República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) **PI 0716483-1 B1**

BRPI0716483B1

(22) Data do Depósito: 09/08/2007

(45) Data de Concessão: 09/10/2018

(54) Título: COMPOSTOS INIBIDORES DO VÍRUS DA HEPATITE C E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE

(51) Int.Cl.: C07D 401/14; C07D 403/14; A61P 31/12; A61K 31/4025; A61K 31/4178

(30) Prioridade Unionista: 08/08/2007 US 11/835,462, 11/08/2006 US 60/836,996

(73) Titular(es): BRISTOL-MYERS SQUIBB HOLDINGS IRELAND

(72) Inventor(es): CAROL BACHAND; MAKONEN BELEMA; DANIEL H. DEON; ANDREW C. GOOD; JASON GOODRICH; CLINT A JAMES; RICO LAVOIE; OMAR D. LOPEZ; ALAIN MARTEL; NICHOLAS A. MEANWELL; VAN N. NGUYEN; JEFFREY LEE ROMINE; EDWARD H. RUEDIGER; LAWRENCE B. SNYDER; DENIS R. ST. LAURENT; FUKANG YANG; DAVID R. LANGLEY; GAN WANG; LAWRENCE G. HAMANN

(85) Data do Início da Fase Nacional: 11/02/2009

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS INIBIDORES DO VÍRUS DA HEPATITE C E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE".**

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório dos Estados Unidos Número de Série 60/836.996 depositado em 11 de Agosto de 2006.

A presente descrição é geralmente direcionada aos compostos antivirais, e mais especificamente direcionada aos compostos que podem inibir a função da proteína NS5A codificada por vírus da Hepatite C (HCV), composições compreendendo tais compostos, e métodos para inibição da função da proteína NS5A.

HCV é um patógeno humano principal, infeccionando um número estimado de 170 milhões de pessoas mundialmente - aproximadamente cinco vezes o número infectado pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1. Uma fração substancial destes indivíduos infectados por HCV desenvolve grave doença hepática progressiva, incluindo cirrose e carcinoma hepatocelular.

Atualmente, a terapia de HCV mais eficaz emprega uma combinação de alfa-interferon e ribavirina, levando a eficácia sustentada em 40% de pacientes. Resultados clínicos recentes demonstraram que alfa-interferon pegilado é superior ao alfa-interferon não modificado como monoterapia. Entretanto, mesmo com regimes terapêuticos experimentais envolvendo combinações de alfa-interferon pegilado e ribavirina, uma fração substancial de pacientes não tem uma redução sustentada na carga viral. Desse modo, existe uma necesssidade de longa percepção e clara de desenvolver produtos terapêuticos eficazes para tratamento de infecção por HCV.

HCV é um vírus de RNA de filamento positivo. Com base em uma comparação da sequência de aminoácido deduzido e a similaridade extensiva na região não transladada 5', HCV foi classificado como um gênero separado na família Flaviviridae. Todos os membros da família Flaviviridae têm envolvido vírions que contêm um genoma de RNA de filamento positivo codificando todas as proteínas específicas de vírus conhecidas por

meio de translação de uma estrutura de leitura aberta, ininterrupta, única.

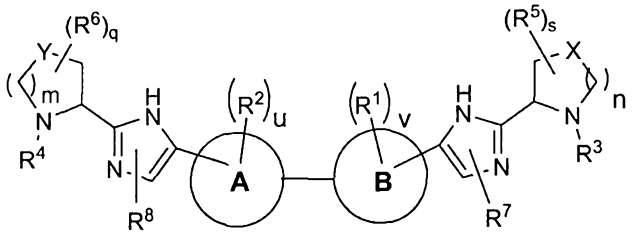
Heterogeneidade considerável é encontrada dentro do nucleotídeo e sequência de aminoácido codificada em todo o genoma de HCV. Pelo menos seis genótipos principais foram caracterizados, e mais do que 50 subtipos foram descritos. Os genótipos principais de HCV diferem-se em sua distribuição mundial, e a significância clínica da heterogeneidade genética de HCV permanece evasiva a despeito de numerosos estudos do possível efeito de genótipos sobre a patogênese e terapia.

O genoma de RNA de HCV de filamento único é aproximadamente 9500 nucleotídeos em comprimento e tem uma estrutura de leitura aberta única (ORF) codificando uma poliproteína grande única de cerca de 3000 aminoácidos. Em células infectadas, esta poliproteína é clivada em múltiplos sítios por proteases celular e viral para produzir as proteínas estruturais e não estruturais (NS). No caso de HCV, a geração de proteínas não estruturais maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, e NS5B) é realizada por duas proteases virais. A primeira protease é acreditada ser uma metaloprotease e cliva na junção de NS2-NS3; a segunda é uma serina protease contida dentro da região de terminal N de NS3 (também referida aqui como NS3 protease) e media todas as clivagens subsequentes a jusantes de NS3, tanto em cis, no sítio de clivagem de NS3-NS4A, quanto em trans, para os sítios de NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B restantes. A proteína NS4A parece servir múltiplas funções, agindo como um cofator para a NS3 protease e possivelmente assistindo na localização de membrana de NS3 e outros componentes de replicase virais. A formação do complexo da proteína NS3 com NS4A parece necessária aos eventos de processamento, realçando a eficiência proteolítica em todos os sítios. A proteína NS3 também exibe atividades de trifosfatase de nucleosídeo e helicase de RNA. NS5B (também referida aqui como HCV polimerase) é uma RNA polimerase dependente de RNA que está envolvida na replicação de HCV.

Compostos úteis para tratar pacientes infectados por HCV são desejados os quais seletivamente inibem replicação viral de HCV. Em particular, compostos que são eficazes para inibir a função da proteína NS5A são

desejados. A proteína NS5A de HCV é descrita, por exemplo, em Tan, S.-L., Katzel, M.G. *Virology* 2001, *284*, 1-12; e em Park, K.-J.; Choi, S.-H, *J. Biological Chemistry* 2003.

Em um primeiro aspecto a presente descrição fornece um composto de Fórmula (I)



(I),

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que

m e n são independentemente 0, 1, ou 2;

q e s são independentemente 0, 1, 2, 3, ou 4;

u e v são independentemente 0, 1, 2, ou 3;

X é selecionado de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^5, e $C(R^5)_2$;

contanto que quando n for 0, X seja selecionado de CH_2, CHR^5, e $C(R^5)_2$;

Y é selecionado de O, S, S(O), SO_2, CH_2, CHR^6, e $C(R^6)_2$;

contanto que quando m for 0, Y seja selecionado de CH_2, CHR^6, e $C(R^6)_2$;

cada R^1 e R^2 é independentemente selecionado de alcóxi, alcoxialquila, alcoxicarbonila, alquila, arilalcoxicarbonila, carbóxi, formila, halo, haloalquila, hidróxi, hidroxialquila, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b)alquila, e (NR^aR^b)carbonila;

R^3 e R^4 são cada qual independentemente selecionado de hidrogênio, R^9-C(O)-, e R^9-C(S)-;

cada R^5 e R^6 é independentemente selecionado de alcóxi, alquila, arila, halo, haloalquila, hidróxi, e $-NR^aR^b$, em que a alquila pode opcionalmente formar um anel de três a seis membros fundido com um átomo de carbono adjacente, em que o anel de três a seis membros é opcionalmente substituído com um ou dois grupos alquila;

R^7 e R^8 são cada qual independentemente selecionado de hidrogênio, alcoxicarbonila, alquila, arilalcoxicarbonila, carbóxi, haloalquila, (NR^aR^b)carbonila, e trialquilsililalcoxialquila; e

cada R^9 é independentemente selecionado de alcóxi, alcoxialquila, alcoxicarbonila, alcoxicarbonilalquila, alquila, alquilcarbonilalquila, arila, arilalquenila, arilalcóxi, arilalquila, ariloxialquila, cicloalquila, (cicloalquil)alquenila, (cicloalquil)alquila, cicloalquiloxialquila, haloalquila, heterociclila, heterociclilalquenila, heterociclilalcóxi, heterociclilalquila, heterocicliloxialquila, hidroxialquila, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d)alquenila, (NR^cR^d)alquila, e (NR^cR^d)carbonila.

Em uma primeira modalidade do primeiro aspecto a presente descrição fornece um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que m e n são cada qual 1.

Em uma segunda modalidade do primeiro aspecto a presente descrição fornece um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que

u e v são cada qual independentemente 0, 1, ou 2; e

cada R^1 e R^2 é independentemente selecionado de alcóxi, alcoxialquila, alquila, arilalcoxicarbonila, carbóxi, formila, halo, haloalquila, hidroxialquila, (NR^aR^b)alquila, e (NR^aR^b)carbonila;

Em uma terceira modalidade do primeiro aspecto a presente descrição fornece um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que

u e v são cada qual independentemente 0 ou 1; e

quando presentes, R^1 e/ou R^2 são halo.

Em uma quarta modalidade do primeiro aspecto a presente descrição fornece um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que

u e v são cada qual independentemente 0 ou 1; e

quando presentes, R^1 e/ou R^2 são halo, em que o halo é flúor.

Em uma quinta modalidade do primeiro aspecto a presente descrição fornece um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que pelo menos um de X e Y é S.

Em uma sexta modalidade do primeiro aspecto a presente descrição fornece um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente

aceitável deste, em que

X e Y são cada qual S.

Em uma sétima modalidade do primeiro aspecto a presente descrição fornece um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que X é selecionado de CHR^5, e $C(R^5)_2$; e Y é selcionado de CH_2, CHR^6, e $C(R^6)_2$.

Em uma oitava modalidade do primeiro aspecto a presente descrição fornece um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R^7 e R^8 são independentemente selecionados de hidrogênio, alcoxicarbonila, alquila, arilalcoxicarbonila, carbóxi, haloalquila, e (NR^aR^b)carbonila.

Em uma nona modalidade do primeiro aspecto a presente descrição fornece um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R^7 e R^8 são cada qual hidrogênio.

Em uma décima modalidade do primeiro aspecto a presente descrição fornece um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que

q e s são independentemente 0, 1, ou 2; e

cada R^5 e R^6 é independentemente selecionado de alquila, arila, halo, e hidróxi, em que a alquila pode opcionalmente formar um anel de três a seis membros fundido com um átomo de carbono adjacente, em que o anel de três a seis membros é opcionalmente substituído com um ou dois grupos alquila;

Em uma décima primeira modalidade do primeiro aspecto a presente descrição fornece um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que

q e s são independentemente 0 ou 1; e

quando presentes, R^5 e/ou R^6 são cada qual halo.

Em uma décima segunda modalidade do primeiro aspecto a presente descrição fornece um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que

q e s são independentemente 0 ou 1; e

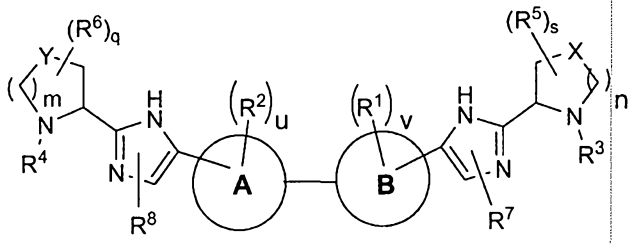
quando presentes, R^5 e/ou R^6 são cada qual halo, em que o halo é flúor.

Em uma décima terceira modalidade do primeiro aspecto a presente descrição fornece um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que pelo menos um de R^3 e R^4 é hidrogênio.

Em uma décima quarta modalidade do primeiro aspecto a presente descrição fornece um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R^3 e R^4 são cada qual R^9-C(O)-.

Em uma décima quinta modalidade do primeiro aspecto a presente descrição fornece um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que cada R^9 é independentemente selecionado de alcóxi, alcoxialquila, alquila, alquilcarbonilalquila, arila, arilalquenila, arilalcóxi, arilalquila, ariloxialquila, cicloalquila, (cicloalquil)alquila, cicloalquiloxialquila, heterociclila, heterociclilalquila, hidroxialquila, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d)alquenila, (NR^cR^d)alquila, e (NR^cR^d)carbonila.

Em um segundo aspecto a presente descrição fornece um composto de Fórmula (II)



(II),

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que

q e s são independentemente 0, 1, ou 2;

u e v são independentemente 0, 1, ou 2;

X é selecionado de S, CH_2, CHR^5, e $C(R^5)_2$;

Y é selecionado de S, CH_2, CHR^6, e $C(R^6)_2$;

cada R^1 e R^2 é independentemente selecionado de alcóxi, alcoxialquila, alquila, arilalcoxicarbonila, carbóxi, formila, halo, haloalquila, hidroxialquila, (NR^aR^b)alquila, e (NR^aR^b)carbonila;

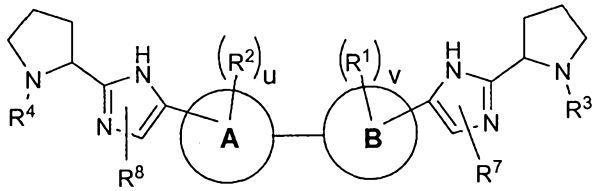
R^3 e R^4 são cada qual independentemente selecionado de hidrogênio, R^9-C(O)-;

cada R^5 e R^6 é independentemente selecionado de alquila, arila, halo, e hidróxi, em que a alquila pode opcionalmente formar um anel de três a seis membros fundido com um átomo de carbono adjacente, em que o anel de três a seis membros é opcionalmente substituído com um ou dois grupos alquila;

R^7 e R^8 são cada qual independentemente selecionado de hidrogênio, alcoxicarbonila, alquila, arilalcoxicarbonila, carbóxi, haloalquila, e (NR^aR^b)carbonila; e

cada R^9 é independentemente selecionado de alcóxi, alcoxialquila, alquila, alquilcarbonilalquila, arila, arilalquenila, arilalcóxi, arilalquila, ariloxialquila, cicloalquila, (cicloalquil)alquila, cicloalquiloxialquila, heterociclila, heterociclilalquila, hidroxialquila, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d)alquenila, (NR^cR^d)alquila, e (NR^cR^d)carbonila.

Em um terceiro aspecto a presente descrição fornece um composto de Fórmula (III)



(III),

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que

q e s são independentemente 0, 1, ou 2;

u e v são independentemente 0, ou 1;

X é selecionado de CH_2, CHR^5, e $C(R^5)_2$;

Y é selecionado de CH_2, CHR^6, e $C(R^6)_2$;

quando presentes, R^1 e/ou R^2 são halo, em que o halo é flúor;

R^3 e R^4 são cada qual R^9-C(O)-;

quando presentes, R^5 e/ou R^6 são halo, em que o halo é flúor; e

cada R^9 é independentemente selecionado de alcóxi, alcoxialquila, alcoxicarbonila, alcoxicarbonilalquila, alquila, alquilcarbonilalquila, arila, arilalquenila, arilalcóxi, arilalquila, ariloxialquila, cicloalquila, (cicloalquil)alquenila, (cicloalquil)alquila, cicloalquiloxialquila, haloalquila, heterocicli-

la, heterociclilalquenila, heterociclilalcóxi, heterociclilalquila, heterocicliloxialquila, hidroxialquila, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alquenila, (NR^cR^d)alquila, e NR-$^cR^d$)carbonila.

Em um quarto aspecto a presente descrição fornece um composto selecionado de

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina);

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-4,4-diflúor-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-4,4-diflúor-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((1R,3R,5R)-3-(5-(4'-(2-((1R,3R,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;

((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-pirimidinil-D-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila;

(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-

furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila; e
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2,2-dimetilpropil)carbamato de metila;
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Em uma primeira modalidade do quinto aspecto o sal farmaceuticamente aceitável é um sal de dicloridrato.

Em um sexto aspecto a presente descrição fornece uma composição compreendendo um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Em uma primeira modalidade do sexto aspecto a composição também compreende um ou dois compostos adicionais tendo atividade anti-HCV. Em uma segunda modalidade pelo menos um dos compostos adicionais é um interferon ou uma ribavirina. Em uma terceira modalidade o interferon é selecionado de interferon alfa 2B, interferon alfa pegilado, interferon de consenso, interferon alfa 2A, e interferon tau linfoblastióide.

Em uma quarta modalidade do sexto aspecto a composição também compreende um ou dois compostos adicionais tendo atividade anti-HCV em que pelo menos um dos compostos adicionais é selecionado de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, um composto que realça o desenvolvimento de uma resposta de célula T auxiliar tipo 1, RNA de interferência, RNA anti-sentido, Imiqimod, ribavirina, um inibidor de inosina 5'-monofosfato desidrogenase, amantadina, e rimantadina.

Em uma quinta modalidade do sexto aspecto a composição também compreende um ou dois compostos adicionais tendo atividade anti-HCV em que pelo menos um dos compostos adicionais é eficaz para inibir a função de um alvo selecionado de HCV metaloprotease, HCV serina protease, HCV polimerase, HCV helicase, proteína NS4B de HCV, entrada de

HCV, reunião de HCV, saída de HCV, proteína NS5A de HCV, e IMPDH para o tratamento de uma infecção por HCV.

Em um sétimo aspecto a presente descrição fornece um método de tratar uma infecção por HCV em um paciente, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Em uma primeira modalidade do sétimo aspecto o método também compreende administrar um ou dois compostos adicionais tendo atividade anti-HCV antes de, após ou simultaneamente com o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. Em uma segunda modalidade pelo menos um dos compostos adicionais é um interferon ou uma ribavirina. Em uma terceira modalidade o interferon é selecionado de interferon alfa 2B, interferon alfa pegilado, interferon de consenso, interferon alfa 2A, e interferon tau linfoblastióide.

Em uma quarta modalidade o método também compreende administrar um ou dois compostos adicionais tendo atividade anti-HCV antes de, após ou simultaneamente com o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que pelo menos um dos compostos adicionais é selecionado de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, um composto que realça o desenvolvimento de uma resposta de célula T auxiliar tipo 1, RNA de interferência, RNA anti-sentido, Imiqimod, ribavirina, um inibidor de inosina 5'-monofosfato desidrogenase, amantadina, e rimantadina.

Em uma quinta modalidade o método também compreende administrar um ou dois compostos adicionais tendo atividade anti-HCV antes de, após ou simultaneamente com o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que pelo menos um dos compostos adicionais é eficaz para inibir a função de um alvo selecionado de HCV metaloprotease, HCV serina protease, HCV polimerase, HCV helicase, proteína NS4B de HCV, entrada de HCV, reunião de HCV, saída de HCV, proteína NS5A de HCV, e IMPDH para o tratamento de uma infecção por HCV.

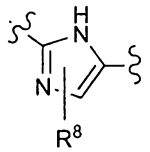
Outras modalidades da presente descrição podem compreender combinações adequadas de duas ou mais das modalidades e/ou aspectos

descritos aqui.

Ainda outras modalidades e aspectos da descrição serão evidentes de acordo com a descrição fornecida abaixo.

Os compostos da presente descrição também existem como tautômeros; portanto a presente descrição também abrange todas as formas tautoméricas.

