), 3,14 (m, 3 H), 3,32 (s, 2 H), 3,64 (s, 1 H), 3,96 (m, 4 H), 4,34 (d, J = 11,03 Hz, 2 H), 4,82 (t, J = 4,04 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 7,17 (m, 5 H), 7,35 (m, 2 H), 7,45 (m, 2 H), 7,65 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 6,99 Hz, 1 H), 7,93 (m, 1 H), 8,02 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 8,65 (d, J = 4,78 Hz, 1 H), 9,28 (d, J = 15,08 Hz, 1 H).

Ejemplo 151 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm 0,75 (m, 9 H), 0,94 (m, 10 H), 2,38 (s, 3 H), 2,58 (m, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 2,88 (t, J = 8,46 Hz, 2 H), 2,96 (m, 1 H), 3,31 (m, 1 H), 3,58 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,88 (d, J = 13,97 Hz, 1 H), 4,00 (t, J = 6,99 Hz, 2 H), 4,13 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 4,30 (d, J = 15,08 Hz, 1 H), 4,50 (m, 1 H), 4,71 (s, 1 H), 5,29 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,28 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 7,05 (m, 3 H), 7,15 (m, 3 H), 7,30 (m, 5 H), 8,39 (s, 1 H), 8,43 (d, J = 4,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 152 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>), δ ppm 0,89 (s, 6 H), 0,99 (s, 9 H), 1,01 (s, 9 H), 1,24 (t, J = 7,17 Hz, 1 H), 1,43 (t, J = 8,27 Hz, 3 H), 1,53 (d, J = 3,68 Hz, 6 H), 2,37 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 2,68 (m, 2 H), 2,76 (m, 2 H), 2,83 (m, 2 H), 3,07 (m, 1 H), 3,23 (dd, J = 18,20, 8,64 Hz, 2 H), 3,34 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,73 (m, 1 H), 3,84 (s, 1 H), 4,11 (m, 2 H), 4,13 (s, 1 H), 4,41 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,60 (m, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 7,08 (m, 2 H), 7,16 (m, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 6,99 Hz, 1 H), 7,77 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 9,56 Hz, 1 H).

Ejemplo 153 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>), δ ppm 0,87 (m, 21 H), 1,00 (s, 9 H), 1,06 (m, 1 H), 1,41 (m, 2 H), 1,89 (s, 1 H), 2,67 (m, 4 H), 2,74 (m, 4 H), 2,85 (m, 2 H), 3,15 (m, 2 H), 3,26 (s, 1 H), 3,27 (s, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,72 (t, J = 6,07 Hz, 1 H), 3,83 (s, 1 H), 3,94 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,12 (m, 1 H), 4,37 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,62 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 7,10 (m, 2 H), 7,17 (m, 3 H), 7,52 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,76 (t, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 9,56 Hz, 1 H).

Ejemplo 154 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>), δ ppm 0,89 (s, 6 H), 0,99 (s, 9 H), 1,01 (s, 9 H), 1,43 (t, J = 8,27 Hz, 2 H), 2,42 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 2,68 (m, 3 H), 2,76 (m, 2 H), 2,82 (m, 2 H), 3,05 (m, 1 H), 3,17 (c, J = 9,19 Hz, 2 H), 3,34 (d, J = 2,94 Hz, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 3,74 (t, J = 6,43 Hz, 1 H), 3,84 (s, 1 H), 4,10 (d, J = 6,62 Hz, 2 H), 4,42 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,54 (m, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 4,91 (s, 1 H), 7,10 (c, J = 5,52 Hz, 3 H), 7,17 (m, 3 H), 7,23 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,84 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 9,19 Hz, 1 H).

Ejemplo 155 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>), δ ppm 0,85 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,90 (m, 12 H), 0,98 (d, J = 11,77 Hz, 9 H), 1,04 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 1,42 (m, 3 H), 1,87 (d, J = 10,66 Hz, 1 H), 2,69 (m, 2 H), 2,77 (m, 3 H), 2,85 (m, 2 H), 3,12 (m, 2 H), 3,24 (m, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 3,73 (m, 1 H), 3,84 (s, 1 H), 3,94 (d, J = 11,40 Hz, 1 H), 4,15 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 4,37 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,57 (m, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,87 (s, 2 H), 7,12 (m, 3 H), 7,17 (m, 2 H), 7,22 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 7,82 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).



- 5 Ejemplo 156  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, MeOH- $d_4$ ),  $\delta$  ppm 0,13 (m, 2 H), 0,46 (m, 2 H), 0,91 (s, 1 H), 0,99 (s, 9 H), 1,00 (s, 9 H), 1,52 (s, 3 H), 1,53 (s, 3 H), 2,41 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 2,53 (dd, J = 12,87, 6,62 Hz, 1 H), 2,70 (m, 1 H), 2,75 (m, 2 H), 2,84 (m, 3 H), 3,08 (m, 1 H), 3,24 (m, 2 H), 3,34 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,76 (s, 1 H), 3,87 (s, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 4,14 (m, 1 H), 4,41 (d, J = 15,44 Hz, 1 H), 4,60 (m, 1 H), 7,09 (m, 3 H), 7,16 (m, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 6,99 Hz, 1 H), 7,77 (t, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 9,19 Hz, 1 H).
- 10 Ejemplo 157  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, MeOH- $d_4$ ),  $\delta$  ppm 0,14 (m, 2 H), 0,46 (m, 2 H), 0,84 (d, J = 6,25 Hz, 3 H), 0,90 (m, 6 H), 0,99 (s, 9 H), 1,05 (m, 1 H), 1,41 (m, 1 H), 1,52 (d, J = 2,57 Hz, 6 H), 1,89 (s, 1 H), 2,52 (dd, J = 12,87, 6,99 Hz, 1 H), 2,71 (m, 3 H), 2,86 (m, 2 H), 3,14 (m, 3 H), 3,26 (d, J = 3,31 Hz, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,76 (s, 1 H), 3,87 (s, 1 H), 3,93 (d, J = 11,40 Hz, 1 H), 4,17 (m, 1 H), 4,37 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,61 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,91 (s, 1 H), 7,11 (m, 2 H), 7,17 (m, 3 H), 7,52 (d, J = 6,99 Hz, 1 H), 7,76 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 9,19 Hz, 1 H).
- 15 Ejemplo 158  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, MeOH- $d_4$ ),  $\delta$  ppm 0,15 (m, 2 H), 0,47 (m, 2 H), 0,90 (m, 1 H), 0,99 (s, 9 H), 1,00 (s, 9 H), 2,45 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 2,53 (dd, J = 12,69, 6,80 Hz, 2 H), 2,69 (m, 1 H), 2,75 (m, 2 H), 2,84 (m, 2 H), 3,06 (m, 2 H), 3,18 (c, J = 9,07 Hz, 1 H), 3,36 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,76 (s, 1 H), 3,87 (s, 1 H), 4,11 (s, 1 H), 4,14 (m, 1 H), 4,42 (d, J = 15,44 Hz, 1 H), 4,54 (m, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 7,10 (m, 3 H), 7,16 (m, 2 H), 7,23 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,85 (m, 2 H).
- 20 Ejemplo 159  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, MeOH- $d_4$ ),  $\delta$  ppm 0,84 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,89 (m, 3 H), 0,97 (s, 1 H), 0,98 (d, J = 6,62 Hz, 9 H), 1,06 (m, 1 H), 1,40 (m, 1 H), 1,89 (m, 1 H), 2,52 (dd, J = 12,69, 6,80 Hz, 1 H), 2,73 (m, 4 H), 2,81 (m, 1 H), 2,88 (m, 2 H), 3,13 (m, 4 H), 3,24 (t, J = 9,01 Hz, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 3,77 (s, 1 H), 3,87 (s, 1 H), 3,94 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,17 (m, 1 H), 4,37 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,57 (m, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,91 (s, 1 H), 4,91 (s, 1 H), 7,12 (m, 3 H), 7,17 (m, 2 H), 7,21 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,82 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 8,46 Hz, 1 H).
- 25 Ejemplo 160  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm 0,63 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,92 (m, 14 H), 1,35 (m, 3 H), 1,92 (m, 1 H), 2,59 (dd, J = 12,32, 3,13 Hz, 1 H), 2,69 (s, 3 H), 2,84 (m, 3 H), 3,10 (m, 1 H), 3,22 (m, 2 H), 3,64 (m, 3 H), 3,95 (m, 4 H), 4,43 (m, 2 H), 4,74 (s, 1 H), 5,11 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,18 (m, 5 H), 7,30 (m, 5 H).
- 30 Ejemplo 161  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm 0,79 (d, J = 6,25 Hz, 3 H), 0,82 (s, 9 H), 0,87 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,04 (m, 1 H), 1,38 (m, 1 H), 1,93 (m, 1 H), 2,58 (dd, J = 12,50, 2,94 Hz, 1 H), 2,77 (m, 1 H), 2,91 (m, 4 H), 3,09 (m, 3 H), 3,60 (m, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,88 (m, 2 H), 4,10 (m, 1 H), 4,45 (d, J = 15,08 Hz, 1 H), 4,67 (d, J = 15,08 Hz, 1 H), 5,30 (d a, J = 7,54 Hz, 1 H), 6,59 (d a, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,64 (s a, 1 H), 6,83 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,08-7,22 (m, 7 H), 7,54 (m, 1 H), 7,71 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 8,06 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,85 (d, J = 2,21 Hz, 1 H).
- 35 Ejemplo 162  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm 0,80-0,82 (m, 12 H), 0,88 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,05 (m, 1 H), 1,44 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H), 2,55 (dd, J = 12,32, 3,13 Hz, 1 H), 2,77 (m, 1 H), 2,93 (m, 4 H), 3,16 (m, 3 H), 3,60 (m, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,86 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 3,94 (d, J = 11,40 Hz, 1 H), 4,09 (m, 1 H), 4,64 (d, J = 15,44 Hz, 1 H), 4,73 (d, J = 15,44 Hz, 1 H), 5,29 (d a, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,51 (s a, 1 H), 6,58 (d a, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,82 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,10-7,21 (m, 7 H), 7,44 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,54 (m, 1 H), 7,71 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 8,06 (d a, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 8,09 Hz, 1 H).
- 40 Ejemplo 165  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm 0,80 (m, 9 H), 0,96 (d, J = 13,97 Hz, 9 H), 1,62 (s, 3 H), 2,60 (m, 1 H), 2,83 (m, 4 H), 3,10 (m, 2 H), 3,34 (s, 1 H), 3,60 (m, 4 H), 3,98 (m, 4 H), 4,49 (d, J = 2,57 Hz, 3 H), 4,71 (s, 1 H), 5,29 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,28 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 7,10 (m, 7 H), 7,28 (m, 5 H), 7,56 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).
- 45 Ejemplo 166  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,90-0,82 (m, 6 H), 0,99 (s, 9 H), 1,07-0,96 (m, 1 H), 1,45-1,39 (m, 1 H), 2,00-1,86 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,69-2,61 (m, 2 H), 2,90-2,87 (m, 3 H), 3,23-3,08 (m, 3 H), 3,66-3,54 (m, 1 H), 3,63 (s, 3 H), 3,79-3,76 (m, 1 H), 3,95-3,92 (d, J = 11,03, 1 H), 4,16-4,03 (m, 1 H), 4,28-4,07 (dd, J = 48,9, 15,44 Hz, 2 H), 4,49-4,47 (m, 2 H), 4,82 (s, 1 H), 5,40-5,37 (m, 1 H), 6,53-6,49 (d, J = 9,56, 1 H), 7,18-7,02 (m, 6 H), 7,23 (s, 1 H), 7,44-7,40 (m, 1 H), 7,54 (t, J = 7,72, 1 H), 8,20-8,15 (m, 2 H), 8,70-8,68 (m, 1 H), 9,14 (d, J = 1,84 Hz, 1 H).
- 50 Ejemplo 167  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO  $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,65 (s, 9 H), 0,70-0,65 (m, 3 H), 0,81 -0,77 (m, 3 H), 0,88-0,84 (m, 2 H), 0,98-0,94 (m, 1 H), 1,77 (m, 1 H), 2,79-2,62 (m, 4 H), 3,08-2,99 (m, 1 H), 3,25-3,16 (m, 2 H), 3,53 (s, 3 H), 3,67-3,55 (m, 2 H), 3,98-3,84 (m, 2 H), 3,99-3,96 (d, J = 10,67 Hz, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 4,54-4,41 (dd, J = 15,81, 21,7 Hz, 2 H), 4,93-4,92 (d, J = 3,31 Hz, 1 H), 6,96-6,93 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 7,01-7,10 (m, 5 H), 7,28-7,19 (m, 3 H), 7,35-7,32 (m, 2 H), 7,45-7,42 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 7,54-7,50 (dd, J = 8,82, 4,78 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 8,30-8,26 (ddd, J = 8,27, 2,02, 1,84 Hz, 1 H), 8,67-8,64 (dd, J = 4,78, 1,47 Hz, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 9,13-9,12 (d, J = 1,47 Hz, 1 H).
- 55 Ejemplo 168  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  ppm 0,83 (m, 6 H), 0,89 (s, 9 H), 0,97 (m, 1 H), 1,01 (s, 9 H), 1,30 (m, 1 H), 1,42 (t, J = 8,27 Hz, 2 H), 1,86 (m, 1 H), 2,44 (m, 1 H), 2,65-2,84 (m, 6 H), 3,04 (m, 3 H), 3,65 (s, 3 H), 3,72 (m, 1 H), 3,83 (s, 1 H), 3,93 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,14 (m, 1 H), 4,73 (d, J = 15,44 Hz, 1 H), 4,86 (d, J = 15,44 Hz, 1 H), 6,74 (m, 1 H), 6,83 (m, 3 H), 6,94 (t a, J = 7,35 Hz, 1 H), 7,01 (m, 2 H), 7,41 (s a, 1 H), 7,56 (m, 1 H), 8,36 (d a, J = 7,35 Hz, 1 H).
- 60 Ejemplo 169  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  ppm 0,89 (s, 9 H), 0,95 (s, 9 H), 1,01 (s, 9 H), 1,43 (t, J = 8,27 Hz, 2 H), 2,05 (m, 1 H), 2,66-2,81 (m, 6 H), 2,96 (m, 2 H), 3,20 (m, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,73 (m, 1 H), 3,84 (s a, 1 H), 4,08 (s a, 1 H), 4,11 (m, 1 H), 4,64 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,95 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 6,69 (t, J = 7,54 Hz, 2 H), 6,76 (m, 1 H), 6,86 (m, 2 H), 6,98 (d a, J = 7,35 Hz, 2 H), 7,43 (s a, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,83 (d a, J = 9,93 Hz, 1 H), 8,38 (d a, J = 6,99 Hz, 1 H).
- 65 Ejemplo 170  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm 0,84 (s, 9 H), 0,93 (s, 9 H), 2,14 (m, 1 H), 2,55 (dd, J = 12,50, 2,21 Hz, 1 H), 2,74 (m, 4 H), 2,97 (m, 2 H), 3,18 (m, 1 H), 3,59 (d a, J = 9,19 Hz, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,84 (d, J = 113,60 Hz, 1 H), 3,94 (d, J = 13,60 Hz, 1 H), 4,12 (m, 1 H), 4,62 (d, J = 15,44 Hz, 1 H), 4,69 (s, 1 H), 4,99 (d, J =