A descrição da presente invenção inclusa deve ser construída em congruência com as leis e princípios de ligação química. Em alguns casos pode ser necessário remover um átomo de hidrogênio a fim de acomodar um substituinte em qualquer localização fornecida. Por exemplo, na estrutura mostrada abaixo



R^8 pode ser ligado ao átomo de carbono no anel de imidazol ou, alternativamente, R^8 pode ocupar o lugar do átomo de hidrogênio no anel de nitrogênio para formar um imidazol N-substituído.

Deve ser entendido que os compostos abrangidos pela presente descrição são aqueles que são adequadamente estáveis para uso como agente farmacêutico.

É pretendido que a definição de qualquer substituinte ou variável (por exemplo, R^1, R^2, R^5, R^6, etc.) em uma localização particular em uma molécula seja independente de suas definições em outro lugar naquela molécula. Por exemplo, quando u for 2, cada dos dois grupos R^1 poderá ser igual ou diferente.

Todas as patentes, pedidos de patente, e referências da literatura citadas no relatório descritivo são aqui incorporadas por referência em sua totalidade. No caso de inconsistências, a presente descrição, incluindo definições, prevalecerá.

Como utilizados no presente relatório descritivo, os seguintes termos têm os significados indicados:

Como utilizadas aqui, as formas singulares "um", "uma", e "o/a"

incluem referência plural a menos que o contexto claramente dite de outra maneira.

A menos que relatado de outra maneira, todos os grupos arila, cicloalquila, e heterociclila da presente descrição podem ser substituídos como descrito em cada de suas respectivas definições. Por exemplo, a parte arila de um grupo arilalquila pode ser substituída como descrito na definição do termo 'arila'.

O termo "alquenila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo de cadeia linear ou ramificada de dois a seis átomos de carbono contendo pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono.

O termo "alquenilóxi," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquenila ligado à porção molecular origem através de um átomo de oxigênio.

O termo "alqueniloxicarbonila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquenilóxi ligado à porção molecular origem através de um grupo carbonila.

O termo "alcóxi," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquila ligado à porção molecular origem através de um átomo de oxigênio.

O termo "alcoxialquila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquila substituído com um, dois, ou três grupos alcóxi.

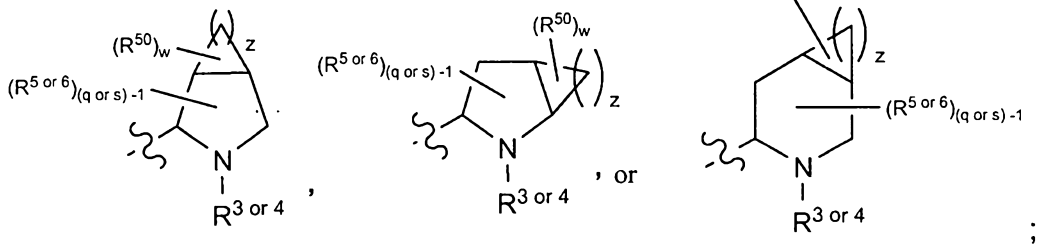
O termo "alcoxialquilcarbonila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alcoxialquila ligado à porção molecular origem através de um grupo carbonila.

O termo "alcoxicarbonila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alcóxi ligado à porção molecular origem através de um grupo carbonila.

O termo "alcoxicarbonilalquila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquila substituído com um, dois, ou três grupos alcoxicarbonila.

O termo "alquila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo derivado de um hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada contendo de um a seis átomos de carbono. Nos compostos da presente descrição, quando m e/ou n for 1 ou 2; X e/ou Y for CHR^5 e/ou CHR^6, respectivamente,

e R^5 e/ou R^6 for alquila, cada alquila poderá opcionalmente formar um anel de três a seis membros fundido com um átomo de carbono adjacente para fornecer uma das estruturas mostradas abaixo:



onde z é 1, 2, 3, ou 4, w é 0, 1, ou 2, e R^{50} é alquila. Quando w for 2, os dois grupos alquila R^{50} poderão ser iguais ou diferentes.

O termo "alquilcarbonila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquila ligado à porção molecular origem através de um grupo carbonila.

O termo "alquilcarbonilalquila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquila substituído com um, dois, ou três grupos alquilcarbonila.

O termo "alquilcarbonilóxi," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquilcarbonila ligado à porção molecular origem através de um átomo de oxigênio.

O termo "alquilsulfanila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquila ligado à porção molecular origem através de um átomo de enxofre.

O termo "alquilsulfonila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquila ligado à porção molecular origem através de um grupo sulfonila.

O termo "arila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo fenila, ou um sistema de anel fundido bicíclico em que um ou ambos os anéis é um grupo fenila. Sistemas de anel fundido bicíclico consistem em um grupo fenila fundido a um anel carbocíclico aromático ou não aromático de quatro a seis membros. Os grupos arila da presente descrição podem ser ligados à porção molecular origem através de qualquer átomo de carbono substituível no grupo. Exemplos representativos de grupos arila incluem, porém não são limitados a, indanila, indenila, naftila, fenila, e tetraidronaftila. Os grupos arila

da presente descrição são opcionalmente substituídos com um, dois, três, quatro, ou cinco substituintes independentemente selecionados de alcóxi, alcoxialquila, alcoxicarbonila, alquila, alquilcarbonila, um segundo grupo arila, arilalcóxi, arilalquila, arilcarbonila, ciano, halo, haloalcóxi, haloalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilcarbonila, hidróxi, hidroxialquila, nitro, $-NR^xR^y$, (NR^xR^y)alquila, oxo, e $-P(O)OR_2$, em que cada R é independentemente selecionado de hidrogênio e alquila; e em que a parte alquila da arilalquila e da heterociclilalquila é não-substituída e em que o segundo grupo arila, a parte arila da arilalquila, a parte arila da arilcarbonila, a heterociclila, e a parte heterociclila da heterociclilalquila e da heterociclilcarbonila são também opcionalmente substituídas com um, dois, ou três substituintes independentemente selecionados de alcóxi, alquila, ciano, halo, haloalcóxi, haloalquila, e nitro.

O termo "arilalquenila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquenila substituído com um, dois, ou três grupos arila.

O termo "arilalcóxi," como utilizado aqui, refere-se a um grupo arila ligado à porção molecular origem através de um grupo alcóxi.

O termo "arilalcoxialquila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquila substituído com um, dois, ou três grupos arilalcóxi.

O termo "arilalcoxialquilcarbonila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo arilalcoxialquila ligado à porção molecular origem através de um grupo carbonila.

O termo "arilalcoxicarbonila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo arilalcóxi ligado à porção molecular origem através de um grupo carbonila.

O termo "arilalquila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquila substituído com um, dois, ou três grupos arila. A parte alquila da arilalquila é também opcionalmente substituída com um ou dois grupos adicionais independentemente selecionados de alcóxi, alquilcarbonilóxi, halo, haloalcóxi, haloalquila, heterociclila, hidróxi, e $-NR^cR^d$, em que a heterociclila é também opcionalmente substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados de alcóxi, alquila, arila não-substituída, arilalcóxi

não-substituído, arilalcoxicarbonila não-substituída, halo, haloalcóxi, haloalquila, hidróxi, e $-NR^xR^y$.

O termo "arilalquilcarbonila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo arilalquila ligado à porção molecular origem através de um grupo carbonila.

O termo "arilcarbonila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo arila ligado à porção molecular origem através de um grupo carbonila.

O termo "arilóxi," como utilizado aqui, refere-se a um grupo arila ligado à porção molecular origem através de um átomo de oxigênio.

O termo "ariloxialquila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquila substituído com um, dois, ou três grupos arilóxi.

O termo "ariloxicarbonila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo arilóxi ligado à porção molecular origem através de um grupo carbonila.

O termo "arilsulfonila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo arila ligado à porção molecular origem através de um grupo sulfonila.

Os termos "Cap" e "cap" como utilizados aqui, referem-se ao grupo que é colocado no átomo de nitrogênio do anel contendo nitrogênio terminal, isto é, os anéis de pirrolidina do composto 1e. Deve ser entendido que "Cap" ou "cap" pode referir-se ao reagente utilizado para fixar o grupo ao anel contendo nitrogênio terminal ou ao fragmento no produto final, isto é, "Cap-51" ou "O fragmento Cap-51 encontrado em LS-19".

O termo "carbonila," como utilizado aqui, refere-se a -C(O)-.

O termo "carbóxi," como utilizado aqui, refere-se a $-CO_2H$.

O termo "ciano," como utilizado aqui, refere-se a -CN.

O termo "cicloalquila," como utilizado aqui, refere-se a um sistema de anel de hidrocarboneto, monocíclico saturado tendo três a sete átomos de carbono e zero heteroátomos. Exemplos representativos de grupos cicloalquila incluem, porém não são limitados a, ciclopropila, ciclopentila, e cicloexila. Os grupos cicloalquila da presente descrição são opcionalmente substituídos com um, dois, três, quatro, ou cinco substituintes independentemente selecionados de alcóxi, alquila, arila, ciano, halo, haloalcóxi, haloal-

quila, heterociclila, hidróxi, hidroxialquila, nitro, e $-NR^xR^y$, em que a arila e a heterociclila são também opcionalmente substituídas com um, dois, ou três substituintes independentemente selecionados de alcóxi, alquila, ciano, halo, haloalcóxi, haloalquila, hidróxi, e nitro.

O termo "(cicloalquil)alquenila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquenila substituído com um, dois, ou três grupos cicloalquila.

O termo "(cicloalquil)alquila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquila substituído com um, dois, ou três grupos cicloalquila. A parte alquila da (cicloalquil)alquila é também opcionalmente substituída com um ou dois grupos independentemente selecionado de hidróxi e $-NR^cR^d$.

O termo "cicloalquilóxi," como utilizado aqui, refere-se a um grupo cicloalquila ligado à porção molecular origem através de um átomo de oxigênio.

O termo "cicloalquiloxialquila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquila substituído com um, dois, ou três grupos cicloalquilóxi.

O termo "cicloalquilsulfonila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo cicloalquila ligado à porção molecular origem através de um grupo sulfonila.

O termo "formila," como utilizado aqui, refere-se a -CHO.

Os termos "halo" e "halogênio," como utilizado aqui, referem-se a F, Cl, Br, ou I.

O termo "haloalcóxi," como utilizado aqui, refere-se a um grupo haloalquila ligado à porção molecular origem através de um átomo de oxigênio.

O termo "haloalcoxicarbonila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo haloalcóxi ligado à porção molecular origem através de um grupo carbonila.

O termo "haloalquila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquila substituído por um, dois, três, ou quatro átomos de halogênio.

O termo "heterociclila," como utilizado aqui, refere-se a um anel de quatro, cinco, seis, ou sete membros contendo um, dois, três, ou quatro heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, e

enxofre. O anel de quatro membros tem zero ligações duplas, o anel de cinco membros tem zero a duas ligações duplas, e os anéis de seis e sete membros têm zero a três ligações duplas. O termo "heterociclila" também inclui grupos bicíclicos em que o anel de heterociclila é fundido a outro grupo heterociclila monocíclico, ou um anel carbocíclico aromático ou não aromático de quatro a seis membros; bem como grupos bicíclicos em ponte tais como 7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ila, 2-azabiciclo[2.2.2]oc-2-tila, e 2-azabiciclo[2.2.2]oc-3-tila. Os grupos heterociclila da presente descrição podem ser ligados à porção molecular origem através de qualquer átomo de carbono ou átomo de nitrogênio no grupo. Exemplos de grupos heterociclila incluem, porém não são limitados a, benzotienila, furila, imidazolila, indolinila, indolila, isotiazolila, isoxazolila, morfolinila, oxazolila, piperazinila, piperidinila, pirazolila, piridinila, pirrolidinila, pirrolopiridinila, pirrolila, tiazolila, tienila, tiomorfolinila, 7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ila, 2-azabiciclo[2.2.2]oc-2-tila, e 2-azabiciclo[2.2.2]oc-3-tila. Os grupos heterociclila da presente descrição são opcionalmente substituídos com um, dois, três, quatro, ou cinco substituintes independentemente selecionados de alcóxi, alcoxialquila, alcoxicarbonila, alquila, alquilcarbonila, arila, arilalquila, arilcarbonila, ciano, halo, haloalcóxi, haloalquila, um segundo grupo heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilcarbonila, hidróxi, hidroxialquila, nitro, $-NR^xR^y$, (NR^xR^y)alquila, e oxo, em que a parte alquila da arilalquila e a heterociclilalquila são não-substituídas e em que a arila, a parte arila da arilalquila, a parte arila da arilcarbonila, o segundo grupo heterociclila, e a parte heterociclila da heterociclilalquila e a heterociclilcarbonila são também opcionalmente substituídas com um, dois, ou três substituintes independentemente selecionados de alcóxi, alquila, ciano, halo, haloalcóxi, haloalquila, e nitro.

O termo "heterociclilalquenila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquenila substituído com um, dois, ou três grupos heterociclila.

O termo "heterociclilalcóxi," como utilizado aqui, refere-se a um grupo heterociclila ligado à porção molecular origem através de um grupo alcóxi.

O termo "heterociclilalcoxicarbonila," como utilizado aqui, refere-

se a um grupo heterociclilalcóxi ligado à porção molecular origem através de um grupo carbonila.

O termo "heterociclilalquila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquila substituído com um, dois, ou três grupos heterociclila. A parte alquila da heterociclilalquila é também opcionalmente substituída com um ou dois grupos adicionais independentemente selecionados de alcóxi, alquilcarbonilóxi, arila, halo, haloalcóxi, haloalquila, hidróxi, e $-NR^cR^d$, em que a arila é também opcionalmente substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados de alcóxi, alquila, arila não-substituída, arilalcóxi não-substituído, arilalcoxicarbonila não-substituída, halo, haloalcóxi, haloalquila, hidróxi, e $-NR^xR^y$.

O termo "heterociclilalquilcarbonila," como utilizado aqui, refere-se a grupo um heterociclilalquila ligado à porção molecular origem através de um grupo carbonila.

O termo "heterociclilcarbonila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo heterociclila ligado à porção molecular origem através de um grupo carbonila.

O termo "heterociclilóxi," como utilizado aqui, refere-se a um grupo heterociclila ligado à porção molecular origem através de um átomo de oxigênio.

O termo "heterocicliloxialquila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquila substituído com um, dois, ou três grupos heterociclilóxi.

O termo "heterocicliloxicarbonila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo heterociclilóxi ligado à porção molecular origem através de um grupo carbonila.

O termo "hidróxi," como utilizado aqui, refere-se a -OH.

O termo "hidroxialquila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquila substituído com um, dois, ou três grupos hidróxi.

O termo "hidroxialquilcarbonila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo hidroxialquila ligado à porção molecular origem através de um grupo carbonila.

O termo "nitro," como utilizado aqui, refere-se a $-NO_2$.

O termo "-NR^aR^b," como utilizado aqui, refere-se a dois grupos, R^a e R^b, que são ligados à porção molecular origem através de um átomo de nitrogênio. R^a e R^b são independentemente selecionados de hidrogênio, alquenila, e alquila.

O termo "(NR^aR^b)alquila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquila substituído com um, dois, ou três grupos -NR^aR^b.

O termo "(NR^aR^b)carbonila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo -NR^aR^b ligado à porção molecular origem através de um grupo carbonila.

O termo "-NR^cR^d," como utilizado aqui, refere-se a dois grupos, R^c e R^d, que são ligados à porção molecular origem através de um átomo de nitrogênio. R^c e R^d são independentemente selecionados de hidrogênio, alqueniloxicarbonila, alcoxialquilcarbonila, alcoxicarbonila, alquila, alquilcarbonila, alquilsulfonila, arila, arilalcoxicarbonila, arilalquila, arilalquilcarbonila, arilcarbonila, ariloxicarbonila, arilsulfonila, cicloalquila, cicloalquilsulfonila, formila, haloalcoxicarbonila, heterociclila, heterociclilalcoxicarbonila, heterociclilalquila, heterociclilalquilcarbonila, heterociclilcarbonila, heterocicliloxicarbonila, hidroxialquilcarbonila, (NR^eR^f)alquila, (NR^eR^f)alquilcarbonila, (NR^eR^f)carbonila, (NR^eR^f)sulfonila, -C(NCN)OR', e -C(NCN)NR^xR^y, em que R' é selecionado de alquila e fenila não-substituída, e em que a parte alquila da arilalquila, a arilalquilcarbonila, a heterociclilalquila, e a heterociclilalquilcarbonila são também opcionalmente substituídas com um grupo -NR^eR^f; e em que a arila, a parte arila da arilalcoxicarbonila, a arilalquila, a arilalquilcarbonila, a arilcarbonila, a ariloxicarbonila, e a arilsulfonila, a heterociclila, e a parte heterociclila da heterociclilalcoxicarbonila, a heterociclilalquila, a heterociclilalquilcarbonila, a heterociclilcarbonila, e a heterocicliloxicarbonila são também opcionalmente substituídas com um, dois, ou três substituintes independentemente selecionados de alcóxi, alquila, ciano, halo, haloalcóxi, haloalquila, e nitro.

O termo "(NR^cR^d)alquenila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquenila substituído com um, dois, ou três grupos -NR^cR^d.

O termo "(NR^cR^d)alquila," como utilizado aqui, refere-se a um

grupo alquila substituído com um, dois, ou três grupos -NR^cR^d. A parte alquila da (NR^cR^d)alquila é também opcionalmente substituída com um ou dois grupos adicionais selecionados de alcóxi, alcoxialquilcarbonila, alcoxicarbonila, alquilsulfanila, arilalcoxialquilcarbonila, carbóxi, heterociclila, heterociclilcarbonila, hidróxi, e (NR^eR^f)carbonila; em que a heterociclila é também opcionalmente substituída com um, dois, três, quatro, ou cinco substituintes independentemente selecionados de alcóxi, alquila, ciano, halo, haloalcóxi, haloalquila, e nitro.

O termo "(NR^cR^d)carbonila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo -NR^cR^d ligado à porção molecular origem através de um grupo carbonila.

O termo "-NR^eR^f," como utilizado aqui, refere-se a dois grupos, R^e e R^f, que são ligados à porção molecular origem através de um átomo de nitrogênio. R^e e R^f são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila, arila não-substituída, arila não-substituídalquila, cicloalquila não-substituída, (ciclolalquil)alquila não-substituída, heterociclila não-substituída, heterociclilalquila não-substituída, (NR^xR^y)alquila, e (NR^xR^y)carbonila.

O termo "(NR^eR^f)alquila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquila substituído com um, dois, ou três grupos -NR^eR^f.

O termo "(NR^eR^f)alquilcarbonila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo (NR^eR^f)alquila ligado à porção molecular origem através de um grupo carbonila.

O termo "(NR^eR^f)carbonila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo -NR^eR^f ligado à porção molecular origem através de um grupo carbonila.

O termo "(NR^eR^f)sulfonila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo -NR^eR^f ligado à porção molecular origem através de um grupo sulfonila.

O termo "-NR^xR^y," como utilizado aqui, refere-se a dois grupos, R^x e R^y, que são ligados à porção molecular origem através de um átomo de nitrogênio. R^x e R^y são independentemente selecionados de hidrogênio, alcoxicarbonila, alquila, alquilcarbonila, arila não-substituída, arilalcoxicarboni-

la não-substituída, arila não-substituídalquila, cicloalquila não-substituída, heterociclila não-substituída, e ($NR^{x'}R^{y'}$)carbonila, em que $R^{x'}$ e $R^{y'}$ são independentemente selecionados de hidrogênio e alquila.

O termo "(NR^xR^y)alquila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquila substituído com um, dois, ou três grupos $-NR^xR^y$.

O termo "oxo," como utilizado aqui, refere-se a =O.

O termo "sulfonila," como utilizado aqui, refere-se a $-SO_2-$.

O termo "trialquilsilila," como utilizado aqui, refere-se a $-SiR_3$, em que R é alquila. Os grupos R podem ser iguais ou diferentes.

O termo "trialquilsililalquila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquila substituído com um, dois, ou três grupos trialquilsilila.

O termo "trialquilsililalcóxi," como utilizado aqui, refere-se a um grupo trialquilsililalquila ligado à porção molecular origem através de um átomo de oxigênio.

O termo "trialquilsililalcoxialquila," como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquila substituído com um, dois, ou três grupos trialquilsililalcóxi.

Centros assimétricos existem nos compostos da presente descrição. Estes centros são designados pelos símbolos "R" ou "S", dependendo da configuração de substituintes em torno do átomo de carbono quiral. Deve ser entendido que a descrição abrange todas as formas isoméricas estereoquímicas, ou misturas destas, que possuem a capacidade de inibir NS5A. Estereoisômeros individuais de compostos podem ser preparados sinteticamente de materiais de partida comercialmente disponíveis que contêm centros quirais ou por preparação de misturas de produtos enantioméricos seguida por separação tal como conversão em uma mistura de diastereômeros seguida por separação ou recristalização, técnicas cromatográficas, ou separação direta de enantiômeros sobre colunas cromatográficas quirais. Compostos de partida de estereoquímica particular são comercialmente disponíveis ou podem ser feitos e resolvidos por técnicas conhecidas na técnica.

Certos compostos da presente descrição podem também existir em formas conformacionais estáveis diferentes que podem ser separáveis.

Assimetria torsional devido à rotação restrita em torno de uma ligação simples assimétrica, por exemplo por causa de impedimento estérico ou cepa de anel, pode permitir separação de diferentes configuradores. A presente descrição inclui cada isômero conformacional destes compostos e misturas destes.

O termo "compostos da presente descrição", e expressões equivalentes, são pretendidos abranger compostos de Fórmula (I), e enantiômeros farmaceuticamente aceitáveis, diastereômeros, e sais destes. Similarmente, referências aos intermediários são pretendidas abranger seus sais onde o contexto desse modo permite.

Os compostos da presente descrição podem existir como sais farmaceuticamente aceitáveis. O termo "sal farmaceuticamente aceitável," como utilizado aqui, representa sais ou formas zwiteriônicas dos compostos da presente descrição que são água ou solúvel em óleo ou dispersível, que incluem-se no escopo do diagnóstico médico seguro, adequados para uso em contato com os tecidos de pacientes sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação comensurada com uma relação benefício/risco razoável, e são eficazes para seu uso pretendido. Os sais podem ser preparados durante o isolamento final e purificação dos compostos ou separadamente por reação de um átomo de nitrogênio adequado com um ácido adequado. Sais de adição de ácido representativos incluem acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato, bissulfato, butirato, canforato, canforsulfonato; digluconato, dibromidrato, dicloridrato, di-iodidrato, glicerofosfato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-hidroxietanossulfonato, lactato, maleato, mesitilenossulfonato, metanossulfonato, naftilenossulfonato, nicotinato, 2-naftalenossulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilproprionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartarato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenossulfonato, e undecanoato. Exemplos de ácidos que podem ser empregados para formar sais de adição farmaceuticamente aceitáveis incluem ácidos inorgânicos tais como clorídrico, bromídrico, sulfúrico,

e fosfórico, e ácidos orgânicos tais como oxálico, maléico, succínico, e cítrico.

Sais de adição básicos podem ser preparados durante o isolamento final e purificação dos compostos por reação de um grupo carbóxi com uma base adequada tal como o hidróxido, carbonato, ou bicarbonato de um cátion de metal ou com amônia ou uma amina primária, secundária, ou terciária orgânica. Os cátions de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, e alumínio, bem como cátions de amina quaternária não-tóxicos tais como amônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicicloexilamina, procaína, dibenzilamina, N,N-dibenzilfenetilamina, e N,N'-dibenziletilenodiamina. Outras aminas orgânicas representativas úteis para a formação de sais de adição de base incluem etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, e piperazina.

Quando for possível que, para uso em terapia, quantidades terapeuticamente eficazes de um composto de Fórmula (I), bem como sais farmaceuticamente aceitáveis deste, possam ser administradas como a química bruta, será possível apresentar o ingrediente ativo como uma composição farmacêutica. Consequentemente, a descrição também fornece composições farmacêuticas, que incluem quantidades terapeuticamente eficazes de compostos de Fórmula (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes, e um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis, diluentes, ou excipientes. O termo "quantidade terapeuticamente eficaz," como utilizado aqui, refere-se à quantidade total de cada componente ativo que é suficiente para mostrar um benefício ao paciente significativo, por exemplo, uma redução em carga viral. Quando aplicado a um ingrediente ativo individual, administrado sozinho, o termo refere-se àquele ingrediente sozinho. Quando aplicado a uma combinação, o termo refere-se às quantidades combinadas dos ingredientes ativos que resultam no efeito terapêutico, quer administrados em combinação, consecutivamente, ou simultaneamente. Os compostos de Fórmula (I) e sais farmaceuticamente aceitáveis destes, são como descritos

acima. Os veículo(s), diluente(s), ou excipiente(s) devem ser aceitáveis no sentido de serem compatíveis com os outros ingredientes da formulação e não deletérios ao recipiente destes. De acordo com outro aspecto da presente descrição é também fornecido um processo para a preparação de uma formulação farmacêutica incluindo misturar um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis, diluentes, ou excipientes. O termo "farmaceuticamente aceitável," como utilizado aqui, refere-se àqueles compostos, materiais, composições, e/ou formas de dosagem que incluem-se no escopo de diagnóstico médico seguro, adequados para uso em contato com os tecidos de pacientes sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação comensurada com uma relação benefício/risco razoável, e são eficazes para seu uso pretendido.

Formulações farmacêuticas podem ser apresentadas em formas de dose unitária contendo uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo por dose unitária. Níveis de dosagem entre cerca de 0,01 e cerca de 250 miligramas por quilograma ("mg/kg") de peso corporal por dia, preferivelmente entre cerca de 0,05 e cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dia dos compostos da presente descrição são típicos em uma monoterapia para a prevenção e tratamento de doença mediada por HCV. Tipicamente, as composições farmacêuticas desta descrição serão administradas de cerca de 1 a cerca de 5 vezes por dia ou alternativamente, como uma infusão contínua. Tal administração pode ser utilizada como uma terapia crônica ou aguda. A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com os materiais veículos para produzir uma forma de dosagem única variará dependendo da condição a ser tratada, da severidade da condição, do tempo de administração, da via de administração, da taxa de excreção do composto empregado, da duração do tratamento, e da idade, gênero, peso, e condição do paciente. Formulações de dosagem unitária preferidas são aquelas contendo uma dose ou subdose diária, como anteriormente relacionado, ou uma fração apropriada destas, de um ingrediente ativo. Tratamento pode ser iniciado com pequenas dosagens substancialmente menores do que a dose

ideal do composto. Por conseguinte, a dosagem é aumentada por pequenos incrementos até o efeito ideal sob as circunstâncias ser alcançado. Em geral, o composto é mais desejavelmente administrado em um nível de concentração que geralmente fornecerá resultados antiviralmente eficazes sem causar quaisquer efeitos colaterais prejudiciais ou deletérios.

Quando as composições desta descrição compreenderem uma combinação de um composto da presente descrição e um ou mais agentes terapêuticos ou profiláticos adicionais, tanto o composto quanto o agente adicional estarão habitualmente presentes em níveis de dosagem entre cerca de 10 a 150%, e mais preferivelmente entre cerca de 10 e 80% de uma dosagem normalmente administrada em um regime de monoterapia.

Formulações farmacêuticas podem ser adaptadas para administração por qualquer via apropriada, por exemplo pela via oral (incluindo bucal ou sublingual), retal, nasal, tópica (incluindo bucal, sublingual, ou transdérmica), vaginal, ou parenteral (incluindo injeções ou infusões subcutâneas, intracutâneas, intramusculares, intra-articulares, intrassinoviais, intraesternais, intratecais, intralesionais, intravenosas, ou intradérmicas). Tais formulações podem ser preparadas por qualquer método conhecido na técnica de farmácia, por exemplo trazendo-se em associação o ingrediente ativo com os veículo(s) ou excipiente(s). Administração oral ou administração por injeção são preferidas.

Formulações farmacêuticas adaptadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades discretas tais como cápsulas ou comprimidos; pós ou grânulos; soluções ou suspensões em líquidos aquosos ou não aquosos; cremes ou espumas comestíveis; ou emulsões líquidas óleo em água ou emulsões água em óleo.

Por exemplo, para administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente de fármaco ativo pode ser combinado com um veículo inerte farmaceuticamente aceitável não-tóxico, oral tal como etanol, glicerol, água, e similares. Pós são preparados por fragmentação do composto em um tamanho fino adequado e mistura com um veículo farmacêutico similarmente fragmentado tal como um carboidrato comestível, como, por

exemplo, amido ou manitol. Agentes flavorizante, conservante, dispersante, e colorante podem também estar presentes.

Cápsulas são feitas por preparação de uma mistura em pó, como descrito acima, e carregamento dos estojos de gelatina formados. Deslizantes e lubrificantes tais como sílica coloidal, talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio, ou polietileno glicol sólido podem ser adicionados à mistura em pó antes da operação de carregamento. Um agente desintegrante ou solubilizante tal como ágar-ágar, carbonato de cálcio, ou carbonato de sódio pode também ser adicionado para melhorar a disponibilidade do medicamento quando a cápsula for ingerida.

Além disso, quando desejado ou necessário, aglutinantes adequados, lubrificantes, agentes desintegrantes, e agentes colorantes podem também ser incorporados na mistura. Aglutinantes adequados incluem amido, gelatina, açúcares naturais tais como glicose ou beta-lactose, adoçantes de milho, gomas naturais e sintéticas tais como acácia, tragacanto ou alginato de sódio, carboximetilcelulose, polietileno glicol, e similares. Lubrificantes utilizados nestas formas de dosagem incluem oleato de sódio, cloreto de sódio, e similares. Desintegrantes incluem, sem limitação, amido, metil celulose, ágar, betonita, goma xantana, e similares. Comprimidos são formulados, por exemplo, por preparação de uma mistura em pó, granulação ou forma de bala, adição de um lubrificante e desintegrante, e prensa em comprimidos. Uma mistura em pó é preparada misturando-se o composto, fragmentado adequado, com um diluente ou base como descrito acima, e opcionalmente, com um aglutinante tal como carboximetilcelulose, um aliginato, gelatina, ou polivinil pirrolidona, uma solução retardante tal como parafina, um acelerador de reabsorção tal como um sal quaternário e/ou um agente de absorção tal como betonita, caulim, ou fosfato dicálcico. A mistura em pó pode ser granulada por umectação com um aglutinante tal como xarope, pasta de amido, mucilagem acádia, ou soluções de materiais celulósicos ou poliméricos e forçando através de uma peneira. Como uma alternativa à granulação, a mistura em pó pode ser realizada através da máquina de comprimido e o resultado é balas imperfeitamente formadas quebradas em

grânulos. Os grânulos podem ser lubrificados para prevenir aderência ao comprimido formando matrizes por meio da adição de ácido esteárico, um sal de estearato, talco, ou óleo mineral. A mistura lubrificada é em seguida prensada em comprimidos. Os compostos da presente descrição podem também ser combinados com um veículo inerte de fluxo livre e prensados em comprimidos diretamente sem passar pelas etapas de granulação ou formação de bola. Um revestimento protetor claro ou opaco consistindo em um revestimento de selagem de goma-laca, um revestimento de açúcar ou material polimérico, e um revestimento de polimento de cera pode ser fornecido. Matérias corantes podem ser adicionadas a estes revestimentos para distinguir diferentes dosagens unitárias.

Fluidos orais tais como solução, xaropes, e elixires podem ser preparados em forma unitária de dosagem de modo que uma dada quantidade contenha uma quantidade predeterminada do composto. Xaropes podem ser preparados por dissolução do composto em uma solução aquosa adequadamente aromatizada, ao mesmo tempo que elixires são preparados através do uso de um veículo não-tóxico. Solubilizantes e emulsificantes tais como álcoois isostearílicos etoxilados e éteres de sorbitol de polioxietileno, conservantes, aditivo de sabor tal como óleo de hortelã-pimenta ou adoçantes naturais, ou sacarina ou outros adoçantes artificiais, e similares podem também ser adicionados.

Onde apropriado, formulações unitárias de dosagem para administração oral podem ser microencapsuladas. A formulação pode também ser preparada para prolongar ou sustentar a liberação como por exemplo por revestimento ou embutimento de material particulado em polímeros, cera, ou similares.

Os compostos de Fórmula (I), e sais farmaceuticamente aceitáveis destes, podem também ser administrados na forma de sistemas de distribuição de lipossoma, tais como pequenas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares, e vesículas multilamelares. Lipossomas podem ser formados de uma variedade de fosfolipídeos, tais como colesterol, estearilamina, ou fosfatidilcolinas.

Os compostos de Fórmula (I) e sais farmaceuticamente aceitáveis destes podem também ser distribuídos pelo uso de anticorpos monoclonais como veículos individuais aos quais as moléculas de composto são acoplados. Os compostos podem também ser acoplados com polímeros solúveis como veículos de fármaco alvejável. Tais polímeros podem incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspartamidafenol, ou polietilenooxidopolilisina substituído com resíduos de palitoíla. Além disso, os compostos podem ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis úteis na obtenção da liberação controlada de um fármaco, por exemplo, ácido polilático, caprolactona de polepsilon, ácido poliidróxi butírico, poliortoésteres, poliacetais, polidiidropiranos, policianoacrilatos, e copolímeros de bloco reticulado ou anfipático de hidrogéis.

Formulações farmacêuticas adaptadas para administração transdérmica podem ser apresentadas como discretos emplastros destinos a permanecer em contato íntimo com a epiderme do recipiente durante um período de tempo prolongado. Por exemplo, o ingrediente ativo pode ser distribuído do emplastro por iontoforese como geralmente descrito em *Pharmaceutical Research* 1986, *3*(6), 318.

Formulações farmacêuticas adaptadas para administração tópica podem ser formulados como unguentos, cremes, suspensões, loções, pós, soluções, pastas, géis, *sprays*, aerossóis, ou óleos.

Formulações farmacêuticas adaptadas para administração retal podem ser apresentadas como supositórios ou como enemas.

Formulações farmacêuticas adaptadas para administração nasal em que o veículo é um sólido incluem um pó habitual tendo um tamanho de partícula por exemplo na faixa de 20 a 500 mícrons que é administrado da maneira em que a inalação é feita, isto é, por inalação rápida através da passagem nasal de um recipiente do pó mantido próximo ao nariz. Formulações adequadas em que o veículo é um líquido, para administração como um *spray* nasal ou gotas nasais, incluem soluções aquosas ou oleosas do ingrediente ativo.

Formulações farmacêuticas adaptadas para administração por

inalação incluem pós de partícula fina ou névoas, que podem ser gerados por meio de vários tipos de insufladores, nebulizadores, ou aerossóis pressurizados de dose medida.

Formulações farmacêuticas adaptadas para administração vaginal podem ser apresentadas como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas, ou formulações em *spray*.

Formulações farmacêuticas adaptadas para administração parenteral incluem soluções de injeção estéreis aquosas e não aquosas que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostatos, e *retentores* que tornam a formulação isotônica com o sangue do recipiente pretendido; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes. As formulações podem ser apresentadas em recipientes de dose única ou múltiplas doses, por exemplo ampolas e frasconetes vedados, e podem ser armazenadas em uma condição secada por congelamento (liofilizada) requerendo apenas a adição do veículo líquido estéril, por exemplo água para injeções, imediatamente antes do uso. Soluções e suspensões de injeção improvisadas podem ser preparadas de pós estéreis, grânulos, e comprimidos.

Deve ser entendido que além dos ingredientes particularmente mencionados acima, as formulações podem incluir outros agentes convencionais na técnica tendo referência ao tipo de formulação em questão, por exemplo aqueles adequados para administração oral podem incluir agentes flavorizantes.

O termo "paciente" inclui tanto humano quanto outros mamíferos.

O termo "tratamento" refere-se a: (i) prevenção de uma doença, distúrbio ou condição de ocorrência em um paciente que pode ser predisposto à doença, distúrbio, e/ou condição porém não foi ainda diagnosticado como tendo-a; (ii) inibição da doença, distúrbio, ou condição, isto é, interrompendo seu desenvolvimento; e (iii) alívio da doença, distúrbio, ou condição, isto é, causando regressão da doença, distúrbio, e/ou condição.

Os compostos da presente descrição podem também ser admi-

nistrados com uma ciclosporina, por exemplo, ciclosporina A. Ciclosporina A foi mostrada ser ativa contra HCV em experiências clínicas (*Hepatology* 2003, *38*, 1282; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004, *313*, 42; *J. Gastroenterol.* 2003, *38*, 567).

A Tabela 1 abaixo lista alguns exemplos ilustrativos de compostos que podem ser administrados com os compostos desta descrição. Os compostos da descrição podem ser administrados com outros compostos de atividade anti-HCV em terapia de combinação, conjuntamente ou separadamente, ou por combinação dos compostos em uma composição.