- 15,44 Hz, 1 H), 5,28 (d a, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,10 (d a, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,32 (s a, 1 H), 6,65 (m, 1 H), 6,75 (m, 3 H), 6,89 (m, 5 H), 7,22 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,40 (s a, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 8,35 (m, 1 H).
- 5 Ejemplo 171 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,83 (s, 9H), 0,90-0,83 (m, 6H), 1,02 (s, 9H), 1,11-1,00 (m, 1H), 1,42-1,35 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 1H), 2,58-2,53 (m, 1H), 2,78-2,64 (m, 4H), 3,14-2,28 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,77-3,59 (m, 3H), 4,09-3,96 (m, 2H), 4,73 (s a, 1H), 4,82 (s, 2H), 5,37-5,34 (m, 1H), 6,64-6,61 (m, 1H), 6,71 (s a, 1H), 7,13-7,05 (m, 5H), 7,30-7,28 (d, J = 4,41 Hz, 1H), 7,63-7,57 (t, J = 6,99 Hz, 1H), 7,76-7,70 (t, J = 6,99 Hz, 1H), 8,15-8,12 (d, J = 8,45 Hz, 1H), 8,21-8,18 (d, J = 8,45 Hz, 1H), 8,89-8,88 (d, J = 4,42 Hz, 1H).
- 10 Ejemplo 172 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,67 (d, J = 6,99 Hz, 3 H), 0,93 (m, 11 H), 1,39 (m, 2 H), 1,61 (m, 1 H), 1,90 (s, 1 H), 2,54 (dd, J = 12,32, 3,13 Hz, 1 H), 2,81 (m, 8 H), 3,10 (m, 1 H), 3,22 (m, 2 H), 3,77 (m, 11 H), 4,08 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 4,44 (m, 2 H), 4,70 (s, 1 H), 5,08 (s, 1 H), 6,56 (m, 2 H), 6,85 (m, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 7,14 (m, 6 H).
- 15 Ejemplo 173 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,64-0,62 (d, J = 6,61 Hz, 3H), 0,89-0,75 (m, 12H), 1,10-0,93 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,89-2,76 (m, 4H), 3,10-2,98 (m, 3H), 3,70-3,57 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,01-3,83 (m, 3H), 4,16-4,06 (m, 1H), 4,89-4,74 (dd, J = 15,44, 29,05 Hz, 2H), 4,76 (s a, 1H), 5,10-5,08 (m, 1H), 6,54-6,51 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,59 (s a, 1H), 7,12-7,04 (m, 5H), 7,31-7,28 (m, 6H), 7,63-7,58 (ddd, J = 8,27, 6,99, 1,29 Hz, 1H), 7,75-7,70 (ddd, J = 8,36, 6,89, 1,29 Hz, 1H), 8,15-8,12 (d, J = 8,46, 1H), 8,22-8,19 (d, J = 8,45, 1H), 8,88-8,87 (d, J = 4,41 Hz, 1H).
- 20 Ejemplo 174 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,83 (s, 9H), 0,89-0,83 (m, 6H), 1,01 (s, 9H), 1,12-0,97 (m, 1H), 1,39-1,37 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 1,48-1,36 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,78-2,64 (m, 3H), 2,93-2,90 (d, J = 7,35 Hz, 2H), 3,02-2,99 (m, 1H), 3,16-3,09 (m, 1H), 3,34-3,22 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,63-3,54 (m, 1H), 3,80-3,77 (d, J = 9,56 Hz, 1H), 4,0-3,93 (m, 2H), 4,55-4,40, (dd, J = 15,84, 29,42 Hz, 2H), 4,82 (s a, 1H), 5,37-5,33 (d, J = 9,56 Hz, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,88 (s a, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,18-7,08 (m, 5H).
- 25 Ejemplo 175 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0,89 (s, 9 H), 0,99 (s, 9 H), 1,01 (s, 9 H), 1,24 (t, J = 8,30 Hz, 2 H), 2,42 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,75 (m, 6 H), 3,04 (m, 1 H), 3,16 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,74 (m, 1 H), 3,84 (s, 1 H), 4,13 (m, 2 H), 4,45 (dd, J = 15,8, 13,24 Hz, 2 H), 7,14 (m, 7 H), 7,72 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).
- 30 Ejemplo 176 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,88-0,78 (m, 15H), 1,07-0,95 (m, 1H), 1,39-1,37 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,93-1,89 (m, 1H), 2,56-2,51 (m, 1H), 2,89-2,71 (m, 4H), 3,12-3,05 (m, 1H), 3,34-3,20 (m, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,63-3,54 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,92-3,82 (m, 3H), 4,10-4,02 (m, 1 H), 4,53-4,40 (dd, J = 15,45, 23,54 Hz, 2H), 4,72 (s a, 1H), 5,30-5,20 (m, 1H), 6,52-6,49 (m, 2H), 6,86-6,81 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,23-7,05 (m, 7H).
- 35 Ejemplo 177 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,84-0,76 (m, 15H), 1,03-0,91 (m, 1H), 1,39-1,37 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,92-1,86 (m, 1H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,90-2,76 (m, 4H), 3,12-3,05 (m, 1H), 3,34-3,20 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,64-3,59 (m, 2H), 4,12-3,86 (m, 4H), 4,53-4,40 (dd, J = 15,81, 25,74 Hz, 2H), 4,79 (s a, 1H), 5,29-5,26 (d, J = 8,83 Hz, 1H), 6,56-6,53 (d, J = 9,56 Hz, 1H), 6,66 (s a, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,25-7,05 (m, 6H), 7,44-7,41 (d, J = 8,45 Hz, 2H), 7,78-7,69 (m, 2H), 7,96-7,93 (d, J = 8,45 Hz, 2H), 8,70-8,67 (m, 1H).
- 40 Ejemplo 178 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO d<sub>6</sub>) δ ppm 0,68 (s, 9H), 0,77-0,64 (m, 6H), 0,96-0,84 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,81-2,60 (m, 5H), 3,03-2,93 (m, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,69-3,63 (m, 2H), 4,12-3,92 (m, 4H), 4,29 (s, 2H), 4,95-4,94 (d, J = 3,31 Hz, 1H), 6,98-6,95 (d, J = 9,56 Hz, 1H), 7,13-7,05 (m, 5H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,46-7,44 (d, J = 8,09 Hz, 3H), 7,56-7,52 (dd, J = 7,91, 2,39 Hz, 1H), 7,93-7,83 (m, 2H), 8,00-7,97 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 8,36 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 4,78 Hz, 1H), 9,13 (s, 1H).
- 45 Ejemplo 179 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,80 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,82 (s, 9 H), 0,87 (d, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,00 (m, 2 H), 2,52 (d, J = 3,31 Hz, 1 H), 2,56 (d, J = 2,94 Hz, 1 H), 2,75 (m, 2 H), 2,87 (d, J = 8,09 Hz, 3 H), 2,94 (d, J = 12,87 Hz, 1 H), 3,12 (d, J = 4,78 Hz, 1 H), 3,30 (m, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,86 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 3,91 (m, 1 H), 4,06 (m, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 4,72 (s, 1 H), 5,28 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 9,93 Hz, 2 H), 6,82 (d, J = 2,94 Hz, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 7,09 (m, 1 H), 7,15 (m, 2 H), 7,18 (d, J = 6,25 Hz, 2 H), 7,22 (d, J = 2,21 Hz, 3 H), 7,34 (d, J = 5,15 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 4,78 Hz, 1 H), 8,21 (m, 2 H), 8,64 (dd, J = 4,78, 1,84 Hz, 2 H), 9,15 (d, J = 2,21 Hz, 1 H).
- 50 Ejemplo 180 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,86 (m, 12 H), 1,03 (m, 9 H), 1,31 (m, 2 H), 1,44 (m, 1 H), 1,91 (d, J = 6,99 Hz, 1 H), 2,53 (dd, J = 12,87, 4,04 Hz, 1 H), 2,71 (m, 2 H), 2,90 (d, J = 7,35 Hz, 2 H), 3,02 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 3,16 (m, 2 H), 3,31 (m, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 3,76 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 3,94 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,02 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 4,56 (s, 3 H), 4,77 (s, 1 H), 5,35 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,65 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 7,11 (m, 1 H), 7,17 (m, 5 H), 7,21 (s, 1 H), 7,35 (d, J = 4,78 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 4,78 Hz, 1 H), 8,22 (m, 2 H), 8,65 (dd, J = 4,78, 1,84 Hz, 2 H), 9,15 (d, J = 1,47 Hz, 1 H).
- 55 Ejemplo 181 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,84 (s, 12 H), 0,88 (m, 3 H), 1,02 (s, 9 H), 1,94 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 2,56 (m, 2 H), 2,66 (m, 2 H), 2,74 (m, 2 H), 2,91 (d, J = 7,35 Hz, 2 H), 3,17 (m, 1 H), 3,31 (m, 2 H), 3,59 (s, 3 H), 3,77 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 3,95 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,01 (d, J = 6,99 Hz, 1 H), 4,56 (s, 3 H), 5,33 (s, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 7,11 (m, 2 H), 7,16 (m, 5 H), 7,21 (s, 1 H), 7,35 (d, J = 4,78 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 4,78 Hz, 1 H), 8,22 (m, 2 H), 8,65 (dd, J = 4,96, 1,65 Hz, 1 H), 9,15 (d, J = 2,21 Hz, 1 H).
- 60 Ejemplo 182 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,83 (s, 9 H), 0,93 (s, 9 H), 2,51 (m, 2 H), 2,63 (s, 3 H), 2,75 (m, 4 H), 3,07 (m, 2 H), 3,24 (m, 1 H), 3,59 (m, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,83 (d, J = 13,97 Hz, 1 H), 3,92 (d, J = 113,97 Hz, 1 H), 4,04 (m, 1 H), 4,61 (d, J = 15,08 Hz, 1 H), 4,69 (d, J = 15,08 Hz, 1 H), 5,29 (d a, J = 8,82 Hz, 1 H), 6,21 (d a, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,38 (s a, 1 H), 6,54 (m, 1 H), 6,66 (m, 1 H), 6,85 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,00 (m, 5 H), 7,21 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 7,67 (m, 1 H).
- 65 Ejemplo 183 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,86 (s, 9 H), 0,98 (s, 9 H), 1,02 (s, 9 H), 1,39 (dd, J = 10,30, 5,88 Hz, 2 H), 2,53 (m, 2 H), 2,63 (s, 3 H), 2,76 (m, 4 H), 3,08 (dd, J = 9,38, 6,43 Hz, 2 H), 3,25 (m, 1 H), 3,56 (d a, J = 9,19 Hz, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,73 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 4,03 (m, 1 H), 4,56 (s a, 1 H), 4,66 (m, 2 H), 5,37 (d a, J =

- 9,19 Hz, 1 H), 6,30 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,55 (m, 2 H), 6,66 (m, 1 H), 7,01 (m, 5 H), 7,60 (m, 1 H), 7,67 (m, 1 H).
- Ejemplo 184 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm 0,82 (s, 9 H), 1,00 (s, 9 H), 2,40 (m, 1 H), 2,62 (dd, J = 12,32, 2,39 Hz, 1 H), 2,77-2,92 (m, 4 H), 3,07 (m, 2 H), 3,24 (m, 1 H), 3,62 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,82 (d, J = 14,71 Hz, 1 H), 3,95 (d, J = 14,71 Hz, 1 H), 4,17 (s, 1 H), 4,25 (c a, J = 8,58 Hz, 1 H), 4,63 (d, J = 15,44 Hz, 1 H), 4,91 (m, 2 H), 5,30 (d a, J = 8,82 Hz, 1 H), 6,42 (s a, 1 H), 6,83 (m, 3 H), 7,03 (s, 5 H), 7,18 (m, 3 H), 7,40 (m, 1 H), 7,51 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 10,86 (s a, 1 H).
- Ejemplo 185 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm 0,83 (s, 9 H), 1,02 (s, 18 H), 1,37 (m, 2 H), 2,46 (m, 1 H), 2,61 (dd a, J = 12,69, 3,13 Hz, 1 H), 2,75 (m, 3 H), 2,90 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 3,10 (m, 2 H), 3,24 (m, 1 H), 3,64 (m, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,76 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 4,19 (s, 1 H), 4,24 (m, 1 H), 4,65 (d, J = 15,44 Hz, 1 H), 4,84 (s a, 1 H), 4,89 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 5,38 (d a, J = 8,82 Hz, 1 H), 6,53 (s a, 1 H), 6,90 (m, 1 H), 7,05 (s, 5 H), 7,16 (m, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 7,49 (m, 1 H), 7,81 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 10,92 (s a, 1 H).
- Ejemplo 186 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm 0,81 (m, 15 H), 1,00 (m, 1 H), 1,27 (m, 7 H), 1,41 (m, 1 H), 1,57 (m, 2 H), 1,80-2,00 (m, 1 H), 2,60 (dd, J = 12,32, 3,49 Hz, 1 H), 3,05 (m, 7 H), 3,62 (m, 4 H), 3,98 (m, 4 H), 4,48 (m, 2 H), 4,79 (s a, 1 H), 5,26 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 6,59 (m, 2 H), 7,18 (m, 8 H), 7,42 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,57 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,74 (m, 2 H), 7,94 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 8,68 (d, J = 4,78 Hz, 1 H).
- Ejemplo 187 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm 0,83 (s, 9 H), 0,95 (s, 9 H), 2,40 (m, 1 H), 2,54 (dd, J = 12,50, 2,21 Hz, 1 H), 2,69-2,80 (m, 4 H), 2,92-3,00 (m, 2 H), 3,23 (m, 1 H), 3,55 (m, 1 H), 3,59 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,83 (d, 1 H), 3,92 (d, 1 H), 4,05 (s, 3 H), 4,06-4,12 (m, 1 H), 4,66 (s a, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 6,22 (d a, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 6,85 (m, 2 H), 6,99 (m, 5 H), 7,14 (m, 1 H), 7,22 (m, 2 H), 7,37 (m, 2 H), 7,88 (m, 1 H).
- Ejemplo 188 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,86 (s, 9 H), 0,99 (s, 9 H), 1,03 (s, 9 H), 1,39 (dd, J = 10,11, 6,07 Hz, 2 H), 2,47-2,57 (m, 2 H), 2,61-2,70 (m, 1 H), 2,72-2,83 (m, 4 H), 2,92-3,01 (m, 2 H), 3,23 (m, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,73 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 4,05 (s, 3 H), 4,01-4,07 (m, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 4,58 (s a, 1 H), 4,72 (d, 1 H), 4,79 (d, 1 H), 5,37 (m, 1 H), 6,30 (d a, 1 H), 6,51 (s a, 1 H), 7,01 (m, 5 H), 7,14 (m, 1 H), 7,37 (m, 2 H), 7,88 (m, 1 H).
- Ejemplo 189 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm 0,88 (s, 9 H), 0,94 (s, 9 H), 1,04 (s, 9 H), 2,23 (m, 1 H), 2,50-2,58 (m, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 2,62-2,69 (m, 1 H), 2,71-2,80 (m, 4 H), 2,89-3,04 (m, 2 H), 3,20 (m, 1 H), 3,59 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,71 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 4,04 (s, 1 H), 4,13 (m, 1 H), 4,37 (d, J = 14,71 Hz, 1 H), 4,59 (s a, 1 H), 4,70 (d a, J = 14,71 Hz, 1 H), 5,37 (m, 1 H), 6,10 (d a, 1 H), 6,44 (s a, 1 H), 6,90 (m, 5 H), 7,01 (m, 2 H), 7,15 (t, 1 H), 7,65 (d, J = 8,09 Hz, 1 H).
- Ejemplo 190 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm 0,76 (d, J = 19,85 Hz, 9 H), 0,96 (m, 9 H), 1,35 (s, 9 H), 1,60 (s, 3 H), 2,61 (dd, J = 12,13, 2,94 Hz, 2 H), 2,84 (m, 4 H), 3,11 (s, 1 H), 3,30 (m, 2 H), 4,03 (m, 5 H), 4,48 (m, 2 H), 4,73 (s, 1 H), 5,29 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,31 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 7,14 (m, 8 H), 7,43 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,57 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,74 (m, 2 H), 7,95 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 8,69 (d, J = 4,78 Hz, 1 H).
- Ejemplo 191 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,80 (m, 15 H), 0,93 (m, 2 H), 1,04 (s, 2 H), 1,91 (s, 1 H), 2,04 (s, 1 H), 2,63 (d, J = 4,07 Hz, 1 H), 2,78 (d, J = 11,19 Hz, 1 H), 2,89 (d, J = 7,46 Hz, 2 H), 3,08 (s, 1 H), 3,21 (m, 2 H), 3,35 (s, 1 H), 3,48 (m, 3 H), 3,60 (s, 3 H), 3,63 (s, 2 H), 3,88 (d, J = 11,19 Hz, 1 H), 3,98 (d, J = 9,49 Hz, 1 H), 4,04 (s, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 4,70 (m, 2 H), 5,27 (m, 1 H), 6,58 (m, J = 7,12 Hz, 2 H), 7,17 (m, 5 H), 7,43 (d, J = 8,48 Hz, 2 H), 7,74 (m, 2 H), 7,95 (d, J = 8,48 Hz, 2 H), 8,68 (d, J = 4,75 Hz, 1 H).
- Ejemplo 193 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,84 (m, 4 H), 1,44 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 1,53 (m, 6 H), 1,90 (s, 1 H), 2,48 (s, 8 H), 3,11 (m, 4 H), 3,48 (s, 3 H), 3,52 (s, 3 H), 3,68 (m, 1 H), 3,92 (d, J = 11,40 Hz, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 4,25 (s, 1 H), 4,47 (m, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 7,15 (m, 6 H), 7,60 (m, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 7,72 Hz, 3 H), 8,24 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H).
- Ejemplo 194 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,85 (t, J = 7,17 Hz, 3 H), 1,04 (d, J = 4,41 Hz, 1 H), 1,39 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 1,45 (t, J = 6,62 Hz, 6 H), 1,95 (s, 1 H), 2,46 (s, 7 H), 2,90 (s, 2 H), 2,90 (s, 1 H), 3,12 (m, 2 H), 3,22 (s, 2 H), 3,45 (m, 3 H), 3,71 (m, 2 H), 3,92 (s, 1 H), 4,06 (s, 2 H), 4,48 (s, 1 H), 4,68 (m, 2 H), 5,65 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 7,15 (m, 7 H), 7,41 (m, 2 H), 7,80 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,92 (m, 3 H), 8,81 (s, 1 H).
- Ejemplo 195 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,82 (m, 6 H), 0,99 (s, 2 H), 1,25 (s, 1 H), 1,49 (s, 4 H), 2,09 (s, 11 H), 2,65 (s, 1 H), 2,90 (d, J = 7,35 Hz, 2 H), 3,10 (s, 1 H), 3,22 (t, J = 9,01 Hz, 2 H), 3,48 (m, 3 H), 3,59 (s, 3 H), 3,62 (s, 2 H), 3,89 (m, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 4,47 (d, J = 4,04 Hz, 2 H), 4,69 (d, J = 6,25 Hz, 2 H), 5,17 (s, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 7,14 (m, 6 H), 7,39 (d, J = 12,50 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,78 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,93 (m, 3 H), 8,83 (d, J = 5,15 Hz, 1 H).
- Ejemplo 196 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,75 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,81 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,00 (m, 1 H), 1,38 (m, 1 H), 1,90 (d, J = 6,99 Hz, 1 H), 2,42 (dd, J = 12,50, 3,68 Hz, 1 H), 2,71 (dd, J = 12,32, 9,74 Hz, 1 H), 2,90 (d, J = 7,72 Hz, 4 H), 3,01 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 3,12 (m, 1 H), 3,23 (m, 2 H), 3,48 (m, 3 H), 3,57 (m, 3 H), 3,71 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 3,86 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 3,99 (s, 1 H), 4,17 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 4,46 (s, 3 H), 4,69 (m, 2 H), 5,12 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 7,11 (m, 10 H), 7,22 (m, 2 H), 7,30 (m, 2 H), 7,73 (m, 2 H), 7,90 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 8,67 (d, J = 3,68 Hz, 1 H).
- Ejemplo 197 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,81 (m, 6 H), 1,08 (d, J = 10,30 Hz, 6 H), 1,32 (m, 5 H), 1,59 (s, 3 H), 1,91 (s, 1 H), 2,58 (s, 1 H), 2,82 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 2,92 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 3,01 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 3,13 (s, 1 H), 3,22 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 3,47 (s, 3 H), 3,56 (s, 3 H), 3,60 (s, 2 H), 3,90 (m, 3 H), 4,02 (m, J = 13,97 Hz, 2 H), 4,46 (m, 2 H), 4,69 (s, 2 H), 4,89 (s, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,14 (m, 6 H), 7,41 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,73 (m, 2 H), 7,96 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 8,68 (d, J = 4,41 Hz, 1 H).
- Ejemplo 198 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,79 (m, 12 H), 1,56 (s, 1 H), 2,12 (m, 1 H), 2,61 (m, 1 H), 2,68 (s, 3 H), 2,80 (dd, J = 12,50, 9,93 Hz, 1 H), 2,88 (t, J = 7,17 Hz, 2 H), 3,13 (m, 1 H), 3,23 (m, 2 H), 3,59 (s, 3 H), 3,65 (m, 2 H), 3,78 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 3,93 (d, J = 13,97 Hz, 1 H), 3,98 (d, J = 11,40 Hz, 2 H), 4,07 (m, 2 H), 4,45 (d, J =