Tabela 1

Nome Registrado	*Classe Fisiológica*	*Tipo de Inibidor ou Alvo*	*Companhia de Fonte*
NIM811		Inibidor de Ciclofilina	Novartis
Zadaxin		Imunomodulador	Sciclone
Suvus		Azul de metileno	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		Agonista de TLR9	Coley
Batabulin (T67)	Anticâncer	Inibidor de β-tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	Antiviral	anti-sentido	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Phamaceuticals Inc., Nova Iorque, NY

Nome Registrado	*Classe Fisiológica*	*Tipo de Inibidor ou Alvo*	*Companhia de Fonte*
Summetrel	Antiviral	antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	Antiviral	Inibidor de HCV	Achillion / Gilead
Pirazolopirimidina compostos e sais From WO-2005047288 26 May 2005	Antiviral	Inibidores de HCV	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirin	Antiviral	Inibidor de IMP-DH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Merimepodib (VX-497)	Antiviral	Inibidor de IMP-DH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	Antiviral	anticorpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Isreal

Nome Registrado	*Classe Fisiológica*	*Tipo de Inibidor ou Alvo*	*Companhia de Fonte*
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	Antiviral	Inibidor de NS3 serina protease	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly e Co. Inc., Indianapolis, IN
HCV-796	Antiviral	Inibidor de NS5B Replicase	Wyeth / Viropharma
NM-283	Antiviral	Inibidor de NS5B Replicase	Idenix / Novartis
GL-59728	Antiviral	Inibidor de NS5B Replicase	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Antiviral	Inibidor de NS5B Replicase	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	Antiviral	Inibidor de NS5B Replicase	Gilead
PSI 6130	Antiviral	Inibidor de NS5B Replicase	Roche
R1626	Antiviral	Inibidor de NS5B Replicase	Roche
2'C Metila adenosina	Antiviral	Inibidor de NS5B Replicase	Merck
JTK-003	Antiviral	Inibidor de RdRp	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan

Nome Registrado	*Classe Fisiológica*	*Tipo de Inibidor ou Alvo*	*Companhia de Fonte*
Levovirina	Antiviral	ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Ribavirina	Antiviral	ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidina	Antiviral	Pró-fármaco de ribavirina	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazima	Antiviral	ribozima	Ribozima Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	Antiviral	inibidor de serina protease	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
SCH 503034	Antiviral	inibidor de serina protease	Schering Plough
Zadazim	Imunomodulador	Imunomodulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA

Nome Registrado	*Classe Fisiológica*	*Tipo de Inibidor ou Alvo*	*Companhia de Fonte*
Ceplene	Imunomodulador	Imunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CellCept	Imunossupressor	imunossupressor de IgG de HCV	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suíça
Civacir	Imunossupressor	imunossupressor de IgG de HCV	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferon - α	Interferon	IFN-α2b de albumina	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	Interferon	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	Interferon	IFN-ω	Intarcia Therapeutics

Nome Registrado	*Classe Fisiológica*	*Tipo de Inibidor ou Alvo*	*Companhia de Fonte*
IFN-β e EMZ701	Interferon	IFN-β e EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
Rebif	Interferon	IFN-β1a	Serono, Geneva, Suíça
Roferon A	Interferon	IFN-α2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suíça
Íntron A	Interferon	IFN-α2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Íntron A e Zadaxin	Interferon	IFN-α2b/α1-timosina	RegeneRx Biopharmiceuticals Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA

Nome Registrado	*Classe Fisiológica*	*Tipo de Inibidor ou Alvo*	*Companhia de Fonte*
Rebetron	Interferon	IFN-α2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimune	Interferon	INF-γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferon-β	Interferon	Interferon-β-1a	Serono
Multiferon	Interferon	IFN de longa duração	Viragen/Valentis
Wellferon	Interferon	IFN-αn1 linfoblastóide	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
Omniferon	Interferon	IFN-α natural	Viragen Inc., Plantation, FL
Pegasys	Interferon	IFN-α2a Pegilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suíça
Pegasys e Ceplene	Interferon	Imunomodulador de IFN-α2a/ Pegilado	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA

Nome Registrado	*Classe Fisiológica*	*Tipo de Inibidor ou Alvo*	*Companhia de Fonte*
Pegasys e Ribavirina	Interferon	IFN-α2a/ribavirina Pegilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Suíça
PEG-Íntron	Interferon	IFN-α2b Pegilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Íntron / Ribavirina	Interferon	IFN-α2b/ribavirina Pegilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	Proteção hepática	antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	Proteção hepática	inibidor de caspase	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	Antiviral	inibidor de serina protease	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA

Nome Registrado	*Classe Fisiológica*	*Tipo de Inibidor ou Alvo*	*Companhia de Fonte*
GL-59728	Antiviral	Inibidor de NS5B Replicase	Genelabs
ANA-971	Antiviral	Agonista de TLR-7	Anadys

Os compostos da presente descrição podem também ser utilizados como reagentes de laboratório. Compostos podem ser instrumentais no fornecimento de ferramentas de pesquisa para o planejamento de ensaios de replicação viral, validação de sistemas de ensaio animal e estudos de biologia estrutural para também realçar o conhecimento dos mecanismos de doença por HCV. Além disso, os compostos da presente descrição são úteis no estabelecimento ou determinação do sítio de ligação de outros compostos antivirais, por exemplo, por inibição competitiva.

Os compostos desta descrição podem também ser utilizados para tratar ou prevenir contaminação viral de materiais e portanto reduzir o risco de infecção viral da equipe de laboratório ou médica ou pacientes que entram em contato com tais materiais, por exemplo, sangue, tecido, instrumentos cirúrgicos e peças de roupa, instrumentos de laboratório e peças de roupa, e aparatos e materiais de transfusão ou coleta de sangue.

Esta descrição é pretendida abranger compostos tendo fórmula (I) quando preparados por processos sintéticos ou por processos metabólicos incluindo aqueles que ocorrem no corpo humano ou animal (*in vivo*) ou processos que ocorrem *in vitro*.

As abreviações utilizadas no presente pedido, incluindo particularmente nos esquemas ilustrativos e exemplos que seguem, são bem conhecidas por aqueles versados na técnica. Algumas das abreviações utilizadas são como seguem: HATU para hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio; Boc ou BOC para *terc*-butoxicarbonila; NBS para N-bromossuccinimida; tBu ou t-Bu para *terc*-butila; SEM para -(trimetilsilil)etoximetila; DMSO para dimetilsulfóxido; MeOH para metanol; TFA para ácido trifluoroacético; TR para temperatura ambiente

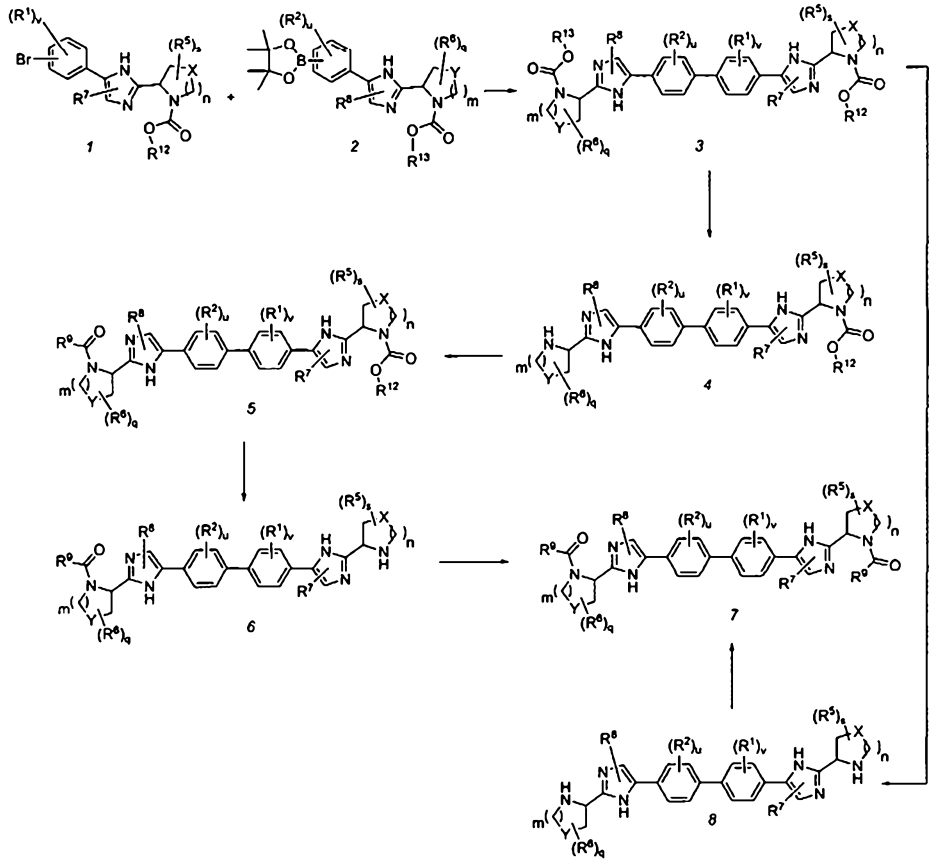
ou tempo de retenção (o contexto ditará); t_R para tempo de retenção; EDCI para cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; DMAP para 4-dimetilaminopiridina; THF para tetra-hidrofurano; DBU para 1,8-diazabiciclo[5.4,0]undec-7-eno; *t*-Bu; DEA para dietilamina; HMDS para hexametildissilazida; DMF para N,N-dimetilformamida; Bzl para benzila; EtOH para etanol; iPrOH ou i-PrOH para isopropanol; Me_2S para dimetilsulfeto; Et_3N ou TEA para trietilamina; Ph para fenila; OAc para acetato; EtOAc para acetato de etila; dppf para 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; iPr_2EtN ou DIPEA para diisopropiletilamina; Cbz para carbobenzilóxi; n-BuLi para n-butillítio; ACN para acetonitrila; h ou h para horas; m ou min para minutos; s para segundos; LiHMDS para hexametildissilazida de lítio; DIBAL para hidreto de alumínio de diisobutila; TBDMSCl para cloreto de *terc*-butildimetilsilila; Me para metila; ca. para cerca de; OAc para acetato; iPr para isopropila; Et para etila; Bn para benzila; e HOAT para 1-hidróxi-7-azabenzotriazol.

Os compostos e processos da presente descrição serão melhor entendidos com relação aos seguintes esquemas sintéticos que ilustram os métodos pelos quais os compostos da presente descrição podem ser preparados. Materiais de partida podem ser obtidos de fontes comerciais ou preparados por métodos da literatura bem estabelecidos conhecidos por aqueles versados na técnica. Será facilmente evidente para alguém versado na técnica que os compostos definidos acima podem ser sintetizados por substituição dos reagentes apropriados e agentes nas sínteses mostradas abaixo. Será também facilmente evidente para alguém versado na técnica que as etapas de proteção e desproteção seletivas, bem como a ordem das etapas por si próprias, podem ser realizadas em ordem variante, dependendo da natureza das variáveis para bem-sucedidamente completar as sínteses abaixo. As variáveis são como definidas acima a menos que de outra maneira observado abaixo.

Esquema 1: Bifenilas Simétricas ou Assimétricas

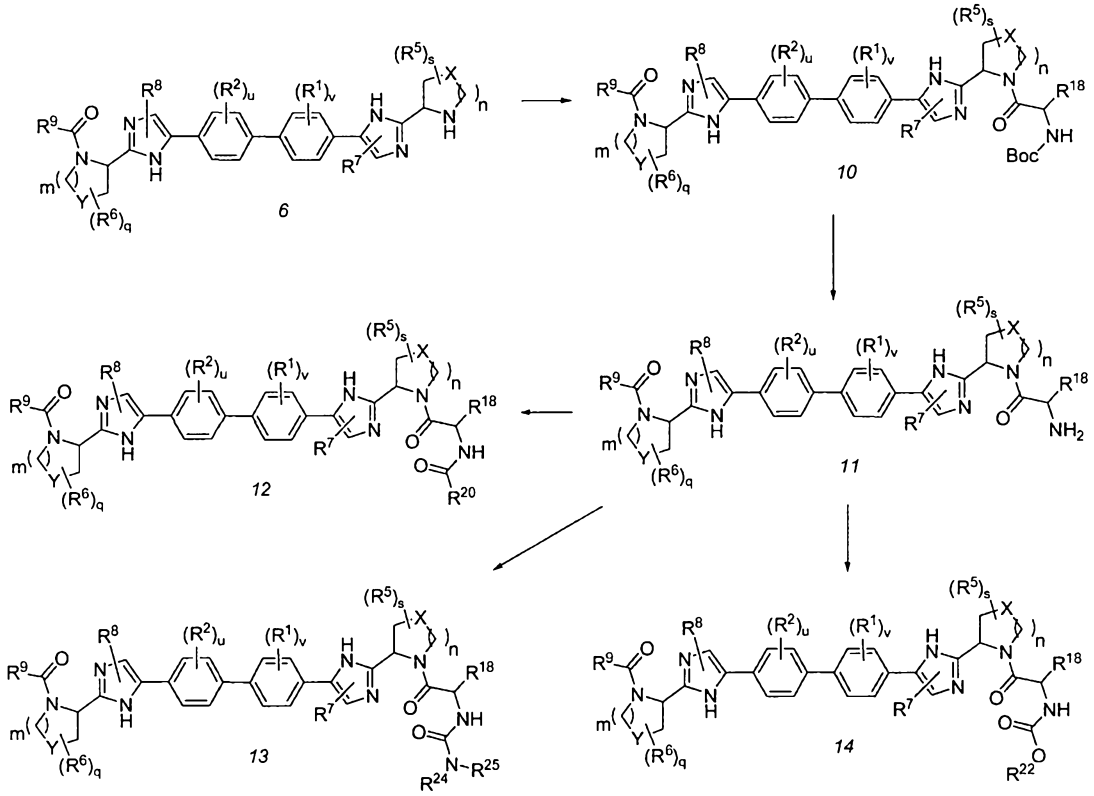
Haleto de arila *1* e éster borônico *2* podem ser acoplados para produzir biarila *3* utilizando condições de acoplamento Suzuki-Miayura padrão (*Angew Chem. Int. Ed. Engl* 2001, 40, 4544). Deve ser observado que o

análogo de ácido borônico de *2* pode ser utilizado no lugar do éster. Monodesproteção da porção de pirrolidina pode ser realizada quando R^{12} e R^{13} forem diferentes. Quando R^{12} = benzila, e R^{13} = t-butila tratamento em condições hidrogenolíticas produz *4*. Por exemplo, catalisador de Pd/C na presença de uma base tal como carbonato de potássio pode ser utilizado. Acilação de *4* pode ser realizada sob condições de acilação padrão. Um reagente de acoplamento tal como HATU em combinação com uma base de amina tal como base de Hunig pode ser utilizado neste ponto. Alternativamente, *4* pode ser reagido com um isocianato ou cloreto de carbamoíla para fornecer compostos de Fórmula *5* onde R^9 é uma amina. Outra desproteção de *5* pode ser realizada por tratamento com ácido forte tal como HCl ou ácido trifluoroacético. Condições padrão análogas àquelas utilizadas para converter *4* em *5* podem ser utilizadas para preparar *7* de *6*. Em outra modalidade onde R^{12} = R^{13} = t-Bu, conversão direta em *8* pode ser realizada por tratamento de *3* com ácido forte tal como HCl ou ácido trifluoroacético. Conversão de *8* em *7* é realizada em modelo análogo aos métodos utilizados para preparar *5* de *4* ou *7* de *6*. Neste caso entretanto, os caps em *7* serão idênticos.



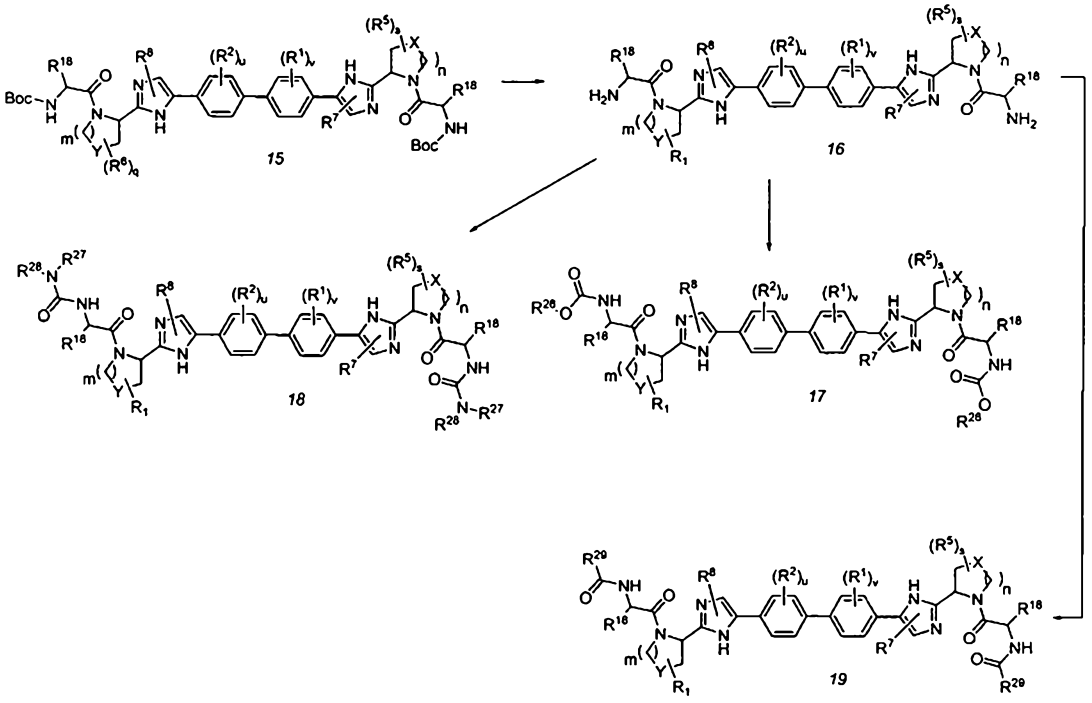
Esquema 2: Bifenilas Assimetricamente Tampadas

Conversão de *6* (do Esquema 1) em *10* pode ser feita utilizando condições de acoplamento de amida padrão tais como HATU com uma base de amina, tal como base de Hunig. Desproteção pode ser realizada com ácido forte tal como HCl ou ácido trifluoroacético fornecendo *11*. Composto *11* pode em seguida ser convertido em *12*, *13*, ou *14* utilizando um cloreto de ácido, um isocianato ou cloreto de carbamoíla, ou um cloroformiato respectivamente.



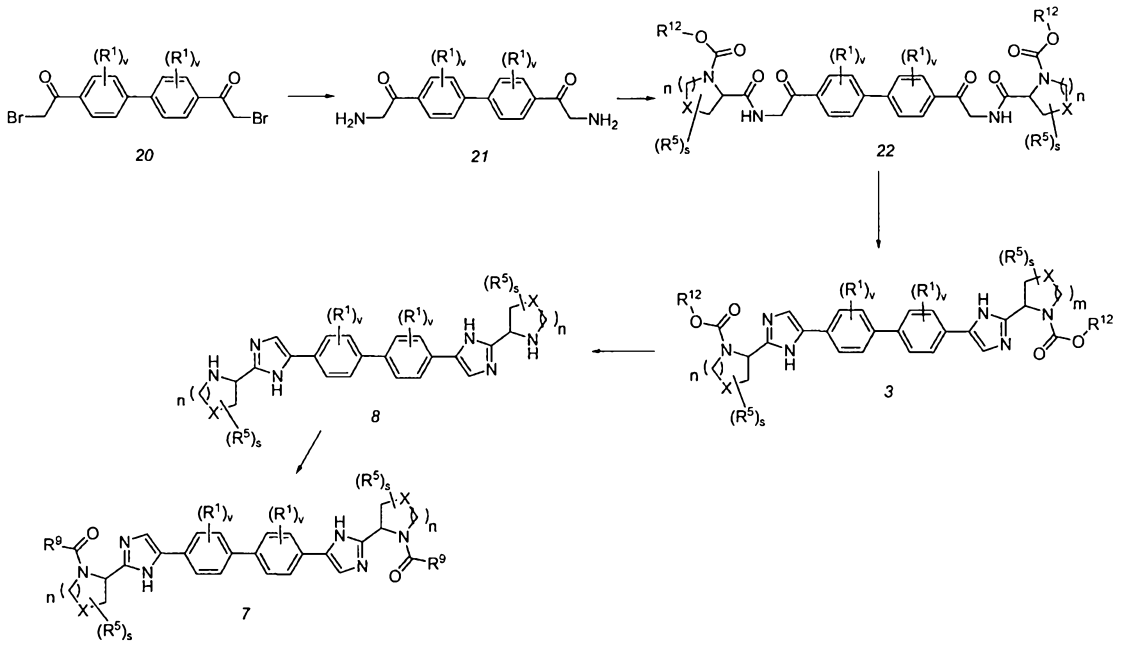
Esquema 3: Bifenilas Elaboradas por Cap Simétricas

Composto *15* (*15* = *7* (Esquema 1) em que cada R^9 é -CH(NHBoc)R^{18}) pode ser convertido em *16* por meio de tratamento com ácido forte tal como HCl ou ácido trifluoroacético. Compostos *17*, *18*, e *19* podem ser preparados de *16* tratando-se *16* com um cloroformiato apropriado, isocianato ou cloreto de carbamoíla, ou um cloreto de ácido respectivamente.



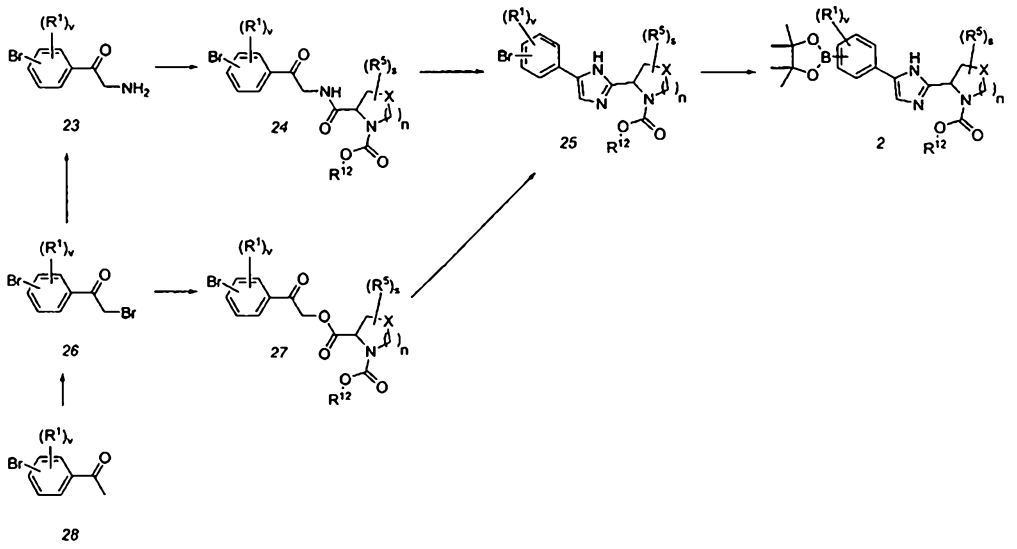
Esquema 4: Bifenilas Simétricas

Análogos de bifenila simétricos (compostos de Fórmula *7* onde ambas as metades da molécula são equivalentes) podem ser sintetizados partindo de bromocetona *20*. Aminação por deslocamento com um nucleófilo tal como azida, ftalimida ou preferivelmente diformilamida de sódio (Yinglin e Hongwen, *Synthesis* 1990, 122) seguida por desproteção fornece *21*. Condensação sob condições de aminação padrão tais como HATU e base de Hunig com um aminoácido apropriadamente protegido fornece *22*. Aquecimento com acetato de amônio sob condições térmicas ou de microondas resulta na formação de *3* que pode ser desprotegido com ácido forte tal como HCl ou ácido trifluoroacético (R^{12} = R^{13} = t-Bu) ou por hidrogenólise com gás hidrogênio e um catalisador de metal de transição tal como Pd/C (R^{12} = R^{13} = benzila). Acilação pode ser realizada com um ácido carboxílico (R^9CO_2H) de uma maneira similar à conversão de *21* em *22*. Formação de ureia pode ser realizada por tratamento com um isocianato apropriado (R^9 = $R^{24}R^{25}N$; R^{25} =H) ou cloreto de carbamoíla (R^9 = $R^{24}R^{25}N$; R^{25} é diferente de hidrogênio).



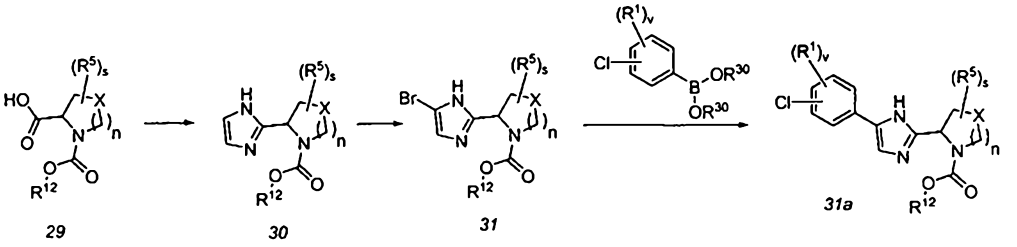
Esquema 5: Materiais de Partida 25 e 2

Esquema 5 descreve a preparação de alguns dos materiais de partida requeridos para as sequências sintéticas representadas nos Esquemas 1-4. O intermediário chave *25* (análogo a *1* no Esquema 1) é preparado de ceto-amida *24* ou ceto-éster *27* por meio de aquecimento com acetato de amônio sob condições térmicas ou de microondas. Ceto-amida *24* pode ser preparada de *23* por meio de condensação com um aminoácido cíclico ou acíclico apropriado sob condições de formação de amida padrão. Brometo *26* pode dar origem a *23* por tratamento com um nucleófilo tal como azida, ftalimida ou diformilamida de sódio (*Synthesis* 1990, 122) seguido por desproteção. Brometo *26* pode também ser convertido em *27* por reação com um aminoácido N-protegido cíclico ou acíclico apropriado na presença de base tal como carbonato de potássio ou bicarbonato de sódio. Bromination de *28* com uma fonte de íon bromônio tal como bromo, NBS, ou CBr_4 resulta na formação de *26*. Brometo *25* pode ser convertido em éster borônico *2* por meio de tratamento com bis-pinacalotodiboro sob catálise de paládio de acordo com o método descrito em *Journal of Organic Chemistry* 1995, *60*, 7508, ou variações deste.



Esquema 6: Material de Partida 31a

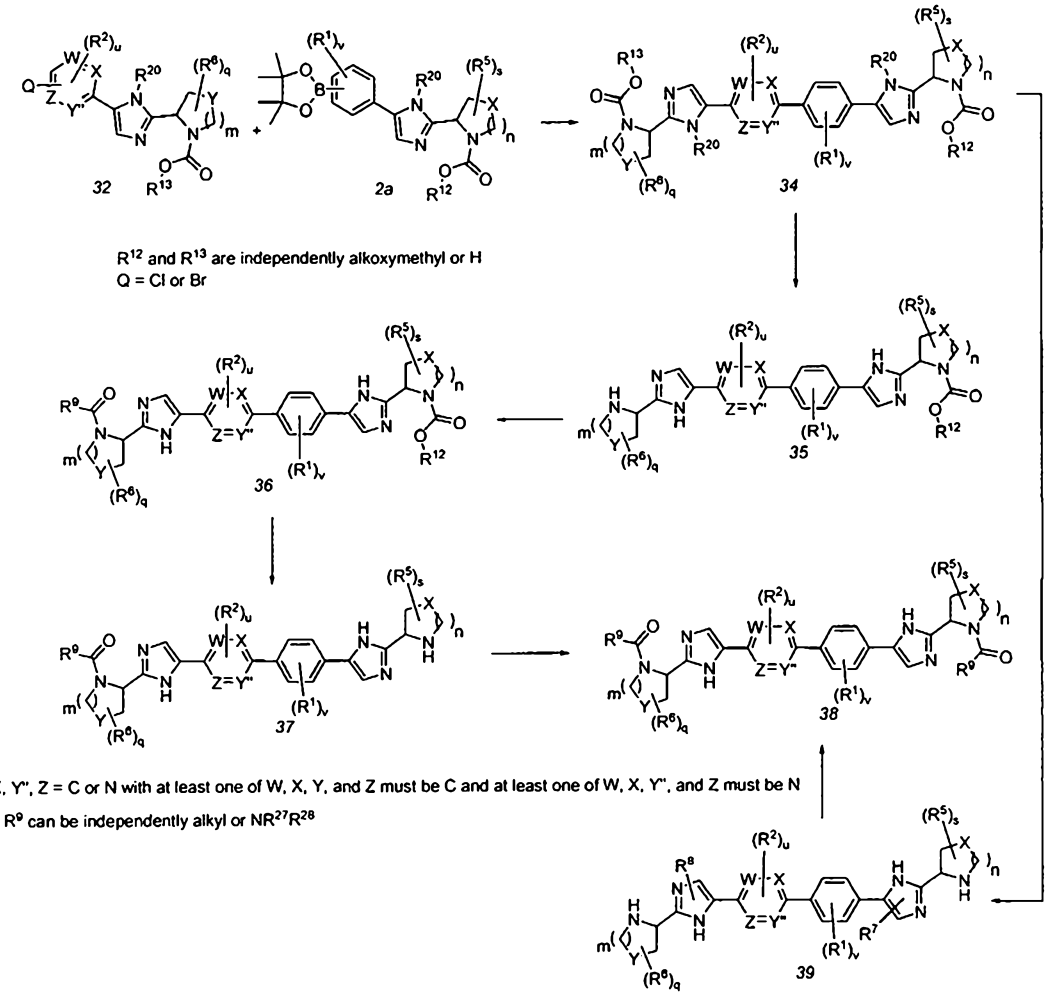
Em outra modalidade, materiais de partida tais como *31a* (análogo a *25* no Esquema 5 e *1* no Esquema 1) podem ser preparados por reação de derivados de bromoimidazol *31* sob condições de acoplamento tipo Suzuki com uma variedade de ácidos borônicos de arila substituídos por cloro que podem ser preparados por metodologias padrão (veja, por exemplo, *Organic Letters* 2006, *8*, 305 e referências citadas aqui) ou adquiridos de fornecedores comerciais. Bromoimidazol *31* pode ser obtido por bromination de imidazol *30* com uma fonte de íon bromônio tal como bromo, CBr_4, ou N-bromossuccinimida. Imidazol *30* pode ser preparado de aminoácidos N-protegidos que são apropriadamente substituídos por reação com glioxal em uma solução metanólica de hidróxido de amônio.



Esquema 7: Heteroarilas

Em ainda outra modalidade da atual descrição, haleto de arila *32* pode ser acoplado sob condições catalisadas por paládio Suzuki-Miyaura para formar o derivado de heteroarila *34*. Composto *34* pode ser elaborado em *35* por tratamento em condições hidrogenolíticas com hidrogênio e um catalisador de metal de transição tal como paládio sobre carbono (R^{13} = benzila). Aci-

lação de *35* pode ser realizada com um cloreto de ácido apropriado (R^9COCl) na presença de uma base tal como trietilamina, com um ácido carboxílico apropriadamente substituído (R^9CO_2H) na presença de um reagente de acoplamento padrão tal como HATU, ou com um isocianato ($R^{27}NCO$ em que R^9 = $R^{27}R^{28}N$-; R^{28} =H) ou cloreto de carbamoíla ($R^{27}R^{28}NCOCl$ em que R^9 = $R^{27}R^{28}N$-). Composto *37* pode ser preparado de 36 (R^{12} = t-Bu) por meio de tratamento com ácido forte tal como HCl ou ácido trifluoroacético. Acilação da amina resultante em *37* para fornecer *38* pode ser realizada como na transformação de *35* em *36*. Em casos onde R^{12} = R^{13}, *34* pode ser diretamente transformado em *39* por tratamento com ácido forte tal como HCl ou ácido trifluoroacético (R^{12} = R^{13} = t-Bu) ou empregando-se condições hidrogenolíticas com hidrogênio e um catalisador de metal de transição tal como paládio sobre carbono (R^{12} = R^{13} = benzila). Acilação de *39* pode ser realizada em modelo análogo àquele descrito para a transformação de *35* a *36*.



Legenda da figura:

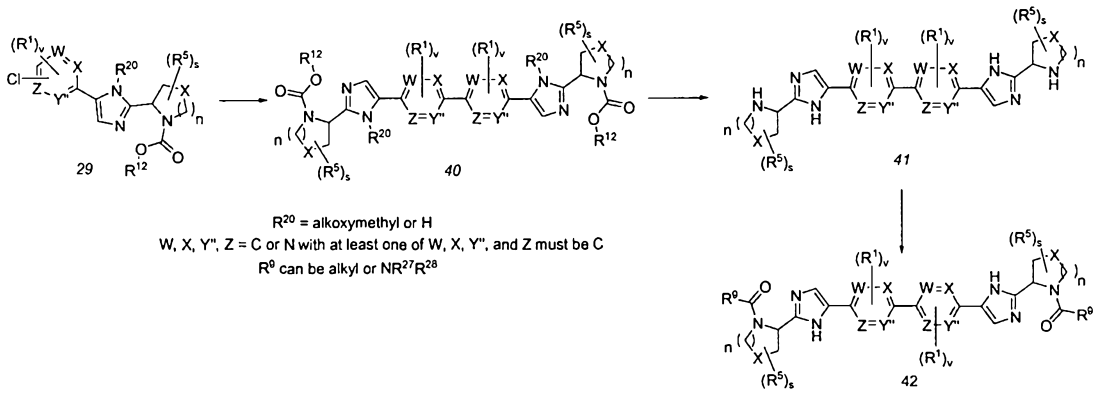
R^{12} e R^{13} são independentemente alcoximetila ou H;

W, X, Y", Z = C ou N com pelo menos um de W, X, Y, e Z deve ser C e pelo menos um de W, X, Y", e Z deve ser N;

Cada R^9 pode ser independentemente alquila ou $NR^{27}R^{28}$.

Esquema 8

Cloreto de heteroarila *29* pode ser convertido em análogo simétrico *40* por meio de tratamento com uma fonte de paládio tal como diclorobis(benzonitril)paládio na presença de tetracis(dimetilamino)etileno em temperatura elevada. Remoção do éter de SEM e carbamatos Boc encontrados em *40* pode ser realizada em uma etapa por tratamento com um ácido forte tal como HCl ou ácido trifluoroacético fornecendo *41*. Conversão em *42* pode ser realizada em modelo similar às condições utilizadas para converter *38* em *39* no Esquema 7.



Legenda da figura:

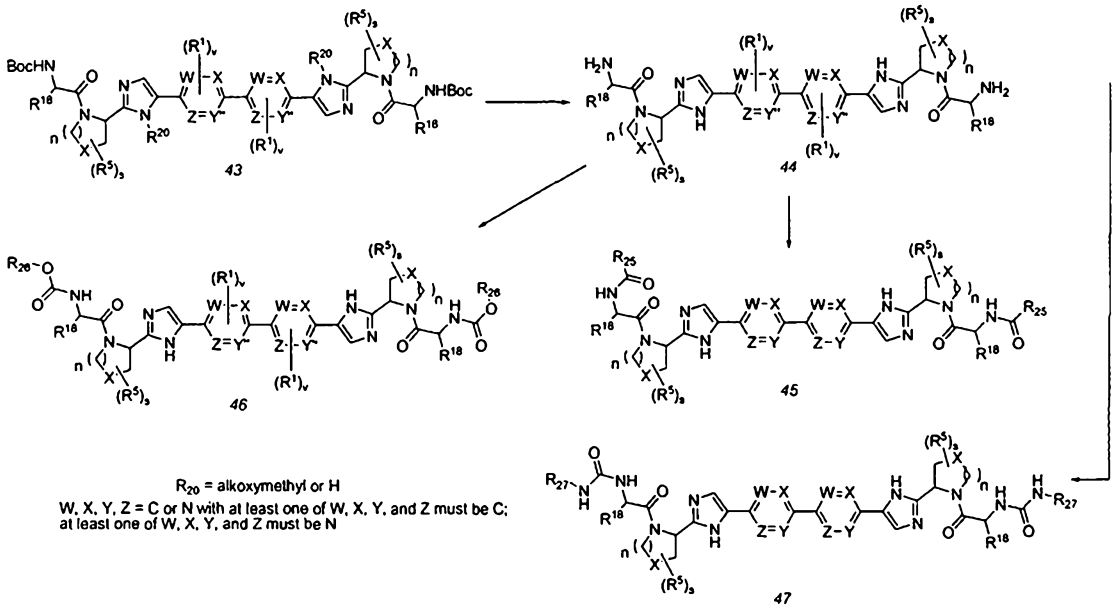
R^{20} = alcoximetila ou H;

W, X, Y", Z = C ou N com pelo menos um de W, X, Y", e Z deve ser C;

R^9 pode ser alquila ou $NR^{27}R^{28}$.

Esquema 9: Heteroarilas Substituídas por Cap Simétricas

Composto *43* (análogo a *42* em que R_{23} = -CH(NHBoc)R_{24}) pode ser elaborado em *45*, *46*, e *47* por meio de metodologias similares àquelas descritas no Esquema 3. Em casos onde R_{20} = alcoximetila (isto é; SEM), a remoção pode ser realizada simultaneamente com remoção do carbamato Boc (cf; *43* para *44*) utilizando ácido forte tal como HCl ou ácido trifluoroacético.