- 4,78 Hz, 2 H), 4,76 (s, 1 H), 5,25 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 6,55 (m, J = 9,93 Hz, 2 H), 6,96 (s, 1 H), 7,17 (m, 5 H), 7,43 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,74 (m, 3 H), 7,94 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 8,68 (d, J = 4,78 Hz, 1 H).
- 5 Ejemplo 200 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,83 (m, 15 H), 1,00 (m, 1 H), 1,31 (s, 1 H), 1,90 (s, 1 H), 2,61 (dd, J = 12,32, 2,76 Hz, 1 H), 2,84 (m, 5 H), 3,03 (m, 3 H), 3,61 (m, 3 H), 3,92 (m, 1 H), 3,99 (d, J = 12,50 Hz, 2 H), 4,09 (m, 1 H), 4,81 (m, 3 H), 5,26 (d, J = 9,93 Hz, 1 H), 6,51 (d, J = 9,56 Hz, 2 H), 7,08 (m, 5 H), 7,24 (m, 2 H), 7,43 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,60 (dd, J = 7,72, 6,25 Hz, 1 H), 7,74 (m, 3 H), 7,95 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 8,14 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,68 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 8,88 (d, J = 4,41 Hz, 1 H).
- 10 Ejemplo 201 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,81 (m, 6 H), 1,27 (s, 3 H), 1,92 (s, 2 H), 2,08 (s, 1 H), 2,58 (d, J = 10,66 Hz, 1 H), 2,89 (m, 3 H), 3,01 (s, 1 H), 3,06 (d, J = 10,66 Hz, 2 H), 3,68 (d, J = 10,66 Hz, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 3,84 (m, 1 H), 3,91 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 3,99 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 4,13 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 4,26 (s, 1 H), 4,76 (d, J = 15,44 Hz, 1 H), 4,87 (m, 1 H), 5,21 (s, 1 H), 5,53 (s, 1 H), 6,42 (d, J = 9,93 Hz, 1 H), 7,10 (m, 5 H), 7,23 (m, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,41 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,59 (m, 1 H), 7,74 (m, 3 H), 7,97 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 8,13 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,69 (d, J = 4,41 Hz, 1 H), 8,87 (d, J = 4,04 Hz, 1 H).
- 15 Ejemplo 202 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,83 (dd, J = 11,95, 7,17 Hz, 6 H), 0,89 (s, 9 H), 1,35 (s, 1 H), 1,96 (s, 1 H), 2,69 (s, 1 H), 2,89 (d, J = 8,46 Hz, 5 H), 3,06 (dd, J = 6,62, 2,94 Hz, 5 H), 3,23 (s, 1 H), 3,42 (s, 1 H), 3,57 (s, 2 H), 3,75 (s, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 4,14 (m, 1 H), 4,43 (s, 1 H), 4,81 (d, J = 10,30 Hz, 1 H), 4,88 (s, 1 H), 6,56 (d, J = 9,93 Hz, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 7,10 (m, 5 H), 7,22 (m, 2 H), 7,44 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,60 (m, 1 H), 7,72 (m, 3 H), 7,93 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 8,14 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,19 (m, 1 H), 8,68 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 8,88 (t, J = 3,68 Hz, 1 H).
- 20 Ejemplo 203 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,86 (m, 6 H), 0,98 (m, 2 H), 1,26 (s, 2 H), 1,38 (m, 2 H), 1,99 (m, 6 H), 2,00 (m, 3 H), 2,67 (dd, J = 12,13, 2,21 Hz, 1 H), 2,91 (m, 2 H), 3,08 (m, 1 H), 3,69 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 3,96 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,05 (d, J = 13,97 Hz, 1 H), 4,12 (d, J = 10,66 Hz, 1 H), 4,18 (m, 2 H), 4,75 (m, 1 H), 4,89 (m, 1 H), 6,52 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,93 (m, 2 H), 7,10 (m, 3 H), 7,16 (m, 2 H), 7,23 (m, 1 H), 7,28 (d, J = 4,41 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,48 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,59 (m, 1 H), 7,74 (m, 3 H), 7,97 (m, 2 H), 8,13 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,69 (d, J = 4,78 Hz, 1 H), 8,87 (d, J = 4,41 Hz, 1 H).
- 25 Ejemplo 204 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,84 (m, 6 H), 1,01 (m, 2 H), 1,35 (m, 2 H), 1,92 (s, 1 H), 2,14 (s, 3 H), 2,58 (dd, J = 12,50, 2,21 Hz, 1 H), 2,86 (m, 2 H), 3,03 (m, 2 H), 3,60 (s, 1 H), 3,93 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,02 (d, J = 14,34 Hz, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 4,44 (m, 2 H), 4,65 (s, 1 H), 4,76 (d, J = 15,44 Hz, 1 H), 4,87 (m, 1 H), 6,45 (d, J = 9,93 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 6,90 (t, J = 6,99 Hz, 1 H), 7,05 (m, 4 H), 7,12 (m, 5 H), 7,23 (dd, J = 6,80, 2,02 Hz, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,33 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,61 (m, 1 H), 7,75 (m, 3 H), 7,95 (m, 2 H), 8,13 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,69 (d, J = 4,78 Hz, 1 H), 8,87 (d, J = 4,41 Hz, 1 H).
- 30 Ejemplo 205 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,83 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,87 (m, 3 H), 1,05 (s, 1 H), 1,24 (m, 1 H), 1,40 (s, 1 H), 1,95 (s, 3 H), 2,58 (d, J = 12,87 Hz, 1 H), 2,84 (s, 1 H), 2,93 (m, 2 H), 3,09 (m, 3 H), 3,74 (d, J = 10,66 Hz, 1 H), 3,99 (m, 2 H), 4,14 (m, 1 H), 4,75 (d, J = 15,44 Hz, 1 H), 4,91 (d, J = 15,08 Hz, 1 H), 5,76 (s, 1 H), 6,32 (d, J = 6,99 Hz, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 6,61 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,78 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 6,90 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,13 (m, 3 H), 7,20 (m, 3 H), 7,23 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 4,41 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,59 (m, 1 H), 7,73 (m, 3 H), 7,97 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 8,12 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,19 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,67 (d, J = 4,78 Hz, 1 H), 8,86 (d, J = 4,41 Hz, 1 H).
- 35 Ejemplo 206 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,55 (t, J = 6,43 Hz, 3 H), 0,82 (m, 9 H), 0,88 (m, 2 H), 0,97 (m, 1 H), 1,38 (m, 2 H), 1,54 (s, 2 H), 1,94 (s, 1 H), 2,71 (s, 1 H), 2,84 (m, 3 H), 2,97 (m, 1 H), 3,07 (m, 2 H), 3,12 (m, 1 H), 3,24 (m, 2 H), 3,33 (s, 1 H), 3,51 (d, J = 11,40 Hz, 1 H), 3,64 (m, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 4,15 (m, 1 H), 4,42 (s, 1 H), 4,82 (m, 3 H), 6,55 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 7,09 (m, 5 H), 7,22 (m, 2 H), 7,46 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,61 (m, 1 H), 7,74 (m, 3 H), 7,93 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 8,14 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 8,67 (d, J = 4,78 Hz, 1 H), 8,88 (d, J = 4,04 Hz, 1 H).
- 40 Ejemplo 207 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,58 (d, J = 6,25 Hz, 3 H), 0,83 (d, J = 13,97 Hz, 9 H), 1,03 (s, 1 H), 1,26 (s, 4 H), 1,95 (s, 1 H), 2,98 (d, J = 50,37 Hz, 10 H), 3,70 (s, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 4,11 (s, 2 H), 4,51 (s, 1 H), 4,80 (d, J = 42,65 Hz, 2 H), 5,32 (m, 1 H), 6,59 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 2,21 Hz, 6 H), 7,39 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 38,24 Hz, 7 H), 7,95 (s, 1 H), 8,17 (m, 2 H), 8,69 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H).
- 45 Ejemplo 208 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,78 (m, 6 H), 0,90 (d, J = 4,78 Hz, 2 H), 1,38 (m, 1 H), 1,90 (s, 1 H), 2,61 (d, J = 2,57 Hz, 2 H), 2,87 (m, 1 H), 3,02 (m, 2 H), 3,68 (s, 1 H), 3,89 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 4,12 (c, J = 6,99 Hz, 2 H), 4,53 (d, J = 13,24 Hz, 1 H), 4,77 (d, J = 15,08 Hz, 1 H), 4,85 (m, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 5,62 (s, 1 H), 6,40 (d, J = 1,10 Hz, 1 H), 7,09 (m, 7 H), 7,23 (m, 2 H), 7,28 (d, J = 4,41 Hz, 3 H), 7,39 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,60 (m, 1 H), 7,75 (m, 3 H), 7,95 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 8,14 (m, 1 H), 8,20 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,69 (d, J = 4,78 Hz, 1 H), 8,88 (d, J = 4,04 Hz, 1 H).
- 50 Ejemplo 209 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,76 (t, J = 6,43 Hz, 3 H), 0,85 (m, 12 H), 0,99 (m, 1 H), 1,22 (t, J = 6,99 Hz, 2 H), 1,29 (m, 2 H), 1,89 (s, 1 H), 2,63 (d, J = 3,31 Hz, 1 H), 2,84 (m, 4 H), 3,02 (m, 3 H), 3,02 (m, 2 H), 3,61 (d, J = 9,56 Hz, 2 H), 3,95 (m, 2 H), 4,09 (m, 2 H), 4,81 (m, 2 H), 5,22 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 9,56 Hz, 2 H), 7,08 (m, 5 H), 7,22 (m, 2 H), 7,43 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,60 (t, J = 6,99 Hz, 1 H), 7,73 (m, 3 H), 7,95 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 8,14 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 8,68 (d, J = 4,41 Hz, 1 H), 8,88 (d, J = 4,41 Hz, 1 H).
- 60 Ejemplo 210 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,81 (m, 15 H), 0,98 (m, 1 H), 1,33 (m, 1 H), 1,93 (s, 3 H), 2,64 (dd, J = 12,50, 2,94 Hz, 1 H), 2,84 (m, 5 H), 3,04 (m, 3 H), 3,58 (s, 1 H), 3,96 (m, 4 H), 4,09 (m, 1 H), 4,81 (m, 2 H), 6,04 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 7,09 (m, 5 H), 7,22 (m, 1 H), 7,43 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,60 (m, 1 H), 7,73 (m, 4 H), 7,94 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 8,14 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 8,19 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,68 (d, J = 4,78 Hz, 1 H), 8,87 (d, J = 4,41 Hz, 1 H).
- 65 Ejemplo 212 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,65 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,70 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,76 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 0,82 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 0,96 (m, 2 H), 1,32 (m, 2 H), 1,59 (m, 1 H), 1,84 (m, J = 14,71, 14,71 Hz, 1