Legenda da figura:

R_{20} = alcoximetila ou H;

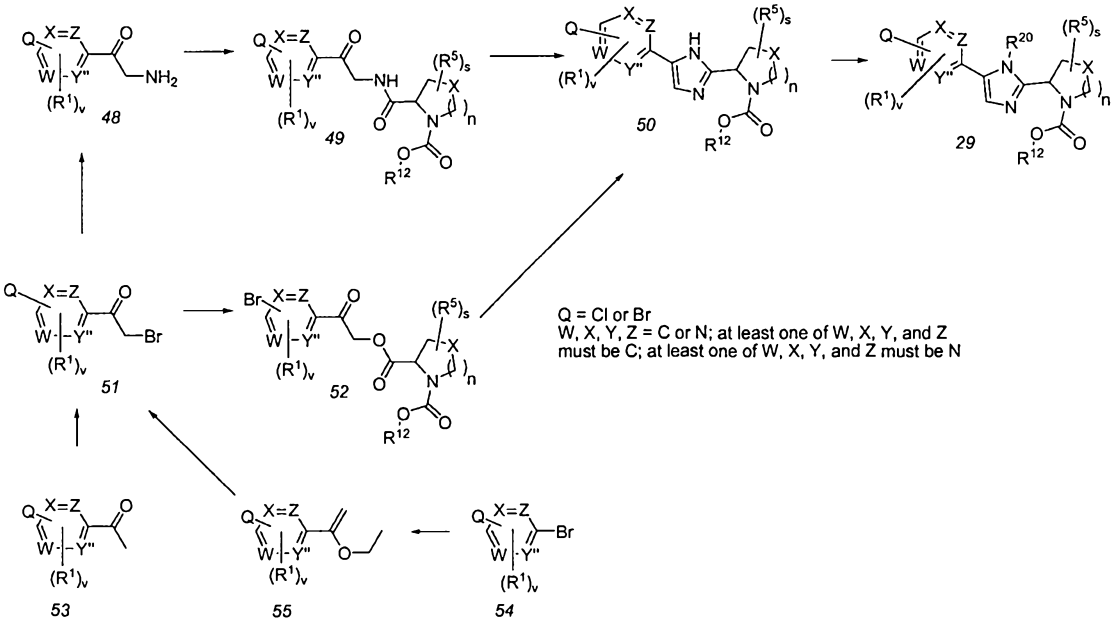
W, X, Y, Z = C ou N com pelo menos um de W, X, Y, e Z deve ser C;

pelo menos um de W, X, Y, e Z deve ser N.

Esquema 10: Material de Partida 29

Brometos de heteroarila *54* podem ser reagidos com um estanano de vinila tal como tributil(1-etoxivinil)estanho na presença de uma fonte de paládio tal como diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II) para fornecer *55* que pode ser subsequentemente transformado em bromocetona *51* por meio de tratamento com uma fonte de íon bromônio tal como N-bromossuccinimida, CBr_4, ou bromo. Alternativamente, brometos de heteroarila ceto-substituídos *53* podem ser diretamente convertidos em *51* por meio de tratamento com uma fonte de íon bromônio tal como bromo, CBr_4, ou N-bromossuccinimida. Brometo *51* pode ser convertido em aminocetona *48* por meio de adição de azida de sódio, ftalimida de potássio ou diformilamida de sódio (*Synthesis* 1990 122) seguida por desproteção. Aminocetona *48* pode em seguida ser acoplada com um aminoácido apropriadamente substituído sob condições de formação de amida padrão (isto é; um reagente de acoplamento tal como HATU na presença de uma base suave tal como base de Hunig) para fornecer *49*. Composto *49* pode em seguida ser também transformado em imidazol *50* por meio de reação com acetato de amônio sob condições térmicas

ou de microondas. Alternativamente, *51* pode ser diretamente reagido com um aminoácido apropriadamente substituído na presença de uma base tal como bicarbonato de sódio ou carbonato de potássio fornecendo *52* que pode sucessivamente ser reagido com acetato de amônio sob condições térmicas ou de microondas para fornecer *50*. Imidazol *50* pode ser protegido com um grupo alcoxilmetila por tratamento com o haleto de alcoximetila apropriado tal como cloreto de 2-(trimetilasilil)etoximetila após primeiro ser desprotonado com uma base forte tal como hidreto de sódio.



Legenda da figura:

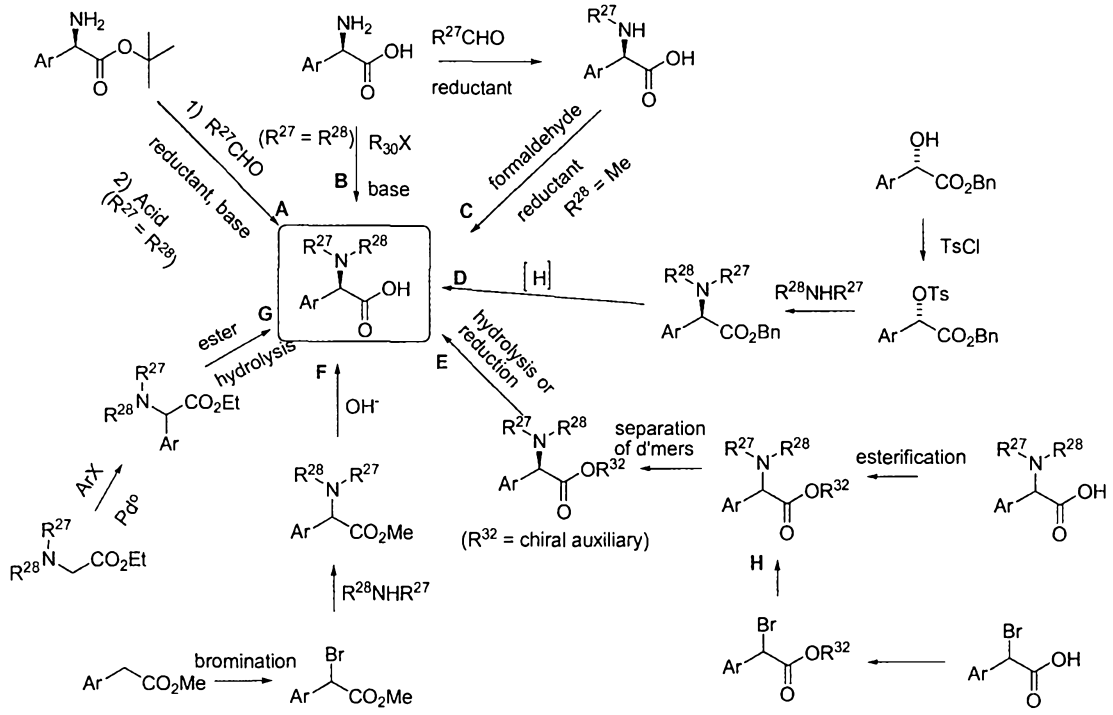
W, X, Y, Z = C ou N; pelo menos um de W, X, Y, e Z deve ser C; pelo menos um de W, X, Y, e Z deve ser N.

Esquema 11: Derivados *de Fenilglicina Substituídos*

Derivados de fenilglicina substituídos podem ser preparados por vários métodos mostrados abaixo. Éster t-butílico de fenilglicina pode ser redutivamente alquilado (série de reação A) com um aldeído apropriado e um redutor tal como cianoboroidreto de sódio em meio acídico. Hidrólise do éster t-butílico pode ser realizada com ácido forte tal como HCl ou ácido trifluoroacético. Alternativamente, fenilglicina pode ser alquilada com um haleto de alquila tal como iodeto de etila e uma base tal como bicarbonato de sódio ou carbonato de potássio (série de reação B). Série de reação C ilustra al-

quilação redutiva de fenilglicina como na série de reação A seguida por uma segunda alquilação redutiva com um aldeído alternativo tal como formaldeído na presença de um agente de redução e ácido. Série de reação D ilustra a síntese de fenilglicinas substituídas por meio dos análogos de ácido mandélico correspondentes. Conversão do álcool secundário em um grupo de saída competente pode ser realizada com cloreto de p-toluenossulfonila. Deslocamento do grupo tosilato com uma amina apropriada seguido por remoção redutiva do éster benzílico pode fornecer derivados de fenilglicina substituídos. Na série de reação E um derivado de fenilglicina substituído racêmico é resolvido por esterificação com um auxiliar quiral enantiomericamente puro tal como porém não limitado a (+)-1-feniletanol, (-)-1-feniletanol, uma oxazolidinona de Evan, ou pantolactona enantiomericamente pura. Separação dos diastereômeros é realizada por meio de cromatografia (sílica-gel, HPLC, cristalização, etc) seguida por remoção do auxiliar quiral fornecendo derivados de fenilglicina enantiomericamente puros. Série de reação H ilustra uma sequência sintética que intercepta com a série de reação e em que o auxiliar quiral anteriormente mencionado é instalado antes da adição de amina. Alternativamente, um éster de um ácido arilacético pode ser brominado com uma fonte de íon bromônio tal como bromo, N-bromossuccinimida, ou CBr_4. O brometo benzílico resultante pode ser deslocado com uma variedade de aminas mono- ou dissubstituídas na presença de uma base de amina terciária tal como trietilamina ou base de Hunig. Hidrólise do éster metílico por meio de tratamento com hidróxido de lítio em temperatura baixa ou 6 N de HCl em temperatura elevada fornece os derivados de fenilglicina substituídos. Outro método é mostrado na série de reação G. Análogos de glicina podem ser derivatizados com uma variedade de haletos de arila na presença de uma fonte de paládio (0) tal como bis(tributilfosfina) de paládio e base tal como fosfato de potássio. O éster resultante pode em seguida ser hidrolisado por tratamento com base ou ácido. Deve ser entendido que outros métodos bem conhecidos para preparar derivados de fenilglicina existem na técnica e podem ser emendados para fornecer os compostos desejados nesta descrição. Deve também ser enten-

dido que os derivados de fenilglicina finais podem ser purificados em pureza enantiomérica maior do que 98%ee por meio de HPLC preparativa.



Legenda da figura:

Redutor;

2) ácido;

Formaldeído;

Hidrólise ou redução;

Éster;

Auxiliar quiral;

Bromination;

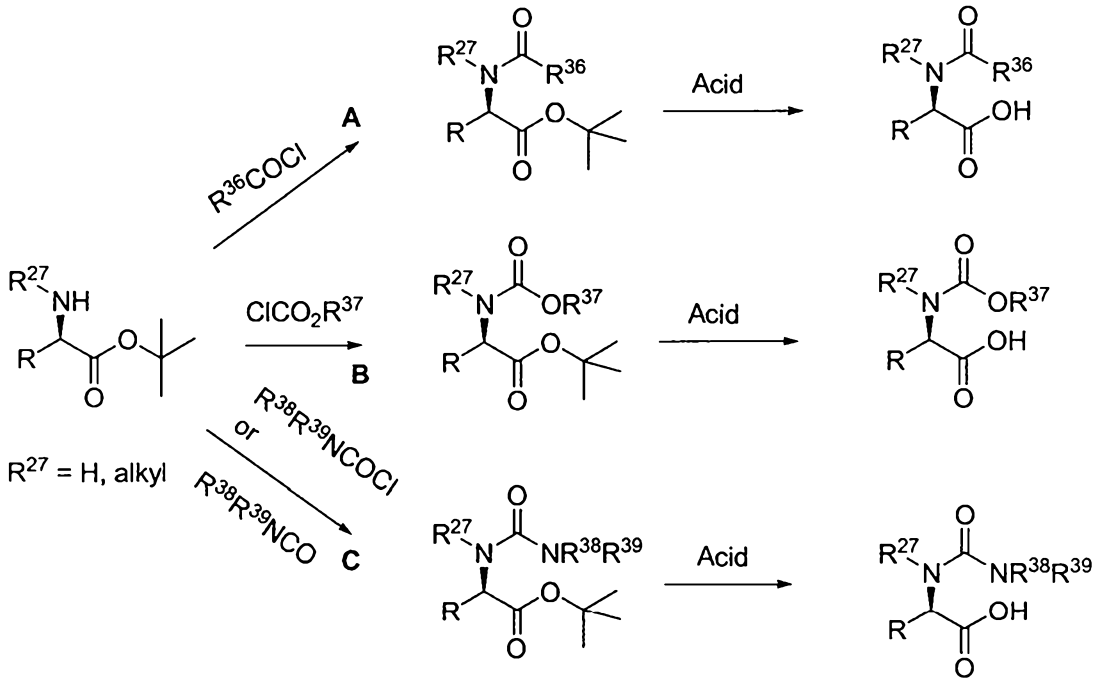
Separação de d'meros;

Esterificação.

Esquema 12: Derivados *de Aminoácido Acilados*

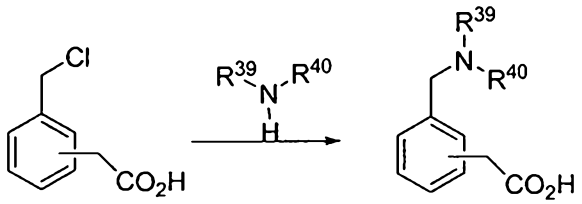
Em outra modalidade da presente descrição, derivados de fenilglicina acilados podem ser preparados como ilustrado abaixo. Derivados de fenilglicina em que o ácido carboxílico é protegido como um éster facilmente removido, podem ser acilados com um cloreto de ácido na presença de uma base tal como trietilamina para fornecer as amidas correspondentes (série

de reação A). Série de reação B ilustra a acilação do derivado de fenilglicina de partida com um cloroformiato apropriado ao mesmo tempo que a série de reação C mostra a reação com um cloreto de carbamoíla ou isocianato apropriado. Cada dos três intermediários mostrados nas séries de reação A - C pode ser desprotegido por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica (isto é; tratamento do éster t-butílico com base forte tal como HCl ou ácido trifluoroacético).



Esquema 13

Ácidos fenilacéticos substituídos por amino podem ser preparados por tratamento de um ácido clorometilfenilacético com um excesso de uma amina.



Condições de Análise de Composto

Avaliação de pureza e análise de massa de resolução baixa foram conduzidas em um sistema Shimadzu LC acoplado com sistema Waters Micromass ZQ MS. Deve ser observado que os tempos de retenção podem variar ligeiramente entre máquinas. As condições de LC empregadas na de-

terminação do tempo de retenção (TR) foram:

Condição 1

Coluna = Fenomenex-Luna 3,0 X 50 mm S10

%B inicial = 0

%B final = 100

Tempo de gradiente = 2 min

Tempo de interrupção = 3 min

Taxa de Fluxo = 4 mL/min

Comprimento de onda = 220 nm

Solvente A = TFA a 0,1% em 10% de metanol/90% de H_2O

Solvente B = TFA a 0,1% em 90% de metanol/10% de H_2O

Condição 2

Coluna = Fenomenex-Luna 4,6 X 50 mm S10

%B inicial = 0

%B final = 100

Tempo de gradiente = 2 min

Tempo de interrupção = 3 min

Taxa de Fluxo = 5 mL/min

Comprimento de onda = 220 nm

Solvente A = TFA a 0,1% em 10% de metanol/90% de H_2O

Solvente B = TFA a 0,1% em 90% de metanol/10% de H_2O

Condição 3

Coluna = HPLC XTERRA C18 3,0 x 50 mm S7

%B inicial = 0

%B final = 100

Tempo de gradiente = 3 min

Tempo de interrupção = 4 min

Taxa de Fluxo = 4 mL/min

Comprimento de onda = 220 nm

Solvente A = TFA a 0,1% em 10% de metanol/90% de H_2O

Solvente B = TFA a 0,1% em 90% de metanol/10% de H_2O

Condição M1

Coluna: Luna 4,6 X 50 mm S10

%B inicial = 0

%B final = 100

Tempo de gradiente = 3 min

Tempo de interrupção = 4 min

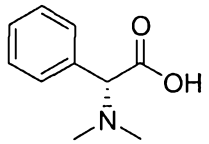
Taxa de Fluxo = 4 mL/min

Solvente A: = 95% de H_20: 5% de CH_3CN, 10 mm de acetato de amônio

Solvente B: = 5% de H_2O : 95% de CH_3CN; 10 mm de acetato de amônio

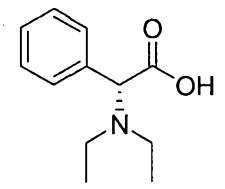
Síntese de caps comuns

Cap-1



Uma suspensão de Pd/C a 10% (2,0 g) em metanol (10 mL) foi adicionada a uma mistura de (R)-2-fenilglicina (10 g, 66,2 mmols), formaldeído (33 mL de 37% em peso em água), 1 N de HCl (30 mL) e metanol (30 mL), e exposta a H_2 (4,21 kg/cm^2) durante 3 horas. A mistura reacional foi filtrada através de terra diatomácea (Celite®), e o filtrado foi concentrado em vácuo. O material bruto resultante foi recristalizado de isopropanol para fornecer o sal de HCl de *Cap*-1 como uma agulha branca (4,0 g). Rotação ótica: -117.1° [c = 9,95 mg/mL em H_2O; λ = 589 nm]. 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 7,43 - 7,34 (m, 5H), 4,14 (s, 1H), 2,43 (s, 6H); LC (Cond. 1): TR = 0,25; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{14}NO_2$ 180,10; encontrado 180,17; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{14}NO_2$ 180,1025; encontrado 180,1017.

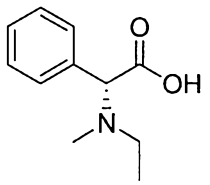
Cap-2



$NaBH_3CN$ (6,22 g, 94 mmols) foi adicionado em porções durante alguns minutos a uma mistura resfriada (gelo/água) de (R)-2-Fenilglicina (6,02 g, 39,8 mmols) e MeOH (100 mL), e agitada durante 5 min. Acetaldeí-

do (10 mL) foi adicionado gota a gota durante 10 min e a agitação foi continuada na mesma temperatura resfriada durante 45 min e em temperatura ambiente durante ~6,5 h. A mistura reacional foi resfriada novamente com banho de água gelada, tratada com água (3 mL) e em seguida saciada com uma adição de gota a gota de HCl concentrado durante ~ 45 min até o pH da mistura ser ~ 1,5 - 2,0. O banho de resfriamento foi removido e a agitação foi continuada ao mesmo tempo que adicionando HCl concentrado a fim de manter o pH da mistura em torno de 1,5-2,0. A mistura reacional foi agitada durante a noite, filtrada para remover a suspensão branca, e o filtrado foi concentrado em vácuo. O material bruto foi recristalizado de etanol para fornecer o sal de HCl de *Cap*-2 como um sólido branco brilhante em duas colheitas (colheita-1: 4,16 g; colheita-2: 2,19 g). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 10,44 (1,00, br s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 5,30 (s, 1H), 3,15 (br m, 2H), 2,98 (br m, 2H), 1,20 (app br s, 6H). Colheita-1: $[\alpha]^{25}$ -102,21° (c = 0,357, H_2O); colheita-2: $[\alpha]^{25}$ -99,7° (c = 0,357, H_2O). LC (Cond. 1): TR = 0,43 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{18}NO_2$: 208,13; encontrado 208,26

Cap-3

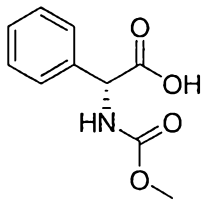


Acetaldeído (5,0 mL, 89,1 mmols) e uma suspensão de Pd/C a 10% (720 mg) em metanol/H_2O (4mL/1 mL) foram sequencialmente adicionados a uma mistura resfriada (~ 15°C) de (R)-2-fenilglicina (3,096 g, 20,48 mmols), 1 N de HCl (30 mL) e metanol (40 mL). O banho de resfriamento foi removido e a mistura reacional foi agitada sob um balão de H_2 durante 17 horas. Um acetaldeído adicional (10 mL, 178,2 mmols) foi adicionado e a agitação continuada sob atmosfera de H_2 durante 24 horas [Observe: o fornecimento de H_2 foi reabastecido quando necessário em toda a reação]. A mistura reacional foi filtrada através de terra diatomácea (Celite®), e o filtrado foi concentrado em vácuo. O material bruto resultante foi recristalizado de isopropanol para fornecer o sal de HCl de ácido (R)-2-(etilamino)-2-

fenilacético como um sólido branco brilhante (2,846 g). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 14,15 (br s, 1H), 9,55 (br s, 2H), 7,55 - 7,48 (m, 5H), 2,88 (br m, 1H), 2,73 (br m, 1H), 1,20 (app t, *J* = 7,2, 3H). LC (Cond. 1): TR = 0,39 min; índice de homogeneidade >95 %; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{14}NO_2$: 180,10; encontrado 180,18.