- H), 2,76 (m, 8 H), 3,08 (m, 4 H), 3,62 (s, 3 H), 3,73 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 3,83 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 4,20 (m, 1 H), 4,88 (s, 2 H), 5,97 (s, 2 H), 6,86 (m, 1 H), 6,95 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 7,06 (m, 4 H), 7,43 (m, 5 H), 7,47 (d, J = 4,41 Hz, 2 H), 7,67 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 8,08 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,32 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,83 (d, J = 4,41 Hz, 1 H).
- 5 Ejemplo 213 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,60 (m, 3 H), 0,77 (m, 6 H), 0,87 (m, 3 H), 1,03 (m, 2 H), 1,33 (m, 2 H), 1,54 (d, J = 17,65 Hz, 1 H), 1,89 (s, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,81 (m, 8 H), 3,19 (m, 2 H), 3,63 (m, 3 H), 3,70 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 3,85 (s, 1 H), 3,95 (m, 3 H), 4,25 (s, 1 H), 5,05 (m, 2 H), 7,05 (m, 3 H), 7,15 (m, 2 H), 7,26 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,52 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,78 (d, J = 5,15 Hz, 1H), 7,89 (m, 2 H), 8,05 (m, 1 H), 8,19 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 9,05 (d, J = 5,15 Hz, 1 H).
- 10 Ejemplo 214 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,63 (d, J = 6,99 Hz, 3 H), 0,73 (m, 6 H), 0,82 (m, 3 H), 0,98 (s, 2H), 1,29 (s, 2 H), 1,56 (s, 1 H), 1,85 (s, 1 H), 2,62 (s, 1 H), 2,76 (m, 3 H), 2,84 (m, 2 H), 3,07 (m, 2 H), 3,31 (m, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 3,71 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 3,84 (s, 1 H), 3,93 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 4,23 (s, 1 H), 4,89 (s, 3 H), 6,97 (m, 2 H), 7,09 (d, J = 6,62 Hz, 2 H), 7,48 (d, J = 4,41 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,68 (m, 5 H), 7,81 (m, 2 H), 8,08 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 8,32 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 6,25 Hz, 2 H), 8,84 (d, J = 4,41 Hz, 1 H).
- 15 Ejemplo 215 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,85 (m, 3 H), 0,91 (m, J = 5,52 Hz, 12 H), 1,02 (m, 1 H), 1,42 (m, 1 H), 1,98 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,78 (m, 2 H), 2,92 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 3,06 (c, J = 8,33 Hz, 1 H), 3,21 (m, 3 H), 3,63 (s, 3 H), 3,67 (s, 2 H), 3,78 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 4,00 (d, J = 11,40 Hz, 1 H), 4,11 (m, 1 H), 4,49 (m, 2 H), 4,80 (s, 2 H), 5,41 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 7,04 (m, 2 H), 7,15 (m, 5 H), 7,54 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).
- 20 Ejemplo 217 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,78 (d, J = 6,44 Hz, 3 H), 0,82 (s, 9 H), 0,86 (t, J = 7,12 Hz, 3 H), 1,01 (s, 1 H), 1,03 (m, 4 H), 1,43 (s, 1 H), 1,93 (s, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,53 (d, J = 12,54 Hz, 1 H), 2,74 (s, 1 H), 2,87 (d, J = 7,46 Hz, 2 H), 2,94 (s, 1H), 3,14 (s, 1 H), 3,24 (s, 1 H), 3,62 (m, 4 H), 3,62 (s, 3 H), 3,86 (m, 2 H), 4,11 (m, 2 H), 4,71 (s, 1 H), 5,26 (d, J = 9,15 Hz, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 7,12 (m, 12 H).
- 25 Ejemplo 218 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,85 (m, 3 H), 0,89 (m, 3 H), 0,95 (s, 1 H), 1,00 (s, 9 H), 1,06 (m, 2 H), 1,13 (s, 3 H), 1,26 (s, 1 H), 1,70 (s, 4 H), 1,89 (s, 1 H), 1,93 (s, 1 H), 2,49 (dd, J = 6,99, 3,68 Hz, 2 H), 2,54 (s, 3H), 2,63 (m, 1 H), 2,90 (d, J = 7,72 Hz, 3 H), 3,15 (m, 4 H), 3,55 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 3,63 (s, 3H), 3,70 (d, J = 9,19 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,06 (s, 1H), 4,47 (m, 2 H), 4,65 (s, 1 H), 5,35 (m, 1H), 6,41 (s, 1 H), 6,50 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 7,05 (dd, J = 11,58, 7,54 Hz, 2 H), 7,12 (m, 1 H), 7,17 (m, 4 H), 7,53 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).
- 30 Ejemplo 219 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,87 (m, 9 H), 0,93 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,99 (s, 9 H), 1,07 (m, 1 H), 1,42 (m, 1 H), 1,68 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 1,97 (s, 1 H), 2,45 (m, 2 H), 2,56 (m, 4 H), 2,63 (m, 1 H), 2,90 (d, J = 7,35 Hz, 2 H), 3,15 (m, 3 H), 3,56 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 3,63 (s, 3 H), 3,70 (d, J = 9,93 Hz, 1 H), 3,93 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,09 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 4,47 (m, 2 H), 4,66 (s, 1 H), 5,32 (d, J = 13,97 Hz, 1H), 6,44 (s, 1 H), 6,51 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 7,05 (dd, J = 11,77, 7,72 Hz, 2 H), 7,14 (m, 5 H), 7,53 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).
- 35 Ejemplo 220 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,86 (m, 3 H), 0,92 (d, J = 10,30 Hz, 3 H), 1,01 (d, J = 5,88 Hz, 9 H), 1,07 (m, 1 H), 1,50 (s, 1H), 1,92 (s, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,72 (m, 5 H), 2,96 (t, J = 7,91 Hz, 4 H), 3,23 (m, 4 H), 3,55 (s, 3 H), 3,66 (m, 1 H), 3,80 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 3,93 (s, 1 H), 3,98 (d, J = 11,40 Hz, 1 H), 4,47 (m, 2 H), 5,30 (m, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,99 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,07 (m, 3 H), 7,17 (m, 8 H), 7,52 (m, 1 H).
- 40 Ejemplo 221 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,87 (m, 6 H), 0,92 (s, 9 H), 1,44 (m, 1 H), 1,94 (s, 1H), 2,54 (s, 3 H), 2,60 (dd, J = 12,32, 3,49 Hz, 1 H), 2,73 (m, 1 H), 2,90 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 2,96 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 3,16 (m, 3 H), 3,55 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 3,66 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 3,94 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,07 (m, 1 H), 4,16 (m, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 4,65 (s, 1 H), 5,28 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 6,90 (m, 1 H), 6,96 (m, 1 H), 7,05 (dd, J = 11,95, 7,54 Hz, 2 H), 7,14 (m, 5 H), 7,23 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 7,54 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).
- 45 Ejemplo 222 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,65 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,73 (s, 9 H), 0,81 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 0,98 (m, 1 H), 1,38 (m, 1 H), 1,87 (s, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,61 (m, 1 H), 2,82 (m, 1 H), 2,90 (m, 6 H), 3,08 (m, 1 H), 3,18 (m, 3 H), 3,56 (s, 2 H), 3,60 (d, J = 9,93 Hz, 1 H), 3,85 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,06 (d, J = 5,52 Hz, 2 H), 4,47 (s, 1H), 5,24 (d, J = 6,99 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 7,06 (dd, J = 10,30, 7,72 Hz, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 7,15 (m, 5 H), 7,46 (m, 2 H), 7,51 (m, 2 H), 7,68 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,79 (m, 2 H).
- 50 Ejemplo 223 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,77 (s, 9 H), 0,81 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,87 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,22 (m, 6 H), 1,39 (m, 2 H), 1,94 (s, 1 H), 2,56 (m, 3 H), 2,78 (dd, J = 12,50, 10,30 Hz, 1 H), 2,88 (m, 4 H), 3,16 (m, 3 H), 3,58 (s, 2 H), 3,62 (m, 3 H), 3,81 (d, J = 113,60 Hz, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 4,07 (m, 1H), 4,48 (s, 2 H), 4,75 (s, 1 H), 5,25 (m, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 6,52 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 7,14 (m, 11 H), 7,55 (s, 1 H).
- 55 Ejemplo 224 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,80 (m, 12 H), 0,87 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,07 (m, 1 H), 1,32 (dd, J = 5,88, 1,84 Hz, 6H), 1,43 (m, 1 H), 1,92 (s, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,56 (d, J = 3,31 Hz, 1H), 2,76 (dd, J = 12,13, 10,30 Hz, 1 H), 2,89 (d, J = 7,72 Hz, 5 H), 3,15 (m, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 3,84 (m, 2 H), 3,91 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,07 (t, J = 6,62 Hz, 1 H), 4,48 (m, 3 H), 4,73 (s, 1 H), 5,28 (d, J = 13,24 Hz, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 6,53 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,06 (m, 2 H), 7,19 (m, 5 H), 7,54 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).
- 60 Ejemplo 225 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,79 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,82 (s, 9 H), 0,87 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,06 (m, 1 H), 1,44 (m, 1 H), 1,95 (s, 1 H), 2,22 (s, 6 H), 2,50 (d, J = 2,94 Hz, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,75 (m, 1H), 2,90 (t, J = 8,09 Hz, 3 H), 3,16 (m, 2 H), 3,54 (d, J = 10,30 Hz, 1 H), 3,61 (d, J = 4,78 Hz, 3 H), 3,85 (d, J = 5,52 Hz, 2 H), 3,91 (m, 1 H), 4,05 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 4,72 (s, 1 H), 5,30 (s, 1 H), 6,52 (m, J = 9,19 Hz, 2 H), 7,05 (m, 7 H), 7,18 (m, 4 H), 7,54 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).
- 65 Ejemplo 226 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,80 (m, 12 H), 0,87 (t, J = 7,17 Hz, 3 H), 1,04 (m, 1 H), 1,26 (s, 1 H), 1,41 (m, 1 H), 1,95 (s, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,58 (dd, J = 12,87, 2,94 Hz, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 2,90 (d, J = 7,72 Hz, 3 H), 3,16 (m, 2 H), 3,59 (s, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,83 (d, J = 13,97 Hz, 1 H), 3,91 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 3,95 (m, 1 H), 4,09 (m, 1 H), 4,47 (m, 2 H), 4,78 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 5,28 (m, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,55 (d, J = 9,56 Hz,

1H), 6,79 (dd, J = 8,09, 2,57 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 12,50, 7,72 Hz, 2 H), 7,15 (m, 6 H), 7,54 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).

5 Ejemplo 227 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,83 (dd, J = 13,42, 6,80 Hz, 9 H), 0,88 (m, 3 H), 1,00 (s, 9 H), 1,05 (m, 1 H), 1,31 (m, 5 H), 1,42 (s, 1 H), 1,53 (s, 1 H), 1,93 (s, 1 H), 2,51 (s, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,62 (m, 1 H), 2,90 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 3,17 (m, 3 H), 3,55 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,71 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 3,92 (d, J = 11,40 Hz, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 4,47 (m, 2 H), 4,63 (s, 1 H), 5,32 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 6,50 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 7,05 (dd, J = 12,32, 7,54 Hz, 2 H), 7,14 (m, 5 H), 7,54 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).

10 Ejemplo 228 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,80 (m, 12 H), 0,87 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 0,87 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,02 (m, 1 H), 1,21 (t, J = 7,72 Hz, 3 H), 1,42 (m, 1 H), 1,91 (m, J = 6,25 Hz, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,90 (m, 3 H), 3,14 (m, 3 H), 3,56 (d, J = 12,87 Hz, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 3,83 (m, 1 H), 3,90 (d, J = 5,15 Hz, 1 H), 3,94 (m, 1 H), 4,07 (m, J = 8,09 Hz, 1 H), 4,47 (m, 2 H), 4,73 (s, 1 H), 5,26 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 6,46 (s, 1H), 6,52 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 7,06 (m, 2 H), 7,15 (m, 9 H), 7,54 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).

15 Ejemplo 229 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,80 (m, 12 H), 0,87 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,03 (m, 1 H), 1,42 (m, 1 H), 1,95 (s, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 2,57 (d, J = 3,31 Hz, 1 H), 2,77 (m, 1 H), 2,89 (d, J = 7,72 Hz, 3 H), 3,16 (m, 2 H), 3,61 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 3,60 (d, J = 4,41 Hz, 3 H), 3,88 (m, 3 H), 4,05 (m, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 4,75 (s, 1 H), 5,27 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,54 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 7,08 (m, 6 H), 7,18 (m, 5 H), 7,54 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).

20 Ejemplo 230 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,75 (m, 12 H), 0,86 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,05 (m, 1 H), 1,40 (m, 2 H), 1,93 (d, J = 6,25 Hz, 1 H), 2,54 (s, 3H), 2,62 (dd, J = 72,69, 3,86 Hz, 1 H), 2,79 (m, 1 H), 2,92 (m, 2 H), 3,16 (m, 2 H), 3,59 (s, 3 H), 3,92 (t, J = 10,66 Hz, 3 H), 4,06 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,80 (s, 1 H), 5,22 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 7,06 (t, J = 8,27 Hz, 2 H), 7,06 (t, J = 8,27 Hz, 2 H), 7,16 (m, 5 H), 7,49 (t, J = 9,01 Hz, 2 H), 7,55 (m, 3 H).

25 Ejemplo 231 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,77 (d, J = 6,25 Hz, 3 H), 0,87 (m, 12 H), 1,02 (m, 2 H), 1,39 (d, J = 24,27 Hz, 1 H), 1,91 (s, 1 H), 2,47 (s, 1 H), 2,56 (s, 3 H), 2,74 (dd, J = 12,50, 9,93 Hz, 1 H), 2,90 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 2,97 (s, 1 H), 3,18 (m, 3 H), 3,59 (s, 3 H), 3,66 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 3,85 (m, 3 H), 3,89 (s, 1 H), 4,01 (m, 1 H), 4,48 (m, 2 H), 4,87 (s, 1 H), 5,31 (d, J = 9,93 Hz, 1H), 6,68 (m, 2 H), 6,80 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,07 (t, J = 6,80 Hz, 2 H), 7,15 (m, 7 H), 7,57 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).

30 Ejemplo 232 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,79 (m, 12 H), 0,87 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,05 (dd, J = 8,09, 5,88 Hz, 1H), 1,26 (m, 1 H), 1,42 (m, 1 H), 1,93 (s, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,60 (m, J = 3,31 Hz, 1 H), 2,77 (m, 1H), 2,90 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 2,95 (s, 1 H), 3,16 (m, 2 H), 3,57 (s, 1 H), 3,62 (s, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 3,89 (m, 2 H), 4,07 (m, J = 7,72 Hz, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 5,24 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 4,41 Hz, 2 H), 6,97 (m, 2 H), 7,11 (m, 1 H), 7,17 (m, 4 H), 7,30 (m, 4 H), 7,55 (m, 1 H).

35 Ejemplo 233 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,77 (m, 12 H), 0,85 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,00 (m, 1 H), 1,37 (m, 1 H), 1,93 (m, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 2,60 (dd, J = 12,69, 3,13 Hz, 1 H), 2,75 (d, J = 10,66 Hz, 1 H), 2,82 (s, 3H), 2,87 (t, J = 7,17 Hz, 2 H), 3,07 (s, 1H), 3,23 (m, 3 H), 3,59 (d, J = 9,19 Hz, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 3,84 (m, 2 H), 3,94 (m, 1 H), 4,11 (m, J = 8,09 Hz, 1 H), 4,77 (s, 3 H), 5,28 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,86 (m, 2 H), 6,90 (s, 2 H), 7,02 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,17 (s, 6 H), 7,21 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,15 (t, J = 7,91 Hz, 1 H).

40 Ejemplo 234 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,76 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,79 (s, 9 H), 0,85 (t, J = 7,17 Hz, 3 H), 1,00 (m, 1 H), 1,36 (m, 1 H), 1,91 (m, 1 H), 2,61 (dd, J = 12,50, 2,94 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 10,66 Hz, 1 H), 2,82 (s, 3H), 2,88 (d, J = 6,99 Hz, 2 H), 3,04 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 3,23 (m, 4 H), 3,58 (s, 1H), 3,62 (s, 3 H), 3,82 (m, 2 H), 3,95 (m, 1 H), 4,12 (m, J = 7,72 Hz, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 5,28 (d, J = 10,30 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,87 (m, 1 H), 6,92 (m, 2 H), 6,96 (s, 1 H), 7,07 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,29 (m, 7 H), 7,46 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,15 (t, J = 7,91 Hz, 1 H).

45 Ejemplo 235 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,52 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,72 (s, 9 H), 0,77 (t, J = 7,54 Hz, 3 H), 0,87 (s, 1H), 0,93 (m, 1 H), 0,98 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 1,30 (m, 1 H), 1,32 (m, 1H), 1,79 (s, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,71 (m, 1 H), 2,85 (m, 3 H), 3,11 (m, 2 H), 3,20 (t, J = 9,01 Hz, 1 H), 3,23 (s, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 3,70 (s, 1 H), 3,82 (m, J = 11,03 Hz, 2 H), 4,22 (s, 1 H), 4,30 (m, 2 H), 4,33 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,52 (m, 1 H), 7,11 (m, 4 H), 7,18 (m, 2 H), 7,58 (t, J = 6,99 Hz, 1 H), 7,69 (m, 2 H), 7,75 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 8,46 Hz, 1 H).

50 Ejemplo 236 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,79 (d, J = 6,25 Hz, 3 H), 0,87 (m, 12 H), 1,01 (m, 1 H), 1,38 (m, 1 H), 1,87 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,70 (m, 3 H), 2,77 (d, J = 8,46 Hz, 3 H), 2,85 (m, 3 H), 3,10 (m, 2 H), 3,11 (m, 2 H), 3,20 (m, 2 H), 3,22 (m, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,76 (s, 2 H), 3,90 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,04 (s, 2 H), 4,15 (m, 1 H), 4,35 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 6,59 (d, J = 3,68 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 3,31 Hz, 1 H), 7,14 (m, 7 H), 7,70 (t, J = 7,72 Hz, 1H).

60 Ejemplo 237 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,86 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,91 (t, J = 7,72) Hz, 3 H), 0,97 (d, J = 2,94 Hz, 1 H), 1,01 (s, 9 H), 1,06 (m, 1 H), 1,36 (m, 4 H), 1,42 (m, 1H), 1,49 (m, 2 H), 1,91 (t, J = 14,52 Hz, 1 H), 2,18 (t, J = 6,99 Hz, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,66 (dd, J = 12,50, 9,56 Hz, 1H), 2,76 (m, 1 H), 2,86 (m, 4 H), 3,11 (m, 2 H), 3,18 (m, 1 H), 3,24 (m, 1 H), 3,55 (m, 2 H), 3,64 (m, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 3,74 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 3,90 (s, 1 H), 3,94 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,17 (m, 1 H), 4,35 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 7,11 (m, 3 H), 7,17 (m, 4 H), 7,70 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).

65 Ejemplo 238 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,84 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,89 (m, 3 H), 1,00 (s, 9 H), 1,06 (m, 1 H), 1,33 (s, 1 H), 1,37 (m, 2 H), 1,45 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,88 (m, 1 H), 2,31 (t, J = 7,54 Hz, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,67 (m, 4 H), 2,73 (m, 2 H), 2,78 (m, 1 H), 2,85 (m, 2 H), 3,13 (m, 3 H), 3,22 (m, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 3,72 (m, J = 6,99 Hz, 1H), 3,83 (s, 1 H), 3,94 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,16 (m, 1 H), 4,35 (d, J = 15,44 Hz, 1 H), 4,53

(m, 1 H), 7,11 (m, 3H), 7,17 (m, 4 H), 7,70 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).

Ejemplo 239 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,84 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,88 (m, 3 H), 0,93 (s, 9 H), 1,04 (m, 1 H), 1,06 (m, 1 H), 1,21 (m, 3 H), 1,40 (m, 1 H), 1,87 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,59 (c, J = 7,60 Hz, 2 H), 2,75 (m, 4 H), 2,84 (m, 3 H), 3,13 (m, 2 H), 3,24 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,74 (d, J = 9,93 Hz, 1 H), 3,80 (s, 1 H), 3,87 (s, 2 H), 3,93 (d, J = 11,40 Hz, 1 H), 4,14 (m, 1H), 4,35 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,53 (m, 1H), 5,91 (d, J = 3,31 Hz, 1 H), 6,15 (d, J = 2,94 Hz, 1 H), 7,14 (m, 7 H), 7,70 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).

Ejemplo 240 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-Cl<sub>4</sub>) δ ppm 0,71 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,79 (s, 9 H), 0,84 (m, 3 H), 0,90 (m, 2 H), 0,98 (s, 1 H), 1,01 (m, 1 H), 1,36 (m, 1 H), 1,88 (m, J = 14,34 Hz, 1H), 2,52 (s, 3 H), 2,70 (m, 1 H), 2,79 (m, 2 H), 2,87 (m, 2 H), 3,10 (m, 2 H), 3,22 (t, J = 9,38 Hz, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 3,67 (d, J = 15,08 Hz, 1 H), 3,85 (s, 1 H), 3,89 (d, J = 11,40 Hz, 1 H), 3,98 (m, 2 H), 4,25 (s, 1 H), 4,35 (m, 1 H), 4,52 (m, 1 H), 7,12 (m, 4 H), 7,19 (m, 3 H), 7,48 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,56 (m, 3 H), 7,69 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 8,10 (s, 1 H).

Ejemplo 241 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,85 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,89 (m, 12 H), 1,00 (s, 9 H), 1,07 (m, 1 H), 1,41 (m, 3 H), 1,91 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,69 (m, 4 H), 2,77 (m, 3 H), 2,84 (dd, J = 9,56, 4,04 Hz, 2 H), 3,11 (m, 2 H), 3,16 (m, 1 H), 3,22 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,72 (s, 1 H), 3,84 (s, 1 H), 3,94 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,15 (m, 1 H), 4,35 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 7,12 (m, 3 H), 7,17 (m, 4 H), 7,70 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).