Uma suspensão de Pd/C a 10% (536 mg) em metanol/H_2O (3 mL/1 mL) foi adicionada a uma mistura de ácido (R)-2-(etilamino)-2-fenilacético/HCl (1,492 g, 6,918 mmols), formaldeído (20 mL de 37% em peso em água), 1 N de HCl (20 mL) e metanol (23 mL). A mistura reacional foi agitada sob um balão de H_2 durante ~72 horas, onde o fornecimento de H_2 foi reabastecido quando necessário. A mistura reacional foi filtrada através de terra diatomácea (Celite®) e o filtrado foi concentrado em vácuo. O material bruto resultante foi recristalizado de isopropanol (50 mL) para fornecer o sal de HCl de *Cap*-3 como um sólido branco (985 mg). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 10,48 (br s, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 3,08 (app br s, 2H), 2,65 (br s, 3H), 1,24 (br m, 3H). LC (Cond. 1): TR = 0,39 min; índice de homogeneidade >95 %; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{16}NO_2$: 194,12; encontrado 194,18; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{16}NO_2$: 194,1180; encontrado 194,1181.

Cap-4

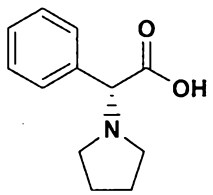


$ClCO_2Me$ (3,2 mL, 41,4 mmols) foi adicionado gota a gota a uma semi-solução de THF resfriada (gelo/água) (410 mL) de 2-amino-2-fenilacetato de (R)-*terc*-butila/HCl (9,877 g, 40,52 mmols) e diisopropiletilamina (14,2 mL, 81,52 mmols) durante 6 min, e agitada em temperatura similar durante 5,5 horas. O componente volátil foi removido em vácuo, e o resíduo foi dividido entre água (100 mL) e acetato de etila (200 mL). A camada orgânica foi lavada com 1 N de HCl (25 mL) e solução de $NaHCO_3$ saturada (30 mL), secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. O óleo incolor

resultante foi triturado de hexanos, filtrado e lavado com hexanos (100 mL) para fornecer 2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacetato de (R)-*terc*-butila como um sólido branco (7,7 g). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,98 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 5H), 5,09 (d, *J* = 8, 1H), 3,56 (s, 3H), 1,33 (s, 9H). LC (Cond. 1): TR = 1,53 min; índice de homogeneidade de ~90 %; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+Na]^+$ $C_{14}H_{19}NNaO_4$: 288,12; encontrado 288,15.

TFA (16 mL) foi adicionado gota a gota a uma solução de CH_2Cl_2 (160 mL) resfriada (gelo/água) do produto acima durante 7 minutos, e o banho de resfriamento foi removido e a mistura reacional foi agitada durante 20 horas. Uma vez que a desproteção não foi ainda concluída, um adicional de TFA (1,0 mL) foi adicionado e a agitação continuada durante mais 2 horas. O componente volátil foi removido em vácuo, e o resíduo de óleo resultante foi tratado com éter dietílico (15 mL) e hexanos (12 mL) para fornecer um precipitado. O precipitado foi filtrado e lavado com éter dietílico/hexanos (relação de ~1:3; 30 mL) e secado em vácuo para fornecer *Cap*-4 como um sólido branco macio (5,57 g). Rotação ótica: -176,9° [c = 3,7 mg/mL em H_2O; λ = 589 nm]. 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,84 (br s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 5H), 5,14 (d, *J* = 8,3, 1H), 3,55 (s, 3H). LC (Cond. 1): TR = 1,01 min; índice de homogeneidade >95 %; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{12}NO_4$ 210,08; encontrado 210,17; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{12}NO_4$ 210,0766; encontrado 210,0756.

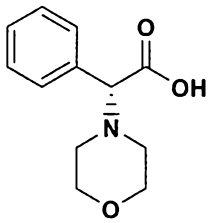
Cap-5



Uma mistura de (R)-2-fenilglicina (1,0 g, 6,62 mmols), 1,4-dibromobutano (1,57 g, 7,27 mmols) e Na_2CO_3 (2,10 g, 19,8 mmols) em etanol (40 mL) foi aquecida a 100 °C durante 21 horas. A mistura reacional foi resfriada para a temperatura ambiente e filtrada, e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi dissolvido em etanol e acidificado com 1 N de HCl

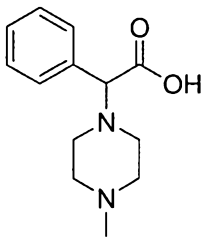
para pH 3-4, e o componente volátil foi removido em vácuo. O material bruto resultante foi purificado por uma HPLC de fase reversa (água/metanol/TFA) para fornecer o sal de TFA de *Cap*-5 como uma espuma branca semi-viscosa (1,0 g). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz) δ 10,68 (br s, 1H), 7,51 (m, 5H), 5,23 (s, 1H), 3,34 (app br s, 2H), 3,05 (app br s, 2H), 1,95 (app br s, 4H); TR = 0,30 min (Cond. 1); índice de homogeneidade >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_2$: 206,12; encontrado 206,25.

Cap-6



O sal de TFA de *Cap*-6 foi sintetizado de (R)-2-fenilglicina e 1-bromo-2-(2-bromoetóxi)etano utilizando-se o método de preparação de *Cap*-5. 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz) δ 12,20 (br s, 1H), 7,50 (m, 5H), 4,92 (s, 1H), 3,78 (app br s, 4H), 3,08 (app br s, 2H), 2,81 (app br s, 2H); TR = 0,32 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_3$: 222,11; encontrado 222,20; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_3$: 222,1130; encontrado 222,1121.

Cap-7



Cap-7a: enantiomer-1
Cap-7b: enantiomer-2

Legenda da figura:

Enantiômero.

Uma solução de CH_2Cl_2 (200 mL) de cloreto de p-toluenossulfonila (8,65 g, 45,4 mmols) foi adicionada gota a gota a uma solução de CH_2Cl_2 (200 mL) resfriada (-5 °C) de 2-hidróxi-2-fenilacetato de (S)-benzila (10,0 g, 41,3 mmols), trietilamina (5,75 mL, 41,3 mmols) e 4-dimetilaminopiridina (0,504 g, 4,13 mmols), ao mesmo tempo que mantendo

a temperatura entre -5 °C e 0 °C. A reação foi agitada a 0 °C durante 9 horas, e em seguida armazenada em um congelador (-25 °C) durante 14 horas. Ela foi deixada descongelar para a temperatura ambiente e lavada com água (200 mL), 1 N de HCl (100 mL) e salmoura (100 mL), secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo para fornecer 2-fenil-2-(tosilóxi)acetato de benzila como um óleo viscoso que se solidificou em repouso (16,5 g). A integridade quiral do produto não foi checada e aquele produto foi utilizado para a próxima etapa sem outra purificação. 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz) δ 7,78 (d, J = 8,6, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 10H), 7,20 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,16 (d, J = 12,5, 1H), 5,10 (d, J = 12,5, 1H), 2,39 (s, 3H). TR = 3,00 (Cond. 3); índice de homogeneidade >90%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{22}H_{20}NaO_5S$: 419,09; encontrado 419,04.

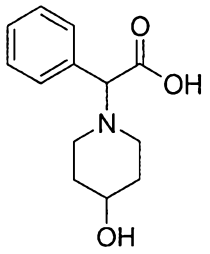
Uma solução de THF (75 mL) de 2-fenil-2-(tosilóxi)acetato de benzila (6,0 g, 15,1 mmols), 1-metilpiperazina (3,36 mL, 30,3 mmols) e N,N-diisopropiletilamina (13,2 mL, 75,8 mmols) foi aquecida a 65 °C durante 7 horas. A reação foi deixada resfriar para a temperatura ambiente e o componente volátil foi removido em vácuo. O resíduo foi dividido entre etilacetato e água, e a camada orgânica foi lavada com água e salmoura, secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. O material bruto resultante foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel, acetato de etila) para fornecer 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilacetato de benzila como um óleo viscoso marrom alaranjado (4,56 g). Análise de HPLC quiral (Chiralcel OD-H) indicou que a amostra é uma mistura de enantiômeros em uma relação de 38,2 para 58,7. A separação dos enantiômeros foi realizada como segue: o produto foi dissolvido em 120 mL de etanol/heptano (1:1) e injetado (5 mL/injeção) sobre coluna de HPLC quiral (Chiracel OJ, 5 cm ID x 50 cm L, 20 μm) eluindo com 85:15 de Heptano/etanol em 75 mL/min, e monitorado em 220 nm. Enantiômero-1 (1,474 g) e enantiômero-2 (2,2149 g) foram recuperados como óleo viscoso. 1H RMN ($CDCl_3$, δ = 7,26, 500 MHz) 7,44 - 7,40 (m, 2H), 7,33 - 7,24 (m, 6H), 7,21-7,16 (m, 2H), 5,13 (d, J = 12,5, 1H), 5,08 (d, J = 12,5, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,65 - 2,38 (app br s, 8H), 2,25 (s, 3H). TR = 2,10 (Cond. 3); índice de homogeneidade >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$

$C_{20}H_{25}N_2O_2$: 325,19; encontrado 325,20.

Uma solução de metanol (10 mL) de enantiômero de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilacetato de benzila (1,0 g, 3,1 mmols) foi adicionada a uma suspensão de Pd/C a 10% (120 mg) em metanol (5,0 mL). A mistura reacional foi exposta a um balão de hidrogênio, sob uma monitorização cuidadosa, durante <50 min. Imediatamente após a conclusão da reação, o catalisador foi filtrado através de terra diatomácea (Celite®) e o filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer *Cap - 7,* contaminado com ácido fenilacético como uma espuma castanha (867,6 mg; a massa é acima da produção teórica). O produto foi utilizado para a próxima etapa sem outra purificação. 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz) δ 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,24 (m, 3H), 3,92 (s, 1H), 2,63 - 2,48 (app. bs, 2H), 2,48 - 2,32 (m, 6H), 2,19 (s, 3H); TR = 0,31 (Cond. 2); índice de homogeneidade >90%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{19}N_2O_2$: 235,14; encontrado 235,15; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{19}N_2O_2$: 235,1447; encontrado 235,1440.

A síntese de *Cap*-8 e *Cap*-9 foi conduzida de acordo com a síntese de *Cap*-7 utilizando-se aminas apropriadas para a etapa de deslocamento de SN_2 (isto é, 4-hidroxipiperidina para *Cap*-8 e (S)-3-fluoropirrolidina para *Cap*-9) e condições modificadas para a separação dos intermediários estereoisoméricos respectivos, como descrito abaixo.

Cap-8



8a: enantiomer-1
8b: enantiomer-2

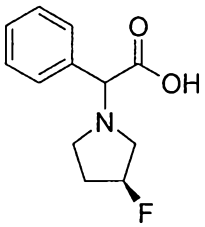
Legenda da figura:

Enantiômero.

A separação enantiomérica do acetato de 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-fenila de benzila intermediário foi realizada empregando-se as seguintes condições: o composto (500 mg) foi dissolvido em etanol/heptano (5 mL/45 mL). A solução resultante foi injetada (5 mL/injeção) sobre uma coluna de

HPLC quiral (Chiracel OJ, 2 cm ID x 25 cm L, 10 μm) eluindo com 80:20 de heptano/etanol em 10 mL/min, monitorado em 220 nm, para fornecer 186,3 mg de enantiômero-1 e 209,1 mg de enantiômero-2 como óleos viscosos amarelo-claro. Este éster benzílico foi hidrogenolisado de acordo com a preparação de *Cap*-7 para fornecer *Cap*-8: 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz) 7,40 (d, *J* = 7, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 3H), 3,78 (s 1H), 3,46 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,42 (m, 2H). TR = 0,28 (Cond. 2); índice de homogeneidade >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_3$: 236,13; encontrado 236,07; HRMS: Calcd. for $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_3$: 236,1287; encontrado 236,1283.

Cap-9



9a: diastereomer-1
9b: diastereomer-2

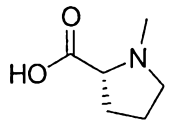
Legenda da figura:

Enantiômero.

A separação diastereomérica do 2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-fenilacetato de benzila intermediário foi realizada empregando-se as seguintes condições: o éster (220 mg) foi separado sobre uma coluna de HPLC quiral (Chiracel OJ-H, 0,46 cm ID x 25 cm L, 5 μm) eluindo com 95% de CO_2 / 5% de metanol com TFA a 0,1%, em pressão de 1 MPa (10 bar), Taxa de Fluxo de 70 mL/min, e uma temperatura de 35 °C. O eluído de HPLC para os respectivos estereoisômeros foi concentrado, e o resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (20 mL) e lavado com um meio aquoso (10 mL de água + 1 mL de solução de $NaHCO_3$ saturada). A fase orgânica foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo para fornecer 92,5 mg da fração-1 e 59,6 mg da fração-2. Estes ésteres benzílicos foram hidrogenolisados de acordo com a preparação de *Cap*-7 para preparar Caps 9a e 9b. *Cap*-9a (diastereômero-1; a amostra é um sal de TFA como um resultado de purificação sobre uma HPLC de fase reversa utilizando o solvente H_2O/metanol/TFA): 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5, 400 MHz) 7,55 - 7,48 (m, 5H), 5,38 (d de m, *J* = 53,7,

1H), 5,09 (br s, 1H), 3,84 - 2,82 (br m, 4H), 2,31 - 2,09 (m, 2H). TR = 0,42 (Cond. 1); índice de homogeneidade >95%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{15}FNO_2$: 224,11; encontrado 224,14; *Cap*-9b (diastereômero-2): 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5, 400 MHz) 7,43 - 7,21 (m, 5H), 5,19 (d de m, *J* = 55,9, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,95 - 2,43 (m, 4H), 2,19-1,78 (m, 2H). TR = 0,44 (Cond. 1); LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{15}FNO_2$: 224,11; encontrado 224,14.

Cap-10



À solução de D-prolina (2,0 g, 17 mmols) e formaldeído (2,0 mL de 37% em peso em H_2O) em metanol (15 mL) foi adicionada uma suspensão de Pd/C a 10% (500 mg) em metanol (5 mL). A mistura foi agitada sob um balão de hidrogênio durante 23 horas. A mistura reacional foi filtrada através de terra diatomácea (Celite®) e concentrada em vácuo para fornecer *Cap*-10 como um sólido esbranquiçado (2,15 g). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz) 3,42 (m, 1H), 3,37 (dd, *J* = 9,4, 6,1, 1H), 2,85 - 2,78 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,21 - 2,13 (m, 1H), 1,93 - 1,84 (m, 2H), 1,75 - 1,66 (m, 1H). TR = 0,28 (Cond. 2); índice de homogeneidade >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_6H_{12}NO_2$: 130,09; encontrado 129,96.

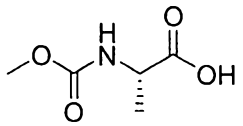
Cap-11



Uma mistura de ácido (2S,4R)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (0,50 g, 3,8 mmols), formaldeído (0,5 mL de 37% em peso em H_2O), 12 N de HCl (0,25 mL) e Pd/C a 10% (50 mg) em metanol (20 mL) foi agitada sob um balão de hidrogênio durante 19 horas. A mistura reacional foi filtrada através de terra diatomácea (Celite®) e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi recristalizado de isopropanol para fornecer o sal de HCl de *Cap*-11 como um sólido branco (337,7 mg). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz)

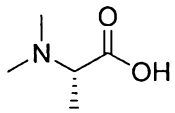
5,39 (d m, *J* = 53,7, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,90 (ddd, *J* = 31,5, 13,5, 4,5, 1H), 3,33 (dd, *J* = 25,6, 13,4, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 2,39 - 2,26 (m, 1H). TR = 0,28 (Cond. 2); índice de homogeneidade >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_6H_{11}FNO_2$: 148,08; encontrado 148,06.

Cap-12



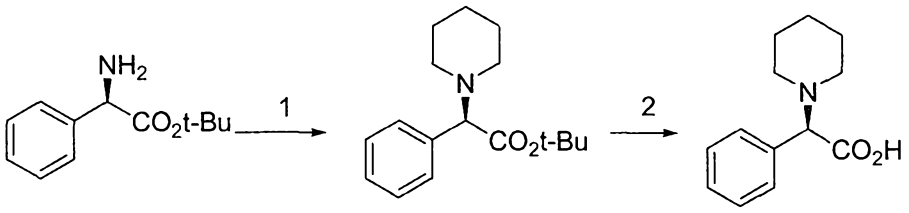
L-Alanina (2,0 g, 22,5 mmols) foi dissolvida em solução de carbonato de sódio aquosa a 10% (50 mL), e uma solução de THF (50 mL) de cloroformiato de metila (4,0 mL) foi adicionada a ela. A mistura reacional foi agitada sob condições ambientes durante 4,5 horas e concentrada em vácuo. O sólido branco resultante foi dissolvido em água e acidificado com 1 N de HCl para um pH de ~ 2-3. As soluções resultantes foram extraídas com acetato de etila (3 x 100 mL), e a fase orgânica combinada foi secada (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada em vácuo para fornecer um óleo incolor (2,58 g). 500 mg deste material foram purificados por uma HPLC de fase reversa (H_2O/metanol/TFA) para fornecer 150 mg de Cap-12 como um óleo incolor . 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz) 7,44 (d, *J* = 7,3, 0,8H), 7,10 (br s, 0,2H), 3,97 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 7,3, 3H).