Ejemplo 242 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,71 (d, J = 6,25 Hz, 3 H), 0,80 (s, 9 H), 0,85 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 0,97 (d, J = 5,88 Hz, 1 H), 1,02 (m, 1 H), 1,35 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 2,10 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 2,68 (m, 2 H), 2,76 (m, 2 H), 2,85 (m, 3 H), 3,11 (m, 2 H), 3,22 (t, J = 8,82 Hz, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,72 (s, 1 H), 3,80 (d, J = 16,55 Hz, 1 H), 3,88 (m, 3 H), 4,18 (m, 1 H), 4,34 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 7,11 (m, 4 H), 7,17 (m, 4 H), 7,32 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,48 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,70 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).

Ejemplo 243 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,70 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,76 (s, 9 H), 0,85 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 0,99 (m, 1 H), 1,36 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,71 (m, 1 H), 2,78 (m, 2 H), 2,83 (d, J = 4,04 Hz, 1H), 2,88 (m, 2 H), 3,11 (m, 3 H), 3,22 (t, J = 8,64 Hz, 1H), 3,28 (s, 1 H), 3,63 (s, 3 H), 3,68 (s, 1 H), 3,82 (s, 1 H), 3,86 (s, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 4,01 (m, 2 H), 4,22 (m, 1 H), 4,34 (d, J = 15,44 Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 7,11 (m, 3 H), 7,18 (m, 4 H), 7,53 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,70 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 8,09 Hz, 2 H).

Ejemplo 244 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,82 (s, 12 H), 0,88 (m, 3 H), 1,03 (m, 1 H), 1,44 (m, 1 H), 2,04 (m, 4 H), 2,54 (s, 3 H), 2,61 (s, 1H), 2,89 (d, J = 6,99 Hz, 4 H), 3,17 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 3,65 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,10 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 5,26 (s, 1H), 6,64 (s, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 7,02 (t, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,13 (dd, J = 14,71, 7,35 Hz, 10 H), 7,35 (m, 3 H), 7,55 (t, J = 7,54 Hz, 1 H).

Ejemplo 245 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,82 (m, 12 H), 0,88 (m, 3 H), 1,03 (m, 1 H), 1,42 (m, 1 H), 1,94 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,58 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 2,75 (d, J = 4,78 Hz, 1H), 2,91 (t, J = 8,09 Hz, 3 H), 3,16 (m, 3 H), 3,62 (m, 1H), 3,61 (s, 3 H), 3,81 (m, 3 H), 3,88 (s, 1H), 3,92 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 4,47 (s, 3 H), 4,75 (s, 1 H), 5,27 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 6,58 (s, 2 H), 6,82 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 6,89 (m, 3 H), 6,96 (m, 3 H), 7,05 (m, 2 H), 7,16 (d, J = 6,62 Hz, 4 H), 7,22 (m, 2 H), 7,53 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).

Ejemplo 246 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,72 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,73 (s, 9 H), 0,86 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 0,99 (m, 1 H), 1,29 (s, 9 H), 1,37 (m, 1 H), 1,86 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,67 (dd, J = 12,50, 3,31 Hz, 1 H), 2,77 (m, 1 H), 2,84 (m, 1 H), 3,09 (m, 1 H), 3,16 (m, 1 H), 3,24 (m, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,67 (m, 1 H), 3,79 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 3,88 (d, J = 10,66 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3H), 4,17 (m, 1 H), 4,34 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,53 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 7,14 (m, 10 H), 7,31 (m, 5 H), 7,70 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).

Ejemplo 247 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,74 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,81 (s, 9 H), 0,87 (t, J = 7,17 Hz, 3 H), 1,01 (m, 1 H), 1,38 (m, 1 H), 1,87 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,64 (dd, J = 12,32, 3,13 Hz, 1 H), 2,73 (m, 2 H), 2,82 (m, 2 H), 3,12 (m, 4 H), 3,20 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 3,25 (s, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,73 (m, 1 H), 3,75 (s, 1 H), 3,80 (d, J = 4,04 Hz, 2 H), 3,89 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,15 (m, 4 H), 4,34 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 6,71 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 6,81 (m, 1 H), 6,89 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 7,14 (m, 7 H), 7,70 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).

Ejemplo 248 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,71 (s, 9 H), 0,74 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,86 (t, J = 7,17 Hz, 3 H), 1,01 (m, 1 H), 1,37 (m, 1 H), 1,87 (m, 1H), 2,53 (s, 3 H), 2,73 (m, 1 H), 2,80 (m, 2 H), 2,87 (m, 2 H), 3,11 (m, 3 H), 3,22 (t, J = 9,01 Hz, 1 H), 3,26 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,67 (s, 1 H), 3,82 (s, 1 H), 3,89 (d, J = 11,03 Hz, 1H), 4,02 (m, 2 H), 4,24 (m, 1 H), 4,34 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 7,14 (m, 7 H), 7,58 (m, 4 H), 7,70 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).

Ejemplo 249 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,87 (c, J = 6,86 Hz, 9 H), 1,00 (s, 9 H), 1,11 (m, 1 H), 1,28 (m, 2 H), 1,33 (m, 2 H), 1,39 (m, 1 H), 1,43 (d, J = 2,94 Hz, 1 H), 1,53 (m, 2 H), 1,60 (s, 3 H), 1,68 (m, 3 H), 1,88 (d, J = 14,34 Hz, 2 H), 1,94 (m, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,67 (d, J = 6,99 Hz, 2 H), 2,75 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 2,85 (m, 2 H), 3,14 (m, 2 H), 3,22 (m, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,73 (s, 1 H), 3,84 (s, 1H), 3,94 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,15 (m, 1 H), 4,35 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 5,10 (m, 1 H), 7,15 (m, 7 H), 7,70 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).

Ejemplo 250 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,13 (m, 3 H), 0,47 (m, 3 H), 0,84 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,88 (m, 3 H), 0,99 (s, 9 H), 1,40 (m, 1 H), 1,89 (m, 1H), 2,52 (d, J = 3,31 Hz, 3 H), 2,73 (m, 5 H), 2,86 (m, 3 H), 3,17 (m, 5 H), 3,66 (s, 3 H), 3,74 (s, 1 H), 3,87 (s, 1 H), 3,94 (d, J = 11,40 Hz, 1 H), 4,17 (m, 1 H), 4,35 (d, J = 15,44 Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 7,14 (m, 7 H), 7,70 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).

Ejemplo 251 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,75 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,86 (d, J = 10,66 Hz, 12 H), 1,00 (m, 1 H), 1,27 (t, J = 7,72 Hz, 3 H), 1,36 (dd, J = 6,62, 3,68 Hz, 1 H), 1,86 (m, 1H), 2,53 (s, 3 H), 2,67 (c, J = 7,72 Hz, 5 H), 2,82 (m, 3 H), 2,87 (m, 1 H), 3,13 (m, 3 H), 3,22 (t, J = 9,01 Hz, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,76 (s, 1 H), 3,79 (s, 1 H), 3,89 (m, 3 H), 4,20 (s, 1 H), 4,34 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 7,15 (m, 8 H), 7,69 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).

Ejemplo 252 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,73 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,80 (s, 9 H), 0,86 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,01 (m, 1 H), 1,38 (m, 1 H), 1,84 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,67 (m, 2 H), 2,75 (dd, J = 13,05, 3,49 Hz, 2 H), 2,84 (m, 2 H), 3,12 (m, 4 H), 3,22 (t, J = 8,82 Hz, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,72 (s, 1 H), 3,78 (s, 1 H), 3,83 (d, J = 7,35

- Hz, 2 H), 3,89 (m, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 4,34 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,49 (m, 3 H), 4,54 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 8,09, 1,84 Hz, 1 H), 7,15 (m, 8 H), 7,26 (s, 1 H), 7,70 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).
- 5 Ejemplo 253 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,77 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,78 (d, J = 2,94 Hz, 9 H), 0,85 (s, 1H), 0,87 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,05 (m, 1 H), 1,43 (m, 1 H), 1,94 (s, 1 H), 2,53 (d, J = 4,78 Hz, 3 H), 2,57 (s, 1 H), 2,60 (m, 1 H), 2,76 (m, 1 H), 2,93 (m, 3 H), 2,98 (m, 1 H), 3,16 (m, 3 H), 3,61 (m, 5 H), 3,81 (m, 1 H), 3,87 (m, 2 H), 3,90 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,06 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 4,76 (s, 1 H), 5,23 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 6,61 (s, 2 H), 7,07 (m, 3 H), 7,15 (m, 5 H), 7,54 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).
- 10 Ejemplo 254 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,78 (s, 9 H), 0,81 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,87 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,03 (m, 1 H), 1,42 (m, 1 H), 1,95 (s, 1 H), 2,53 (d, J = 4,78 Hz, 3 H), 2,59 (m, 2 H), 2,78 (dd, J = 12,69, 10,11 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 7,35 Hz, 3 H), 3,16 (m, 3 H), 3,59 (s, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 3,92 (m, 1 H), 4,08 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 4,47 (m, 2 H), 4,81 (s, 1 H), 5,30 (s, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 6,56 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,76 (s, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 7,04 (m, 1 H), 7,10 (m, 1 H), 7,11 (m, 2 H), 7,18 (m, 4 H), 7,54 (t, J = 7,72 Hz, 1H).
- 15 Ejemplo 255 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,78 (m, 3 H), 0,81 (s, 9 H), 0,87 (t, J = 7,54 Hz, 3 H), 1,02 (m, 1 H), 1,41 (m, 1 H), 1,91 (s, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,59 (m, 1 H), 2,75 (m, 1 H), 2,93 (m, 2 H), 3,18 (m, 3 H), 3,56 (s, 1 H), 3,60 (s, 3 H), 3,64 (s, 1 H), 3,82 (d, J = 4,41 Hz, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,91 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 4,75 (s, 1 H), 5,27 (m, 1 H), 6,61 (s, 2 H), 6,89 (m, 1 H), 7,03 (m, 3 H), 7,11 (m, 2 H), 7,18 (m, 4 H), 7,54 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).
- 20 Ejemplo 256 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,85 (m, 15 H), 1,07 (m, 1H), 1,42 (m, 1 H), 2,00 (m, 1 H), 2,55 (m, 2 H), 2,54 (m, 3 H), 2,75 (dd, J = 12,32, 10,11 Hz, 1H), 2,92 (m, 3 H), 3,17 (m, 3 H), 3,56 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 3,65 (s, 1 H), 3,81 (d, J = 4,78 Hz, 2 H), 3,92 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,06 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 4,47 (s, 2 H), 4,73 (s, 1 H), 5,26 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 5,93 (m, 2 H), 6,58 (d, J = 2,21 Hz, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 7,06 (dd, J = 11,40, 7,72 Hz, 2 H), 7,15 (m, 5 H), 7,54 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).
- 25 Ejemplo 257 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,80 (d, J = 6,25 Hz, 3 H), 0,83 (s, 9 H), 0,89 (m, 3 H), 1,02 (m, 1H), 1,43 (s, 1 H), 1,96 (s, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 2,50 (s, 1H), 2,54 (s, 3 H), 2,74 (m, 1 H), 2,89 (d, J = 7,72 Hz, 3 H), 3,17 (m, 2 H), 3,55 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 3,62 (m, 3 H), 3,63 (s, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,83 (d, J = 5,88 Hz, 2 H), 3,91 (d, J = 11,40 Hz, 1 H), 4,05 (s, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 4,73 (s, 1 H), 5,30 (s, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 6,75 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,06 (dd, J = 13,97, 6,99 Hz, 4 H), 7,15 (m, 5 H), 7,54 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).
- 30 Ejemplo 258 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,78 (s, 9 H), 0,81 (m, 3 H), 0,87 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,03 (m, 1 H), 1,41 (s, 1 H), 1,91 (s, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,77 (dd, J = 12,69, 10,11 Hz, 1 H), 2,90 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 3,14 (m, 2 H), 3,22 (m, 1 H), 3,60 (s, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 3,82 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,91 (m, 1 H), 4,07 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 4,47 (d, J = 2,57 Hz, 2 H), 4,80 (s, 1 H), 5,25 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 5,60 (s, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 6,66 (dd, J = 8,09, 1,84 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 7,15 (m, 5 H), 7,54 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).
- 35 Ejemplo 259 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0,73 (m, 3 H), 0,75 (s, 9 H), 0,86 (t, J = 7,17 Hz, 3 H), 1,06 (t, J = 7,17 Hz, 1 H), 1,36 (m, 1 H), 1,87 (s, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,69 (m, 1 H), 2,82 (m, 3 H), 2,87 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,13 (m, 3 H), 3,22 (t, J = 8,82 Hz, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,66 (d, J = 3,31 Hz, 1 H), 3,84 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 3,90 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,05 (s, 2 H), 4,27 (s, 1 H), 4,34 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 7,11 (m, 4 H), 7,15 (s, 1 H), 7,19 (m, 3 H), 7,70 (m, 3 H), 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 2 H).
- 40 Ejemplo 260 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0,74 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,84 (s, 9 H), 0,87 (m, 3 H), 0,94 (s, 1 H), 1,00 (m, 1 H), 1,37 (m, 1 H), 1,83 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 1,84 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,67 (m, 1 H), 2,76 (dd, J = 9,93, 5,88 Hz, 3 H), 2,86 (m, 1 H), 3,09 (m, 1 H), 3,15 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,74 (s, 1 H), 3,80 (s, 1 H), 3,88 (d, J = 11,40 Hz, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 4,27 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 4,34 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 7,12 (m, 5 H), 7,18 (m, 4 H), 7,69 (t, J = 1,12 Hz, 1H).
- 45 Ejemplo 261 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0,87 (m, 6 H), 1,00 (s, 9 H), 1,05 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 1,29 (s, 1 H), 1,40 (m, 4 H), 1,50 (m, 5 H), 1,90 (m, 1H), 2,53 (s, 3 H), 2,71 (m, 3 H), 2,80 (m, 1 H), 2,86 (m, 1 H), 3,13 (m, 2 H), 3,22 (m, 1 H), 3,53 (t, J = 6,43 Hz, 1 H), 3,65 (s, 1 H), 3,65 (d, J = 4,04 Hz, 3 H), 3,75 (s, 1 H), 3,84 (m, 1 H), 3,93 (m, 1 H), 4,17 (m, 1 H), 4,34 (m, 1 H), 4,54 (m, 1 H), 7,11 (dd, J = 4,96, 2,02 Hz, 5 H), 7,17 (m, 3 H), 7,70 (t, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 9,56 Hz, 1 H).
- 50 Ejemplo 262 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0,84 (m, 3 H), 0,89 (m, 3 H), 0,91 (s, 1 H), 0,93 (s, 9 H), 1,04 (m, 1 H), 1,40 (m, 1 H), 1,87 (s, 3 H), 1,92 (s, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 2,69 (m, 3 H), 2,77 (s, 1 H), 2,84 (m, 2 H), 3,13 (m, 2H), 3,17 (m, 1 H), 3,24 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,72 (s, 1 H), 3,80 (m, 3 H), 3,93 (d, J = 11,40 Hz, 1 H), 4,15 (m, 1 H), 4,35 (d, J = 15,44 Hz, 1 H), 4,53 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 7,11 (m, 6 H), 7,18 (m, 1 H), 7,70 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).
- 55 Ejemplo 263 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,84 (m, 15 H), 1,03 (m, 2 H), 1,35 (m, 2 H), 1,91 (m, 1 H), 2,61 (m, 3 H), 2,77 (m, 1 H), 2,91 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 2,98 (m, J = 9,19 Hz, 1 H), 3,19 (m, 3 H), 3,62 (m, 4 H), 3,89 (t, J = 11,03 Hz, 3 H), 4,06 (c, J = 7,72 Hz, 1 H), 4,53 (s a, 2 H), 5,25 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,66 (s, 2 H), 7,20 (m, 11 H), 7,61 (s, 1 H).
- 60 Ejemplo 264 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,83 (m, 15 H), 1,03 (m, 2 H), 1,36 (m, 2 H), 1,96 (m, 1H), 2,27 (s, 6 H), 2,53 (m, 4 H), 2,76 (dd, J = 12,50, 10,30 Hz, 1 H), 2,91 (m, 3 H), 3,16 (m, 3 H), 3,59 (m, 4 H), 3,86 (m, 3 H), 4,06 (m, 1 H), 4,50 (s a, 2 H), 5,29 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,53 (m, 2 H), 6,90 (m, 3 H), 7,14 (m, 7 H), 7,57 (m, 1 H).
- 65 Ejemplo 265 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,96 (m, 24 H), 1,40 (m, 1 H), 1,54 (m, 1 H), 1,96 (s, 1 H), 2,52 (m, 6 H), 2,82 (m, 4 H), 3,14 (m, 3 H), 3,49 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 3,66 (m, 4 H), 3,87 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,09 (m, 1 H), 4,47 (m, 2H), 4,72 (s, 1 H), 5,33 (d, J = 9,93 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 7,11 (m, 7H), 7,53 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).
- Ejemplo 266 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,93 (m, 27 H), 1,32 (m, 2 H), 1,94 (m, J = 8,82 Hz, 1 H), 2,56 (m, 5



- H), 2,90 (m, 4 H), 3,16 (m, 3 H), 3,60 (m, J = 7,72 Hz, 4 H), 3,77 (dd, J = 9,74, 4,96 Hz, 1 H), 3,98 (m, 2 H), 4,47 (m, 2 H), 4,73 (s, 0,5 H), 4,92 (s, 0,5 H), 5,30 (s, 1 H), 6,57 (m, 1 H), 6,65 (s, 0,5 H), 6,91 (s, 0,5 H), 7,11 (m, 7 H), 7,55 (t, J = 7,54 Hz, 1 H).
- 5 Ejemplo 267 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm 0,77 (m, 12 H), 0,87 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 1,05 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,91 (s, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,65 (dd, J = 12,50, 4,04 Hz, 1 H), 2,77 (m, 1 H), 2,92 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 3,01 (t, J = 8,82 Hz, 1 H), 3,17 (m, 3 H), 3,60 (m, 5 H), 3,91 (m, 3 H), 4,06 (m, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 4,84 (s a, 1 H), 5,21 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 6,82 (s a, 1 H), 7,06 (m, 2 H), 7,15 (m; 5 H), 7,54 (m, 5 H).
- 10 Ejemplo 268 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm 0,87 (m, 6 H), 1,06 (m, 15 H), 1,44 (m, 1 H), 1,55 (m, 2 H), 1,76 (m, 4 H), 1,93 (m, 1 H), 2,54 (m, 4 H), 2,67 (m, 1 H), 2,92 (m, 2 H), 3,05 (m, 1 H), 3,18 (m, 3 H), 3,56 (s, 3 H), 3,80 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 3,96 (m, J = 11,03 Hz, 2 H), 4,48 (m, 2 H), 4,87 (s, 1 H), 5,31 (m, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 7,12 (m, 7 H), 7,56 (t, J = 7,54 Hz, 1H).
- 15 Ejemplo 269 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm 0,81 (m, 15 H), 1,04 (m, 1 H), 1,43 (m, 1 H), 1,92 (m, 1 H), 2,59 (m, 4 H), 2,76 (m, 1 H), 2,92 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 3,02 (t, J = 8,64 Hz, 1 H), 3,17 (m, 3 H), 3,62 (m, 5 H), 3,82 (s, 2 H), 3,92 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,03 (c, J = 8,21 Hz, 1 H), 4,48 (m, 2 H), 4,82 (s, 1 H), 5,24 (d, J = 9,10 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 7,15 (m, 8 H), 7,39 (m, 2 H), 7,55 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).
- 20 Ejemplo 276 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0,73 (s, 9 H), 0,79 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 0,89 (s, 9 H), 0,98 (m, 1 H), 2,34 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 2,83 (m, 5 H), 3,11 (m, 2 H), 3,26 (m, 1 H), 3,46 (s, 3 H), 3,60 (s, 3 H), 3,70 (s, 1H), 3,84 (s, 1 H), 4,02 (m, 2 H), 4,19 (s, 1 H), 4,45 (m, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 7,06 (m, 3 H), 7,16 (m, 2 H), 7,37 (s, 1 H), 7,45 (d, J = 4,78 Hz, 2 H), 7,61 (m, 1H), 7,96 (s, 1 H), 9,11 (s, 2 H), 9,13 (d, J = 3,68 Hz, 1 H).
- 25 Ejemplo 277 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0,86 (s, 9 H), 0,92 (s, 9 H), 2,36 (m, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 2,83 (m, 5 H), 3,10 (m, 3 H), 3,26 (d, J = 3,31 Hz, 1 H), 3,46 (s, 3 H), 3,62 (s, 3 H), 3,76 (s, 1 H), 3,86 (s, 1 H), 4,05 (s, 1 H), 4,14 (m, 3 H), 4,46 (m, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 6,67 (s, 1H), 7,07 (m, 3 H), 7,16 (m, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H).
- 30 Ejemplo 278 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0,87 (s, 9 H), 0,93 (m, 9 H), 2,36 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 2,85 (m, 6 H), 3,12 (m, 3 H), 3,28 (m, 2 H), 3,46 (s, 3 H), 3,62 (s, 3 H), 3,78 (s, 1 H), 3,86 (s, 1 H), 4,05 (s, 1H), 4,15 (d, J = 16,18 Hz, 2 H), 4,46 (m, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 7,07 (m, 2 H), 7,16 (m, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 7,44 (dd, J = 6,62, 4,78 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,91 (m, 2 H), 8,19 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 8,57 (d, J = 4,41 Hz, 1 H).
- 35 Ejemplo 279 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,95 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 1,30-1,27 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 2,46 (m, 1H), 2,77-2,63 (m, 4H), 3,26-2,96 (m, 5H), 3,38 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,71-3,68 (d, J = 9,19 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,09 (s, 1H), 4,46-4,27 (dd, J = 15,44, 40,08 Hz, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,79-4,78 (d, J = 3,31 Hz, 1H), 7,13-7,01 (m, 5H), 7,31 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,65-7,62 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H).
- 40 Ejemplo 281 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,68 (m, 12 H), 0,79 (t, J = 7,17 Hz, 3 H), 0,92 (m, 1 H), 1,28 (s, 1 H), 1,83 (m, 1 H), 2,70 (m, 4 H), 3,07 (m, 2 H), 3,17 (s, 1 H), 3,35 (m, 3 H), 3,52 (d, J = 6,62 Hz, 4 H), 3,71 (m, 10 H), 3,89 (m, 2 H), 3,95 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 4,36 (m, 2 H), 6,78 (m, 2 H), 6,95 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,09 (m, 4 H), 7,19 (m, 1 H), 7,38 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H).
- 45 Ejemplo 282 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,64 (d, J = 6,10 Hz, 3 H), 0,68 (s, 9 H), 0,76 (m, 3 H), 0,89 (m, 2 H), 1,26 (m, 2 H), 1,49 (s, 1 H), 1,74 (m, 1 H), 2,00 (d, J = 14,04 Hz, 1 H), 2,14 (d, J = 4,88 Hz, 6 H), 3,38 (m, 3 H), 3,48 (s, 1H), 3,52 (s, 3 H), 3,56 (s, 1 H), 3,68 (m, 2 H), 3,81 (d, J = 6,10 Hz, 2 H), 3,86 (m, 1 H), 3,91 (d, J = 10,99 Hz, 1 H), 4,00 (d, J = 4,88 Hz, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 4,32 (d, J = 15,26 Hz, 1 H), 4,41 (m, 1 H), 4,63 (d, J = 16,48 Hz, 2 H), 6,89 (d, J = 9,77 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 5,49 Hz, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,09 (m, 5 H), 7,15 (dd, J = 15,56, 7,02 Hz, 1H), 7,22 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 9,16 Hz, 1 H), 8,99 (s, 1 H).
- 50 Ejemplo 283 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,67 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,79 (m, 6 H), 0,87 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 0,93 (dd, J = 7,17, 2,39 Hz, 1 H), 1,04 (m, 1 H), 1,27 (m, 1 H), 1,42 (m, 1 H), 1,64 (m, 2 H), 1,94 (d, J = 11,40 Hz, 1 H), 2,53 (m, 3 H), 2,77 (m, 1 H), 2,93 (m, 3 H), 3,16 (m, 4 H), 3,59 (s, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 3,77 (s, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,79 (m, 1 H), 3,87 (t, J = 5,70 Hz, 1 H), 3,92 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 4,08 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 4,72 (s, 1 H), 5,08 (s, 1H), 6,58 (d, J = 13,97 Hz, 2 H), 6,83 (m, 2 H), 7,12 (m, 7 H), 7,20 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,58 (m, 1 H).
- 55 Ejemplo 284 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,82 (d, J = 6,62 Hz, 6 H), 0,89 (m, 12 H), 1,09 (m, 2 H), 1,30 (m, 2 H), 1,45 (m, 2 H), 1,82 (m, 1 H), 1,97 (s, 1 H), 2,51 (d, J = 4,41 Hz, 1H), 2,55 (s, 3 H), 2,69 (m, 3 H), 2,93 (d, J = 7,72 Hz, 2 H), 3,08 (s, 1 H), 3,19 (m, 3 H), 3,58 (s, 3 H), 3,61 (s, 1 H), 3,83 (m, 1 H), 3,95 (d, J = 11,03 Hz, 1 H), 4,01 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 4,82 (s, 1 H), 5,16 (s, 1 H), 6,76 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 7,05 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 3,68 Hz, 1 H), 7,17 (m, 5 H), 7,58 (m, 1 H).
- 60 Ejemplo 285 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,64 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,74 (t, J = 7,35 Hz, 3 H), 0,79 (d, J = 6,62 Hz, 3 H), 0,85 (m, 3 H), 1,29 (s, 1 H), 1,40 (s, 1 H), 1,92 (s, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,61 (d, J = 13,97 Hz, 1 H), 2,81 (d, J = 9,93 Hz, 1 H), 2,91 (m, 3 H), 3,16 (m, 4 H), 3,59 (s, 3 H), 3,62 (s, 1 H), 3,70 (t, J = 8,09 Hz, 1 H), 3,93 (m, 3 H), 4,09 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 4,80 (s, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 7,13 (m, 8 H), 7,41 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,55 (t, J = 7,54 Hz, 1 H), 7,73 (m, 2 H), 7,94 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 8,68 (d, J = 4,78 Hz, 1 H).
- 65 Ejemplo 286 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm 0,82 (s, 9 H), 0,99 (m, 9 H), 2,54 (m, 4 H), 2,61 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 2,77 (m, 1 H), 2,87 (m, 2 H), 3,07 (m, 1 H), 3,16 (m, 1 H), 3,33 (dd, J = 8,82, 3,31 Hz, 1 H), 3,59 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,87 (c, J = 13,48 Hz, 2 H), 4,04 (s, 1 H), 4,09 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 4,50 (m, 2 H), 4,69 (s, 1 H), 5,29 (d, J = 9,93 Hz, 1 H), 6,28 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 6,84 (m, 2 H), 7,11 (m, 7 H), 7,20 (m, 2 H), 7,57 (t, J = 7,72 Hz, 1 H).
- Ejemplo 287 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm 0,72 (m, 1 H), 0,83 (t, J = 6,99 Hz, 6 H), 1,02 (m, 18 H), 1,33 (m, 1H), 1,65 (m, 2 H), 2,32 (s, 1 H), 2,51 (d, J = 2,94 Hz, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,63 (s, 1 H), 2,71 (m, 3 H), 2,89 (m, 2 H), 3,07 (m, 1 H), 3,17 (m, 1 H), 3,36 (m, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,63 (s, 3 H), 3,72 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 4,06 (d, J = 7,35 Hz, 2 H), 4,46 (d, J = 16,18 Hz, 2 H), 4,65 (s, 1H), 5,37 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 7,04 (s, 1H), 7,08 (m, 2 H), 7,17 (m, 3 H).

## ES 2 378 669 T3

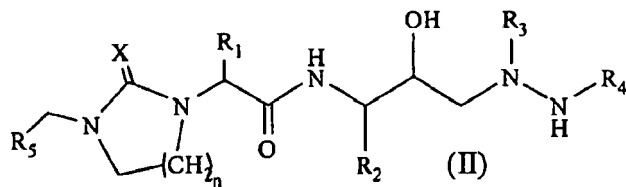
- 5 Ejemplo 288  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm 0,82 (s, 9 H), 0,85 (s, 1 H), 0,96 (s, 9 H), 1,04 (m, 2 H), 2,35 (d, J = 3,31 Hz, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,55 (dd, J = 12,13, 2,94 Hz, 2 H), 2,75 (m, 1 H), 2,96 (m, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,87 (m, 2 H), 4,02 (m, 1 H), 4,11 (d, J = 9,56 Hz, 1 H), 4,30 (d, J = 15,08 Hz, 1 H), 4,50 (m, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 5,29 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 6,26 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 6,85 (m, 2 H), 7,06 (m, 2 H), 7,14 (m, 3 H), 7,22 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 8,38 (s, 1 H), 8,43 (d, J = 4,78 Hz, 1H).
- 10 Ejemplo 289  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm 0,85 (t, J = 7,17 Hz, 6 H), 0,99 (m, 18 H), 1,25 (s, 1 H), 1,36 (m, 2 H), 1,66 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,55 (d, J = 2,94 Hz, 1H), 2,73 (m, 2 H), 2,88 (t, J = 7,54 Hz, 3 H), 2,96 (m, 1 H), 3,33 (d, J = 3,68 Hz, 1 H), 3,58 (d, J = 10,30 Hz, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,71 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 4,04 (s, 1H), 4,12 (m, 1 H), 4,32 (d, J = 14,71 Hz, 1 H), 4,49 (m, 1 H), 4,60 (s, 1 H), 5,37 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 6,33 (d, J = 9,19 Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 7,07 (m, 3 H), 7,15 (m, 3 H), 8,39 (s, 1 H), 8,44 (d, J = 4,78 Hz, 1 H).
- 15 Ejemplo 209  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,76 (t, J = 6,43 Hz, 3 H), 0,85 (m, 12 H), 0,99 (m, 1H), 1,22 (t, J = 6,99 Hz, 2 H), 1,29 (m, 2 H), 1,89 (s, 1 H), 2,63 (d, J = 3,31 Hz, 1 H), 2,84 (m, 4 H), 3,02 (m, 3 H), 3,02 (m, 2 H), 3,61 (d, J = 9,56 Hz, 2 H), 3,95 (m, 2 H), 4,09 (m, 2 H), 4,81 (m, 2 H), 5,22 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 9,56 Hz, 2 H), 7,08 (m, 5 H), 7,22 (m, 2 H), 7,43 (d, J = 8,09 Hz, 2 H), 7,60 (t, J = 6,99 Hz, 1 H), 7,73 (m, 3 H), 7,95 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 8,14 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 8,68 (d, J = 4,41 Hz, 1 H), 8,88 (d, J = 4,41 Hz, 1 H).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, estereoisómero del compuesto, éster del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, un estereoisómero, o un éster, o una combinación de los mismos en el que:

5

el compuesto corresponde en estructura a la fórmula (II):



X es O;

R<sub>1</sub> es alquilo;

10 R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilalquilo;

15 R<sub>3</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, -alquilSR<sub>a</sub>, -alquilSOR<sub>a</sub>, -alquilSO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -alquilNR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -alquilC(=O)OR<sub>a</sub>, -alquilN(R<sub>b</sub>)C(=O)OR<sub>a</sub>, -alquilN(R<sub>b</sub>)C(=O)R<sub>a</sub>, -alquilN(R<sub>b</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub> y -alquilN(R<sub>b</sub>)SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en el que:

20 el resto cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo del resto cicloalquilalquilo, cicloalqueno del resto cicloalquenilalquilo, heterociclo del resto heterocicloalquilo, heteroarilo de heteroarilalquilo, y el resto arilo del arilalquilo están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, nitro, ciano, formilo, alquilo, alqueno, alquino, hidroxilo, alcoxi, -SH, -S(alquilo), -S(haloalquilo), -SO<sub>2</sub>(alquilo), -SO<sub>2</sub>(haloalquilo), -NH<sub>2</sub>, -N(H)(alquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)alquilo, -N(alquil)C(=O)alquilo, -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)(alquilo), -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -C(=O)alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, formilalquilo, nitroalquilo, -alquilSH, -alquilS(alquilo), -alquilSO<sub>2</sub>(alquilo), -alquilNH<sub>2</sub>, -alquilN(H)(alquilo), -alquilN(alquilo)<sub>2</sub>, -alquilN(H)C(=O)alquilo, -alquilN(alquil)C(=O)alquilo, -alquilC(=O)OH, -alquilC(=O)O(alquilo), -alquilC(=O)NH<sub>2</sub>, -alquilC(=O)N(H)(alquilo), -alquilC(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -alquilC(=O)alquilo y R<sub>3a</sub>;

30 R<sub>3a</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclo, ariloxi, heteroariloxi y heterociclooxi, en el que

35 cada sustituyente está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, nitro, ciano, formilo, alquilo, alqueno, alquino, hidroxilo, alcoxi, -SH, -S(alquilo), -SO<sub>2</sub>(alquilo), -NH<sub>2</sub>, -N(H)(alquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)alquilo, -N(alquil)C(=O)alquilo, -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)(alquilo), -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -C(=O)alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, formilalquilo, nitroalquilo, -alquilSH, -alquilS(alquilo), -alquilSO<sub>2</sub>(alquilo), -alquilNH<sub>2</sub>, -alquilN(H)(alquilo), -alquilN(alquilo)<sub>2</sub>, -alquilN(H)C(=O)alquilo, -alquilN(alquil)C(=O)alquilo, -alquilC(=O)OH, -alquilC(=O)O(alquilo), -alquilC(=O)NH<sub>2</sub>, -alquilC(=O)N(H)(alquilo), -alquilC(=O)N(alquil)<sub>2</sub> y -alquilC(=O)alquilo;

40 R<sub>4</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en:

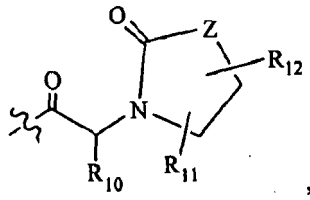
a) -C(O)CH(R<sub>8</sub>)NHC(O)R<sub>9</sub>,

b) -C(O)R<sub>9</sub>,

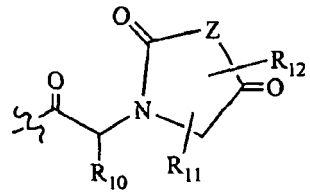
45 c) -C(O)CH<sub>2</sub>-O-arilo, sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, ciano, nitro, formilo, oxo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, nitroalquilo, -NH<sub>2</sub>, -N(H)alquilo, -N(alquilo)<sub>2</sub>, -C(=O)alquilo, -C(=O)OH, -C(=O)Oalquilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)(alquilo) y -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>,

50 d) -C(O)CH<sub>2</sub>-O-heteroarilo, sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, ciano, nitro, formilo, oxo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, nitroalquilo, -NH<sub>2</sub>, -N(H)alquilo, -N(alquilo)<sub>2</sub>, -C(=O)alquilo, -C(=O)OH, -C(=O)Oalquilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)(alquilo) y -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>,

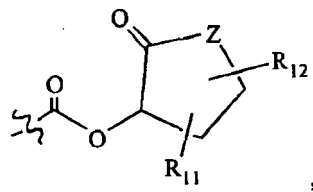
e)



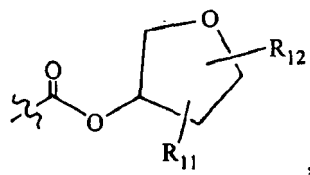
f)



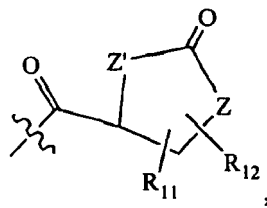
5 g)



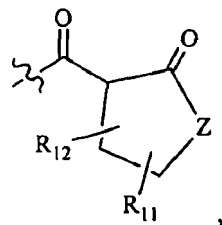
h)



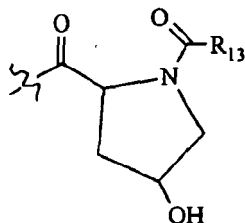
i)



10 j)



k)



y  
l)  $-\text{SO}_2\text{R}_{14}$ ;

5

$\text{R}_5$  se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, en el que:

10 cada sustituyente está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, halo, nitro, oxo,  $-\text{OR}_a$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $-\text{SR}_a$ ,  $-\text{SOR}_a$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_a$ ,  $-\text{SO}_2\text{OR}_3$ ,  $-\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{N}(\text{R}_b)\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $-\text{N}(\text{R}_b)\text{SO}_2\text{R}_a$ ,  $-\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ ,  $-\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{N}(\text{R}_b)\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ , azidoalquilo, haloalquilo, nitroalquilo, cianoalquilo,  $-\text{alquilOR}_a$ ,  $-\text{alquilOC}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $-\text{alquilSR}_a$ ,  $-\text{alquilSOR}_a$ ,  $-\text{alquilSO}_2\text{R}_a$ ,  $-\text{alquilSO}_2\text{NR}_a$ ,  $-\text{alquilSO}_2\text{OR}_a$ ,  $-\text{alquilNR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{C}(\text{H})=\text{N}(\text{OR}_a)$ ,  $-\text{C}(\text{alquil})=\text{N}(\text{OR}_a)$ ,  $-\text{C}(\text{H})=\text{NNR}_3\text{R}_b$ ,  $-\text{C}(\text{alquil})=\text{NNR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{C}(\text{H})=\text{NOR}_a\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{C}(\text{alquil})=\text{NOR}_a\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{alquilN}(\text{R}_b)\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{alquilN}(\text{R}_b)\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $-\text{alquilN}(\text{R}_b)\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ ,  $-\text{alquilN}(\text{R}_b)\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{alquilN}(\text{R}_b)\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_b$ ,  $-\text{alquilN}(\text{R}_b)\text{SO}_2\text{R}_a$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{OR}_a$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$  y  $\text{R}_{5a}$ ;

$\text{R}_{5a}$  se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, en la que:

20 cada sustituyente está sustituido con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en ciano, halo, nitro, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{S}(\text{alquilo})$ ,  $-\text{SO}_2(\text{alquilo})$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ ,  $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Oalquilo}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$ , cianoalquilo, formilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo,  $-\text{alquilNH}_2$ ,  $-\text{alquilN}(\text{H})(\text{alquilo})$ ,  $-\text{alquilN}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{alquilN}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ ,  $-\text{alquilN}(\text{alquil})\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ ,  $-\text{alquilN}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ;  $-\text{alquilN}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$ ,  $-\text{alquilN}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{Oalquilo}$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$  y  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{N}(\text{alquil})_2$ ;

30  $\text{R}_8$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo y arilalquilo, en el que:

35 cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano, formilo, nitro, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R})\text{alquilo}$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Oalquilo}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ , hidroxialquilo, alcoxialquilo,  $-\text{alquilNH}_2$ ,  $-\text{alquilN}(\text{H})\text{alquilo}$ ,  $-\text{alquilN}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{Oalquilo}$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$  y  $-\text{alquilC}(=\text{O})\text{N}(\text{alquil})_2$ ;

40  $\text{R}_9$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heterociclo, heteroarilo y  $\text{OR}_{9a}$ , en el que:

45 cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, halo, ciano, nitro, formilo, alquilo, alquenilo, alquinilo,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{alquilo}$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Oalquilo}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$  y  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquil})_2$ ;

$\text{R}_{9a}$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicloalquilo, en el que:

50 cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, halo, ciano, nitro, formilo, alquilo, alquenilo, alquinilo,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{H})\text{alquilo}$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Oalquilo}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{alquilo})$  y  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquil})_2$ ;

55  $\text{R}_{10}$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo y heteroarilalquilo, en el que:

cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano, nitro, formilo, alquilo, alqueno, hidroxi, alcoxi, -SR<sub>a</sub>, -SOR<sub>a</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -C(=O)R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -N(R<sub>b</sub>)C(=O)R<sub>a</sub>, -N(R<sub>b</sub>)C(=O)OR<sub>a</sub>, -N(R<sub>b</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -N(R<sub>b</sub>)SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -N(R<sub>b</sub>)C(=NH)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -N(R<sub>b</sub>)C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> y -C(=O)OR<sub>a</sub>;

5 R<sub>11</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;  
R<sub>12</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;  
R<sub>13</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo y haloalquilo;  
R<sub>14</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo,  
10 en el que:

cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano, nitro, formilo, alquilo, alqueno, hidroxi, alcoxi, haloalquilo, -NH<sub>2</sub>, -N(H)alquilo, -N(alquilo)<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)Oalquilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)alquilo y -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O- y -S-;

Z' se selecciona entre el grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O- y -S-;

20 R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> en cada caso se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que:

cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, ciano, formilo, nitro, halo, oxo, hidroxi, alcoxi, -NH<sub>2</sub>, -N(H)alquilo, -N(alquilo)<sub>2</sub>, -SH, -S(alquilo), -SO<sub>2</sub>alquilo, -N(H)C(=O)alquilo, -N(alquilo)C(=O)alquilo, -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)N(H)alquilo, -N(H)C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)Oalquilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)alquilo, -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -C(=O)alquilo, cianoalquilo, formilalquilo, nitroalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, -alquilNH<sub>2</sub>, -alquilN(H)alquilo, -alquilN(alquilo)<sub>2</sub>, -alquilN(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -alquilN(H)C(=O)N(H)alquilo, -alquilN(H)C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -alquilC(=O)OH, -alquilC(=O)Oalquilo, -alquilC(=O)NH<sub>2</sub>, -alquilC(=O)N(H)alquilo, -alquilC(=O)N(alquilo)<sub>2</sub> y -alquilC(=O)alquilo; y  
25 n es 1.

2. El compuesto, estereoisómero, éster, sal o una combinación de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

35 (1S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-{3-[2-(6-metil-2-piridinil)etil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
(1S)-1-({2-((2S,3S)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
40 (1S)-1-({2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(3-piridinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil)amino]-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
(1S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil)amino]-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazinacarboxilato de terc-butilo);  
50 (1S,2S)-1-({2-((2S,3S)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo;  
(1S,2S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo;  
55 (1S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
(1S,2S)-1-({2-(4-bromobencil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil)amino]-4-fenilbutil]hidrazino}carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo;  
60 (1S)-1-({2-bencil-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(3-piridinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil)amino]-4-fenilbutil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
(1S)-1-({2-bencil-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
65 (1S,2S)-1-({2-bencil-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(3-piridinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil)amino]-4-fenilbutil]hidrazino}carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo;  
(1S)-1-({2-((2S,3S)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-(3-[[2-(5-metil-3-isoxazolil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-

- imidazolidinil]butanoil]amino}-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 5 (1S)-1-{{2-{{(2S,3S)-2-hidroxi-3-{{(2S,3S)-3-metil-2-{{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-[4-(2-metoxibencil]hidrazino}carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-{{2-{{(2S,3S)-3-{{(2S)-3,3-dimetil-2-(2-oxo-3-{{2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil)-1-imidazolidinil]butanoil]amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 10 (1S)-1-{{2-{{(2S,3S)-2-hidroxi-3-{{(2S)-2-(3-{{6-(hidroximetil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-{{2-[[2S,3S)-2-hidroxi-3-{{(2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)1,3-tiazol-4-il]metil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 15 (1S)-1-{{2-{{(2S,3S)-3-{{(2S)-3,3-dimetil-2-{{3-[[6-metil-3-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil]amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-{{2-{{(2S,3S)-2-hidroxi-3-{{(2S)-2-(3-{{6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 20 (1S)-1-{{2-{{(2S,3S)-3-{{(2S,3S)-2-(3-{{2-(2-etil-4-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]-3-metilpentanoil]amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-{{2-[[2S,3S)-2-hidroxi-3-{{(2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(2-piridinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 25 (1S)-1-{{2-{{(2S,3S)-2-hidroxi-3-{{(2S,3S)-3-metil-2-{{3-[[4-metil-3-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-{{2-{{(2S,3S)-3-{{(2S)-3,3-dimetil-2-{{3-[[4-metil-3-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil]amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 30 (1S)-1-{{2-[[2S,3S)-3-{{(2S)-3,3-dimetil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]butanoil]amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-{{2-{{(2S,3S)-2-hidroxi-3-{{(2S,3S)-3-metil-2-(2-oxo-3-{{2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 35 (1S)-1-{{2-{{(2S,3S)-2-hidroxi-3-{{(2S)-2-(3-{{2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-[4-(2-metoxibencil]hidrazino}carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-{{2-[[2S,3S)-2-hidroxi-3-{{(2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-piridazinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 40 (1S)-1-{{2-{{(2S,3S)-2-hidroxi-3-{{(2S,3S)-3-metil-2-(2-oxo-3-{{2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]metil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-{{2-{{(2S,3S)-2-hidroxi-3-{{(2S)-2-{{3-[[2-isopropil-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 45 (1S)-1-{{2-{{(2S,3S)-2-hidroxi-3-{{(2S)-3-metil-2-{{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-[[2-(5-metil-3-isoxazolil)-1,3-tiazol-4-il]metil]hidrazino}carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S,2S)-1-{{2-{{(2S,3S)-2-hidroxi-3-{{(2S)-3-metil-2-{{3-[[2-metil-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil]-2-metilbutilcarbamato de metilo;
- 50 (1S,2S)-1-{{2-{{(2S,3S)-3-{{(2S)-3,3-dimetil-2-{{3-[[2-metil-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil]amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil]-2-metilbutilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-{{2-{{(2S,3S)-2-hidroxi-3-{{(2S,3S)-3-metil-2-{{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-[[2-(2-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]hidrazino}carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 55 (1S)-1-{{2-{{(2S,3S)-2-hidroxi-3-{{(2S)-3-metil-2-{{3-[[2-metil-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil]-2-metilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-{{2-{{(2S,3S)-2-hidroxi-3-{{(2S)-3-metil-2-{{3-[[2-metil-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil]-2-metilpropilcarbamato de metilo;
- 60 (1S)-1-{{2-{{(2S,3S)-3-{{(2S)-3,3-dimetil-2-{{3-[[2-metil-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil]amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil]-2-metilpropilcarbamato de metilo;
- (1S,2S)-1-{{2-{{(2S,3S)-2-hidroxi-3-{{(2S,3S)-3-metil-2-{{3-[[2-metil-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil]-2-metilbutilcarbamato de metilo;
- 65 (1S,2S)-1-{{2-{{(2S,3S)-2-hidroxi-3-{{(2S,3S)-3-metil-2-{{3-[[2-metil-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil]-2-metilbutilcarbamato de metilo;

- (1S)-1-([2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 5 (1S)-1-([2-((2S,3S)-3-((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil)amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-([2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1 imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-(4-metoxibencil)hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 10 (1S)-1-([2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-(4-metoxibencil)hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-{2-[3-metil-2-(2-oxo-1-pirrolidinil)butanoil]-1-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}propil)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanamida de metilo;
- 15 (1S)-1-([2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(3-piridazinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-([2-((2S,3S)-3-((2S)-2-{3-[[6-acetil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 20 6-[[3-((1S,4S,5S,10S)-4-bencil-1,10-diterc-butil-5-hidroxi-2,9,12-trioxo-7-[4-(2-piridinil)bencil]-13-oxa-3,7,8,11-tetraazatetradec-1-il]-2-oxo-1-imidazolidinil)metil]-2-piridinacarboxilato de metilo;
- (1S)-1-([2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 25 (2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-{2-[(2S,3S)-3-metil-2-(2-oxo-1-imidazolidinil)pentanoil]-1-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}propil)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanamida;
- (1S)-1-([2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-(4-metoxibencil)hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 30 (1S)-1-([2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-(4-metoxibencil)hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-([2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S)-2-(3-[[6-(hidroximetil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-(4-metoxibencil)hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-([2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-2-(3-[[6-(hidroximetil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-(4-metoxibencil)hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 35 (1S)-1-([2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(8-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-(4-metoxibencil)hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-([2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-{3-[[2-metil-4-quinolinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-(4-metoxibencil)hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 40 (1S)-1-([2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-{3-[[3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-(4-metoxibencil)hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-([2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(3-piridazinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-(4-metoxibencil)hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 45 (1S)-1-([2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-{3-[[5-metil-2-tienil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S,2S)-1-([2-bencil-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino}carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo;
- 50 (1S)-1-([2-((2S,3S)-3-((2S,3S)-2-{3-[[2-((1S)-1-(acetilamino)etil]-1,3-tiazol-4-il]metil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3-metilpentanoil]amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-{2-[[4S,5R)-5-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]carbonil]-1-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}propil)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanamida;
- 55 (1S)-1-([2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-isopentilhidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-([2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-isopentilhidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 60 (1S)-1-([2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S)-2-(3-[[6-(hidroximetil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-isopentilhidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-([2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-2-(3-[[6-(hidroximetil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-isopentilhidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-3-{2-[[2,2-dimetil-5-oxotetrahidro-3-furanil]carbonil]-1-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino}-2-hidroxi)propil)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanamida;
- 65 (1S)-1-([2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-2-[3-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilmetil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3-



metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropil-carbamato de metilo;  
 (2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-{2-[(2S)-5-oxopirrolidinil]carbonil]-1-[4-(2-  
 5 piridinil)bencil]hidrazino}propil-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanamida;  
 2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil]amino]-  
 4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazinacarboxilato de (3S)-4,4-dimetil-2-oxotetrahidro-3-furanilo;  
 2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil]amino]-  
 4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazinacarboxilato de (3R)-4,4-dimetil-2-oxotetrahidro-3-furanilo;  
 (1S)-1-[[2-[(2S,3S)-3-[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}butanoil]amino]-2-  
 10 hidroxi-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-  
 tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-  
 dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-(3,3-dimetilbutil)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-2-(3-[[2-(metoxi metil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-  
 imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 15 2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil]amino]-  
 4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazinacarboxilato de (3R)-2-oxotetrahidro-3-furanilo;  
 2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil]amino]-  
 4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazinacarboxilato de (3S)-2-oxotetrahidro-3-furanilo;  
 (1S)-1-[[2-[4-(dietilamino)bencil]-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-  
 20 imidazolidinil}pentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropil-carbamato de metilo;  
 (2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-3-{2-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2-oxo-1-imidazolidinil)butanoil]-1-[4-(2-  
 piridinil)bencil]hidrazino}-2-hidroxi)propil)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-  
 imidazolidinil}pentanamida;  
 (1S)-1-[[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-  
 25 piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-  
 dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-  
 2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-  
 dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 30 (1S)-1-[[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S)-2-(3-[[6-(hidroximetil)-2-  
 piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-  
 dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-2-(3-[[6-(hidroximetil)-2-  
 35 piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-  
 dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-3-{2-[[4,4-dimetil-2-oxotetrahidro-3-furanil]carbonil]-1-[4-(2-  
 piridinil)bencil]hidrazino}-2-hidroxi)propil)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-  
 imidazolidinil}pentanamida;  
 (1S)-1-[[2-bencil-2-[(2S,3S)-3-[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(4-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-  
 40 imidazolidinil}butanoil]amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-dimetil propilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-(3,3-dimetilbutil)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-  
 imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-(3,3-dimetilbutil)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-  
 45 oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato  
 de metilo;  
 (1S)-1-[[2-(3,3-dimetilbutil)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S)-2-(3-[[6-(hidroximetil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-  
 imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-(3,3-dimetilbutil)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-2-(3-[[6-(hidroximetil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-  
 imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-dimetil-propilcarbamato de metilo;  
 50 (1S)-1-[[2-(ciclopropilmetil)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-  
 imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-(ciclopropilmetil)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-2-(3-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]metil]-2-  
 oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato  
 de metilo;  
 55 (1S)-1-[[2-(ciclopropilmetil)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S)-2-(3-[[6-(hidroximetil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-  
 imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-(2,3-dimetilbutil)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-2-(3-[[6-(hidroximetil)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-  
 imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-dimetil-propilcarbamato de metilo;  
 (1S,2S)-1-[[2-bencil-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-  
 60 imidazolidinil}pentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2-metilbutilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(3-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-  
 4-fenilbutil]-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetil propilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(2-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-  
 4-fenilbutil]-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetil propilcarbamato de metilo;  
 65 (1S)-1-[[2-bencil-2-[(2S,3S)-3-[(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-  
 imidazolidinil}butanoil]amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-dimetil propilcarbamato de metilo;

- (1S)-1-[(2-((2S,3S)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)butanoil)amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 5 (1S)-1-[[2-bencil-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-(2-oxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)pentanoil]amino)-4-fenilbutil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-((2-(3,3-dimetilbutil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-2-[3-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilmetil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3-metilpentanoil)amino)-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 10 (1S)-1-((2-(3,3-dimetilbutil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S)-2-[3-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilmetil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-[[2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S)-2-[3-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilmetil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-4-fenilbutil]-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-((2-(3,3-dimetilbutil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil)amino)-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 15 (1S,2S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-{3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil]-2-metilbutilcarbamato de metilo;
- (1S,2S)-1-((2-bencil-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil)amino)-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo;
- 20 (1S)-1-[(2-(3,3-dimetilbutil)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-2-[3-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]-3-metilpentanoil)amino)-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-[[2-(3,3-dimetilbutil)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)butanoil]amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 25 (1S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-2-{3-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]-3-metilpentanoil)amino)-4-fenilbutil]-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-2-{3-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]-3-metilpentanoil)amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino]carbonil)-2,2-dimetil-propilcarbamato de metilo;
- 30 (1S)-1-((2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-3-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-(2-oxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetil-propilcarbamato de metilo;
- 35 (1S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-(2-oxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)pentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-isopentilhidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-[[2-(3,3-dimetilbutil)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-3-metil-2-(2-oxo-3-[[2-(3-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-imidazolidinil)pentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetil-propilcarbamato de metilo;
- 40 (1S)-1-[[2-((2S,3S)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(3-metilimidazo[1,5-a]piridin-1-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)butanoil]amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(3-metilimidazo[1,5-a]piridin-1-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)butanoil]amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 45 (1S)-1-[[2-(3,3-dimetilbutil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S)-2-[3-(1H-indazol-3-ilmetil)-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-2-{3-[(6-isopropil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]-3-metilpentanoil)amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino]carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 50 (1S)-1-[[2-((2S,3S)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(1-metil-1H-indazol-3-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)butanoil]amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-[[2-(3,3-dimetilbutil)-2-((2S,3S)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(1-metil-1H-indazol-3-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)butanoil]amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 55 (1S)-1-[[2-(3,3-dimetilbutil)-2-((2S,3S)-3-(((2S)-3,3-dimetil-2-{3-[(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)butanoil]amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetil-propilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-((2-((2S,3S)-3-(((2S)-2-{3-[(6-terc-butil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]-3,3-dimetilbutanoil)amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino)carbonil)-2,2-dimetilpropil-carbamato de metilo;
- 60 (1S)-1-((2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino)carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-((2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino)carbonil)-2-metilpropilcarbamato de metilo;
- 65 (1S)-1-((2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-(((2S,3S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino)carbonil)-1-pirrolidinacarboxilato de metilo;

- (1S,2R)-2-hidroxi-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino}carbonil)propilcarbamato de metilo;
- 5 (1S)-1-ciclohexil-2-{2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino}-2-oxoetilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-bencil-2-{2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino}-2-oxoetilcarbamato de metilo;
- 10 (1S)-1-(ciclohexilmetil)-2-{2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino}-2-oxoetilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-({2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S)-3-metil-2-{3-[[2-(metil-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)butanoil]amino)-4-fenilbutil)-2-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 15 (1S)-1-({2-[[2-(2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de terc-butilo;
- (1S)-1-({2-[[2-(2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 20 2-[[2-(2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)encil]hidrazinacarboxilato de (3S)-tetrahydro-3-furanilo;
- (2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-3-{2-[[2-(2S)-3,3-dimetil-2-(2-oxo-1-imidazolidinil)butanoil]-1-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino]-2-hidroxiopropil]-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanamida;
- 25 (2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-3-{2-[[2-(2,6-dimetilfenoxi)acetil]-1-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino]-2-hidroxiopropil]-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanamida;
- (2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-(2-[[2-(metilfenoxi)acetil]-1-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino]propil)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanamida;
- (2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-{2-(3-hidroxi-2-metilbenzoil)-1-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino}propil)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanamida;
- 30 (2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-{2-[[2-(2S,3S)-3-metil-2-(2-oxo-1-imidazolidinil)pentanoil]-1-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino}propil]-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanamida;
- (2S,3S)-N-((1S,2S)-1-bencil-3-{2-[[2-(2S,3S)-2-(2,4-dioxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]-1-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino]-2-hidroxiopropil]-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanamida;
- 35 2-[[2-(2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)encil]hidrazinacarboxilato de bencilo;
- (1S)-1-({2-[[2-(2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de etilo;
- (2S,3S)-N-((1S,2S)-3-{2-[[2-(2S)-2-(acetilamino)-3,3-dimetilbutanoil]-1-[4-(2-piridinil)encil]hidrazino]-1-bencil-2-hidroxiopropil]-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanamida;
- 40 (1S,2S)-1-({2-[[2-(2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(3-piridinil)encil]hidrazino}carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo;
- (1S,2S)-1-({2-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)encil]-2-[[2-(2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino}carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo;
- 45 (1S,2S)-1-({2-[4-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)encil]-2-[[2-(2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino}carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo;
- (1S,2S)-1-({2-[[2-(2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-[2-oxo-3-(4-quinolinilmetil)-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(4-piridinil)encil]hidrazino}carbonil)-2-metilbutilcarbamato de metilo;
- 50 (1S)-1-({2-[[2-(2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-({2-[[2-(2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]etil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-isopentilhidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 55 (1S)-1-({2-[[2-(2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-(4-metilbencil)hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-({2-(ciclohexilmetil)-2-[[2-(2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 60 (1S)-1-({2-[[2-(2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-isobutilhidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-({2-[[2-(2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-(2-feniletil)hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 65 (1S)-1-({2-[[2-(2S,3S)-2-hidroxi-3-((2S,3S)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-(2-tienilmetil)hidrazino}carbonil)-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;

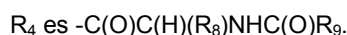


- (1S)-1-[(2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]-2-[4-[(trifluorometil)sulfanil]bencil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 5 (1S)-1-[(2-(3,7-dimetil-6-octenil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropil-carbamato de metilo;
- (1S)-1-[(2-(ciclopropilmetil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 10 (1S)-1-[(2-[(2-etil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenil butil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-[(2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 15 (1S)-1-[(2-(4-clorobencil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-[(2-(3,4-dimetoxibencil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropil-carbamato de metilo;
- (1S)-1-[(2-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetil-propilcarbamato de metilo;
- 20 (1S)-1-[(2-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetil-propilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-[(2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]-2-(4-metoxi-3-metilbencil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetil-propilcarbamato de metilo;
- 25 (1S)-1-[(2-(4-hidroxi-3-metoxibencil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetil-propilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-[(2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]-2-[4-(metilsulfonil)bencil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 30 (1S)-1-[(2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]-2-(1H-imidazol-2-ilmetil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropil-carbamato de metilo;
- (1S)-1-[(2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]-2-(5-hidroxi-pentil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 35 (1S)-1-[(2-[(4,5-dimetil-2-furil)metil]-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetil-propilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-[(2-(3-clorobencil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 40 (1S)-1-[(2-(3,5-dimetilbencil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-[(2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]-2-neopentil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 45 (1S)-1-[(2-(1,3-dimetilbutil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-[(2-(4-cianobencil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-[(2-(ciclohexil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 50 (1S)-1-[(2-(3,4-diclorobencil)-2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S)-3-metil-2-{3-[(6-metil-2-piridinil)metil]-2-oxo-1-imidazolidinil}pentanoil)amino]-4-fenilbutil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-[(2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-[[2-(4-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 55 (1S)-1-[(2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-[3-(5-pirimidinil)bencil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-[(2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-[[2-(5-metil-3-isoxazolil)-1,3-tiazol-4-il]metil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 60 (1S)-1-[(2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-[[2-(2-piridinil)-1,3-tiazol-4-il]metil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- (1S)-1-[(2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,3-dimetilbutanoil]amino]-4-fenilbutil)-2-[[2-isopropil-1,3-tiazol-4-il]metil]hidrazino)carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;
- 65 (1S)-1-[(2-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(2S)-2-(3-[[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3,

metilpentanoil]amino}-4-fenilbutil)-2-isopentilhidrazino]carbonil}-2,2-dimetilpropil-carbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-(3,4-dimetoxibencil)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[[2-(2S,3S)-2-(3-[[2-(metoxi metil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil}-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-(3,4-dimetilbencil)-2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[[2-(2S,3S)-2-(3-[[2-(metoxi metil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil)-3-metilpentanoil]amino)-4-fenilbutil]hidrazino]carbonil}-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[[2-(2S,3S)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil}-2-metilbutilcarbamato de metilo;  
 (1S,2S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[[2-(2S,3S)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-isopentilhidrazino]carbonil}-2-metilbutilcarbamato de metilo;  
 (1S,2S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[[2-(2S,3S)-3-metil-2-{3-[[6-metil-2-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-[4-(2-piridinil)bencil]hidrazino]carbonil}-2-metilbutilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-((2S,3S)-3-[[2-(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[2-(6-metil-2-piridinil)etil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil]amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil}-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-((2S,3S)-3-[[2-(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[2-(6-metil-2-piridinil)etil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil]amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-isopentilhidrazino]carbonil}-2,2-dimetil propilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-((2S,3S)-3-[[2-(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[[4-metil-3-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil]amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-(4-metoxibencil)hidrazino]carbonil}-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo;  
 (1S)-1-[[2-((2S,3S)-3-[[2-(2S)-3,3-dimetil-2-{3-[[4-metil-3-piridinil]metil]-2-oxo-1-imidazolidinil]butanoil]amino)-2-hidroxi-4-fenilbutil]-2-isopentilhidrazino]carbonil}-2,2-dimetil propilcarbamato de metilo; y  
 (1S)-1-[[2-((2S,3S)-2-hidroxi-3-[[2-(2S,3S)-3-metil-2-{3-[2-(6-metil-2-piridinil)etil]-2-oxo-1-imidazolidinil]pentanoil]amino)-4-fenilbutil]-2-(4-piridinilmetil)hidrazino]carbonil}-2,2-dimetilpropilcarbamato de metilo.

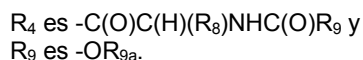
25

3. El compuesto, estereoisómero, éster, sal o una combinación de la reivindicación 1, en el que:



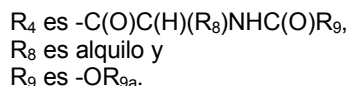
30

4. El compuesto, estereoisómero, éster, sal o una combinación de la reivindicación 1, en el que:



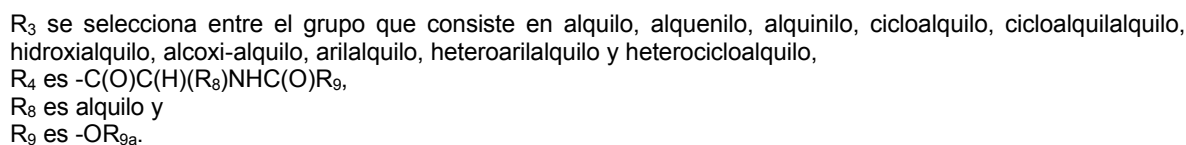
35

5. El compuesto, estereoisómero, éster, sal o una combinación de la reivindicación 1, en el que:



40

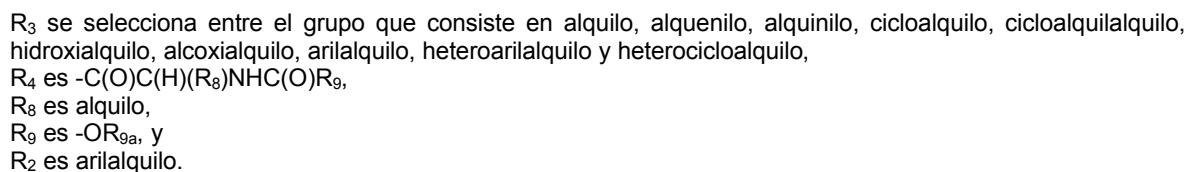
6. El compuesto, estereoisómero, éster, sal o una combinación de la reivindicación 1, en el que:



45

7. El compuesto, estereoisómero, éster, sal o una combinación de la reivindicación 1, en el que:

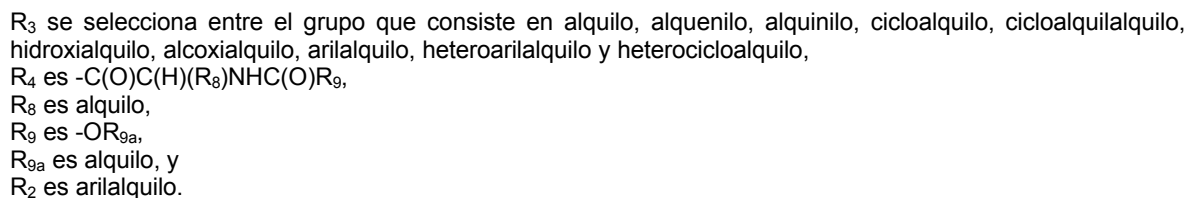
50



55

8. El compuesto, estereoisómero, éster, sal o una combinación de la reivindicación 1, en el que:

60



65

9. El compuesto, estereoisómero, éster, sal o una combinación de la reivindicación 1, en el que:

- 5  $R_3$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicloalquilo,  
 $R_4$  es  $-C(O)C(H)(R_8)NHC(O)R_9$ ,  
 $R_8$  es alquilo,  
 $R_9$  es  $-OR_{9a}$ ,  
 $R_{9a}$  es alquilo,  
10  $R_2$  es arilalquilo y  
 $R_5$  es heteroarilo.

10. Una composición farmacéutica que comprende:

- 15 una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos, estereoisómeros, ésteres y/o sales de la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Una composición farmacéutica que comprende:

- 20 una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos, estereoisómeros, ésteres y/o sales de la reivindicación 1, y uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis agentes seleccionados del grupo que consiste en un segundo inhibidor de proteasa de VIH, un inhibidor de transcriptasa inversa de VIH, un inhibidor de entrada/fusión de VIH, un inhibidor de integrasa de VIH y un inhibidor de gemación/maduración de VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 25 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que el segundo inhibidor de proteasa de VIH se selecciona del grupo que consiste en ritonavir, lopinavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir, indinavir, atazanavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X.

- 30 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que el inhibidor de transcriptasa inversa de VIH se selecciona del grupo que consiste en lamivudina, estavudina, zidovudina, abacavir, zalcitabina, didanosina, tenofovir, emtricitabina, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, Racivir ( $\pm$ -FTC), D-D4FC (Reverset, DPC-817), SPD754, nevirapina, delavirdina, efavirenz, capravirina, emivirina, calanolida A, GW5634, BMS-56190 (DPC-083), DPC-961, MIV-150, TMC-120 y TMC-125.

- 35 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que el inhibidor de entrada/fusión de VIH se selecciona del grupo que consiste en enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO 2000, PRO 542, PRO 140, AMD-3100, BMS-806, FP21399, GW873140, Schering C (SCH-C), Schering D (SCH-D), TNX-355 y UK-427857.

- 40 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que el inhibidor de integrasa de VIH se selecciona del grupo que consiste en S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 y L-870810.

- 45 16. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que el inhibidor de gemación/modulación de VIH es PA-457.

17. Uso de uno o más compuestos, estereoisómeros, ésteres y/o sales de la reivindicación 1 para preparar un medicamento para inhibir la replicación de un virus VIH que comprende poner en contacto el virus con una cantidad terapéuticamente eficaz del uno o más compuestos, estereoisómeros, ésteres y/o sales.

- 50 18. Uso de uno o más compuestos, estereoisómeros, ésteres y/o sales de la reivindicación 1 para preparar un medicamento para tratar o prevenir una infección por VIH que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del uno o más compuestos, estereoisómeros, ésteres y/o sales.

- 55 19. Uso de una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 10, 11, 12, 13, 14, 15 y 16 para preparar un medicamento para tratar o prevenir una infección por VIH que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención la composición farmacéutica.

- 60 20. Uso de uno o más compuestos, estereoisómeros, ésteres y/o sales de la reivindicación 1 para preparar un medicamento para inhibir una proteasa de VIH que comprende poner en contacto la proteasa de VIH con una cantidad terapéuticamente eficaz del uno o más compuestos, estereoisómeros, ésteres y/o sales.