Cap-13



Uma mistura de L-alanina (2,5 g, 28 mmols), formaldeído (8,4 g, 37 % em peso), 1 N de HCl (30 mL) e Pd/C a 10% (500 mg) em metanol (30 mL) foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (3,51 kg/cm^2) durante 5 horas. A mistura reacional foi filtrada através de terra diatomácea (Celite®) e o filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer o sal de HCl de *Cap*-13 como um óleo que se solidificou em repouso sob vácuo (4,4 g; a massa é acima da produção teórica). O produto foi utilizado sem outra purificação. 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5, 500 MHz) δ 12,1 (br s, 1H), 4,06 (q, *J* = 7,4, 1H), 2,76 (s, 6H), 1,46 (d, *J* = 7,3, 3H).

Cap-14



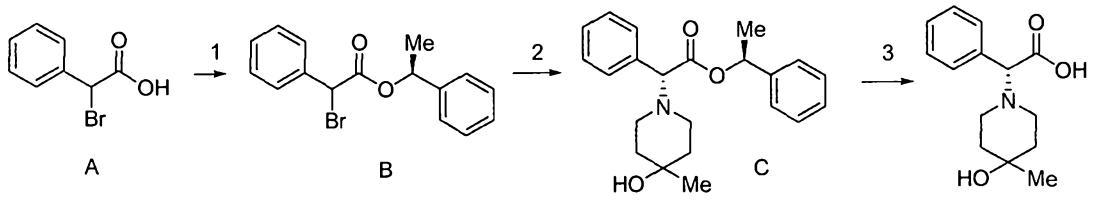
Cap-14

Etapa 1: Uma mistura de éster *terc*-butílico de (R)-(-)-D-fenilglicina (3,00 g, 12,3 mmols), $NaBH_3CN$ (0,773 g, 12,3 mmols), KOH (0,690 g, 12,3 mmols) e ácido acético (0,352 mL, 6,15 mmols) foi agitada em metanol a 0 °C. A esta mistura foi adicionado dialdeído glutárico (2,23 mL, 12,3 mmols) gota a gota durante 5 minutos. A mistura reacional foi agitada no estado em que se encontrava quando foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e a agitação foi continuada na mesma temperatura durante 16 horas. O solvente foi subsequentemente removido e o resíduo foi dividido com NaOH aquoso a 10% e acetato de etila. A fase orgânica foi separada, secada ($MgSO_4$), filtrada e concentrada até a secura para fornecer um óleo claro. Este material foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; CH_3CN-H_2O-TFA a 0,1%) para fornecer o éster intermediário (2,70 g, 56%) como um óleo claro. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 - 7,44 (m, 3H), 7,40 - 7,37 (m, 2H), 3,87 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,99 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,59 (t, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,07 - 2,02 (m, 2H), 1,82 (d, *J* = 1,82 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H). LC/MS: Anal. Calcd. para $C_{17}H_{25}NO_2$: 275; encontrado: 276 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A uma solução agitada do éster intermediário (1,12 g, 2,88 mmols) em diclorometano (10 mL) foi adicionado TFA (3 mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas e em seguida foi concentrada até a secura para fornecer um óleo amarelo-claro. O óleo foi purificado utilizando HPLC preparativa de fase reversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; CH_3CN-H_2O-TFA a 0,1%). As frações apropriadas foram combinadas e concentradas até a secura em vácuo. O resíduo foi em seguida dissolvido em uma quantidade mínima de metanol e aplicado a cartuchos de extração MCX LP (2 x 6 g). Os cartuchos foram enxaguados com metanol

(40 mL) e em seguida o composto desejado foi eluído utilizando 2 M de amônia em metanol (50 mL). Frações contendo o produto foram combinadas e concentradas e o resíduo foi apreendido em água. Liofilização desta solução forneceu o composto do título (0,492 g, 78%) como um sólido amarelo-claro. ^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 7,50 (s, 5H), 5,13 (s, 1H), 3,09 (br s, 2H), 2,92 - 2,89 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,48 (br s, 2H). LC/MS: Anal. Calcd. para $C_{13}H_{17}NO_2$: 219; encontrado: 220 $(M+H)^+$.

Cap-15



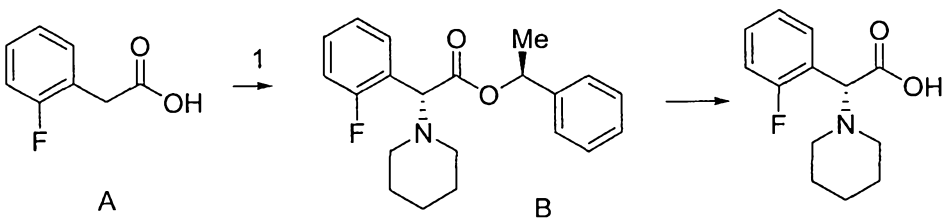
Etapa 1; 2-Bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletila: A uma mistura de ácido α-bromofenilacético (10,75 g, 0,050 mol), (S)-(-)-1-feniletanol (7,94 g, 0,065 mol) e DMAP (0,61 g, 5,0 mmols) em diclorometano seco (100 mL) foi adicionado EDCI sólido (12,46 g, 0,065 mol) todo de uma vez. A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente sob Ar durante 18 horas e em seguida foi diluída com acetato de etila, lavada (H_2O x 2, salmoura), secada (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada para fornecer um óleo amarelo-pálido. Cromatografia instantânea (SiO_2/ hexano-acetato de etila, 4:1) deste óleo forneceu o composto do título (11,64 g, 73%) como um sólido branco. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53-7,17 (m, 10H), 5,95 (q, J = 6,6 Hz, 0,5H), 5,94 (q, J = 6,6 Hz, 0,5H), 5,41 (s, 0,5H), 5,39 (s, 0,5H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 1,5H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 1,5H).

Etapa 2; (R)-2-(4-hidróxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletila: À solução de 2-bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletila (0,464 g, 1,45 mmol) em THF (8 mL) foi adicionada trietilamina (0,61 mL, 4,35 mmols), seguida por iodeto de tetrabutilamônio (0,215 g, 0,58 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos e em seguida uma solução de 4-metil-4-hidroxipiperidina (0,251 g, 2,18 mmols) em THF (2 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente e em seguida foi aquecida a 55-60 °C (temperatura de

banho de óleo) durante 4 horas. A mistura reacional resfriada foi em seguida diluída com acetato de etila (30 mL), lavada (H_2O x2, salmoura), secada ($MgSO_4$), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (0-60% de acetato de etila-hexano) para fornecer primeiro o (S,R)-isômero do composto do título (0,306 g, 60%) como um sólido branco e em seguida o (S,S)-isômero correspondente (0,120 g, 23%), também como um sólido branco. (S,R)-isômero: ^{1}HNMR (CD_3OD) δ 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,41 - 7,25 (m, 8H), 5,85 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 2,56 - 2,45 (m, 2H), 2,41 - 2,29 (m, 2H), 1,71 - 1,49 (m, 4H), 1,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{22}H_{27}NO_3$: 353; encontrado: 354 $(M+H)^+$. (S,S)-isômero: ^{1}HNMR (CD_3OD) δ 7,41 - 7,30 (m, 5H), 7,20 - 7,14 (m, 3H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 5,85 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,51 (dt, *J* = 6,6, 3,3 Hz, 1H), 2,44 - 2,31 (m, 2H), 1,75 - 1,65 (m, 1H), 1,65 - 1,54 (m, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{22}H_{27}NO_3$: 353; encontrado: 354 $(M+H)^+$.

Etapa 3; Ácido (R)-2-(4-Hidróxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacético: À solução de (R)-2-(4-hidróxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletila (0,185 g, 0,52 mmol) em diclorometano (3 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (1 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Os voláteis foram subsequentemente removidos em vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (Primesphere C-18, 20 x 100 mm; CH_3CN-H_2O-TFA a 0,1%) para fornecer o composto do título (como sal de TFA) como um sólido azulado pálido (0,128 g, 98%). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{14}H_{19}NO_3$: 249; encontrado: 250 $(M+H)^+$.

Cap-16



A B *(R)-Cap-16*

Etapa 1; 2-(2-Fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletila: uma mistura de ácido 2-fluorofenilacético (5,45 g, 35,4 mmols), (S)-1-feniletanol (5,62 g,

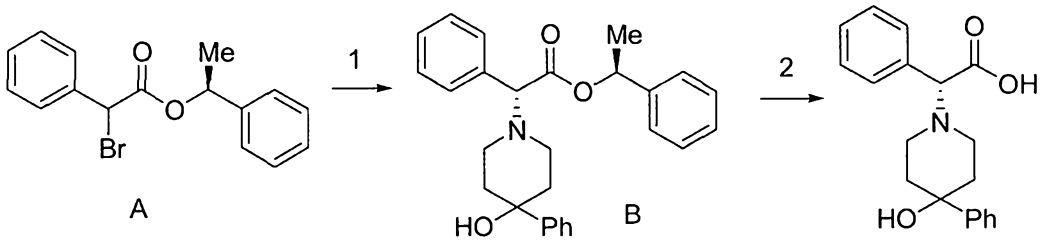
46,0 mmols), EDCI (8,82 g, 46,0 mmols) e DMAP (0,561 g, 4,60 mmols) em CH_2Cl_2 (100 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas. O solvente foi em seguida concentrado e o resíduo dividido com H_2O-acetato de etila. As fases foram separadas e a camada aquosa novamente extraída com acetato de etila (2x). A fase orgânica combinada foi lavada (H_2O, salmoura), secada (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (Biotage/ 0-20% de acetato de etila-hexano) para fornecer o composto do título como um óleo incolor (8,38 g, 92%). ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,32 - 7,23 (m, 7H), 7,10 - 7,04 (m, 2), 5,85 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 1,48 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Etapa 2; (R)-((S)-1-Feniletil)-2-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acetato: À solução de 2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-feniletila (5,00 g, 19,4 mmols) em THF (1200 mL) a 0°C foi adicionado DBU (6,19 g, 40,7 mmols) e a solução foi deixada aquecer para a temperatura ambiente ao mesmo tempo que agitando durante 30 minutos. A solução foi em seguida resfriada para -78 °C e uma solução de CBr_4 (13,5 g, 40,7 mmols) em THF (100 mL) foi adicionada e a mistura foi deixada aquecer para -10 °C e agitada nesta temperatura durante 2 horas. A mistura reacional foi saciada com NH_4Cl aquoso saturado e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi novamente extraída com acetato de etila (2x) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas (H_2O, salmoura), secadas (Na_2SO_4), filtradas, e concentradas em vácuo. Ao resíduo foi adicionada piperidina (5,73 mL, 58,1 mmols) e a solução foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. Os voláteis foram em seguida concentrados em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (Biotage/ 0-30% de éter dietílico-hexano) para fornecer uma mistura pura de diastereômeros (relação de 2:1 por ^{1}HNMR) como um óleo amarelo (2,07 g, 31%), juntamente com material de partida não reagido (2,53 g, 51%). Outra cromatografia da mistura diastereomérica (Biotage/ 0-10% de éter dietílico-tolueno) forneceu o composto do título como um óleo incolor (0,737 g, 11%). ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (ddd, J = 9,4, 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,40 (m, 1), 7,23 - 7,23 (m, 4H), 7,02 - 7,23 (m, 4H), 5,86 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 2,39 - 2,45 (m,

4H), 1,52 - 1,58 (m, 4H), 1,40 - 1,42 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{21}H_{24}FNO_2$: 341; encontrado: 342 $(M+H)^+$.

Etapa 3; ácido (R)-2-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acético: uma mistura de -2-(2-fluorofenil)-2-(piperidin-1-il)acetato de (R)-((S)-1-feniletila) (0,737 g, 2,16 mmols) e 20% de $Pd(OH)_2/C$ (0,070 g) em etanol (30 mL) foi hidrogenada em temperatura ambiente e pressão atmosférica (balão de H_2) durante 2 horas. A solução foi em seguida purgada com Ar, filtrada através de terra diatomácea (Celite®), e concentrada em vácuo. Isto forneceu o composto do título como um sólido incolor (0,503 g, 98%). ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65 (ddd, *J* = 9,1, 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,53 (m, 1H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 3,07 - 3,13 (m, 4H), 1,84 (br s, 4H), 1,62 (br s, 2H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{13}H_{16}FNO_2$: 237; encontrado: 238 $(M+H)^+$.

Cap-17

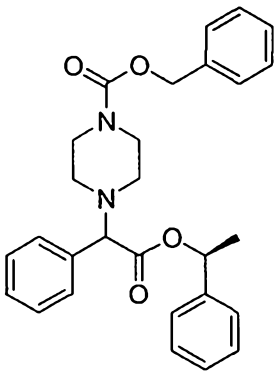


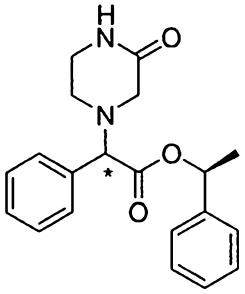
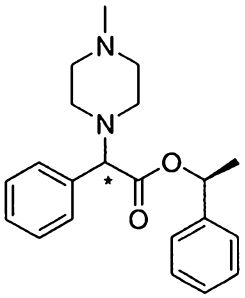
A B *(R)-Cap-17*

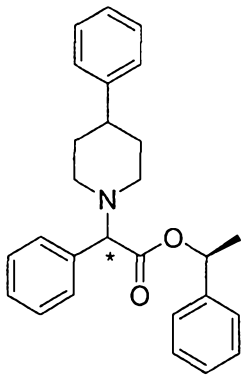
Etapa 1; (R)-2-(4-Hidróxi-4-fenilpiperidin-1-il)- 2-fenilacetato de (S)-1-feniletila: À solução de 2-bromo-2-fenilacetato de (S)-1-feniletila (1,50 g, 4,70 mmols) em THF (25 mL) foi adicionada trietilamina (1,31 mL, 9,42 mmols), seguida por iodeto de tetrabutilamônio (0,347 g, 0,94 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos e em seguida uma solução de 4-fenil-4-hidroxipiperidina (1,00 g, 5,64 mmols) em THF (5 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada durante 16 horas e em seguida foi diluída com acetato de etila (100 mL), lavada (H_2O x 2, salmoura), secada ($MgSO_4$), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado sobre uma coluna de sílica-gel (0-60% de acetato de etila-hexano) para fornecer uma mistura de aproximadamente 2:1 de diastereômeros, como avaliado por ^{1}HNMR. Separação destes isômeros foi realizada utilizando cromatografia de fluido supercrítica (Chiralcel OJ-H, 30 x 250 mm; 20% de etanol em CO_2 a 35 °C), para fornecer primeiro o (R)-isômero do composto do título (0,534

g, 27%) como um óleo amarelo e em seguida o (S)-isômero correspondente (0,271 g, 14%), também como um óleo amarelo. (S,R)-isômero: ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,55 - 7,47 (m, 4H), 7,44 - 7,25 (m, 10H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 5,88 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,82 - 2,72 (m, 1H), 2,64 (dt, *J* = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,40 (dt, *J* = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,20 (dt, *J* = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 2,10 (dt, *J* = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 1,72 - 1,57 (m, 2H), 1,53 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{27}H_{29}NO_3$: 415; encontrado: 416 $(M+H)^+$; (S,S)-isômero: ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 5H), 7,25 - 7,13 (m, 4H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 5,88 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,95 - 2,85 (m, 1H), 2,68 (dt, *J* = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,57 - 2,52 (m, 1H), 2,42 (dt, *J* = 11,1, 2,5 Hz, 1H), 2,25 (dt, *J* = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 2,12 (dt, *J* = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 1,73 (dd, *J* = 13,6, 3,0 Hz, 1H), 1,64 (dd, *J* = 13,6, 3,0 Hz, 1H), 1,40 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{27}H_{29}NO_3$: 415; encontrado: 416 $(M+H)^+$.

Os seguintes ésteres foram preparados em modelo similar empregando a etapa 1 na síntese de *Cap*-17.

Intermediário-17a		Diastereômero 1: 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,36 (d, *J* = 6,41 Hz, 3H) 2,23 - 2,51 (m, 4H) 3,35 (s, 4H) 4,25 (s, 1H) 5,05 (s, 2H) 5,82 (d, *J* = 6,71 Hz, 1H) 7,15 - 7,52 (m, 15H). LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{28}H_{30}N_2O_4$ 458,55; Encontrado: 459,44 $(M+H)^+$. Diastereômero 2: 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,45 (d,

		J = 6,71 Hz, 3H) 2,27 - 2,44 (m, 4H) 3,39 (s, 4H) 4,23 (s, 1H) 5,06 (s, 2H) 5,83 (d, *J* = 6,71 Hz, 1H) 7,12 (dd, *J* = 6,41, 3,05 Hz, 2H) 7,19 - 7,27 (m, 3H) 7,27 - 7,44 (m, 10H). LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{28}H_{30}N_2O_4$ 458,55; Encontrado: 459,44 $(M+H)^+$.
Intermediário -17b		Diastereômero 1: TR = 11,76 min (Cond'n II); LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{20}H_{22}N_2O_3$ 338,4 Encontrado: 339,39 $(M+H)^+$; Diastereômero 2: TR = 10,05 min (Cond'n II); LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{20}H_{22}N_2O_3$ 338,4; Encontrado: 339,39 $(M+H)^+$.
Intermediário -17c		Diastereômero 1: T_R = 4,55 min (Cond'n I); LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{21}H_{26}N_2O_2$ 338,44 Encontrado: 339,45 $(M+H)^+$; Diastereômero

		2: T_R = 6,00 min (Cond'n I); LCMS: A-nal. Calcd. para: $C_{21}H_{26}N_2O_2$ 338,44 Encontrado: 339,45 $(M+H)^+$.
Intermediário -17d		Diastereômero 1: TR = 7,19 min (Cond'n I); LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{27}H_{29}NO_2$ 399,52 Encontrado: 400,48 $(M+H)^+$; Diastereômero 2: TR = 9,76 min (Cond'n I); LCMS: A-nal. Calcd. para: $C_{27}H_{29}NO_2$ 399,52 Encontrado: 400,48 $(M+H)^+$.

Condições de SFC Quiral para determinação do tempo de retenção para os intermediários 17b-17d

Condição 1

Coluna: Coluna Chiralpak AD-H, 4,6 X 250 mm, 5 μm

Solventes: 90% de CO2 - 10% de metanol com DEA a 0,1%

Temp: 35 °C

Pressão: 150 bar

Taxa de Fluxo: 2,0 mL/min.

UV monitorado @ 220 nm

Injeção: 1,0 mg/3 mL de metanol

Condição 2

Coluna: Coluna Chiralcel OD-H, 4,6 X 250 mm, 5 μm

Solventes: 90% de CO2 - 10% de metanol com DEA a 0,1%

Temp: 35 °C

Pressão: 150 bar

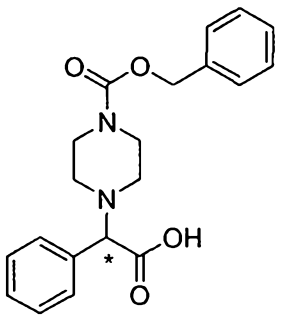
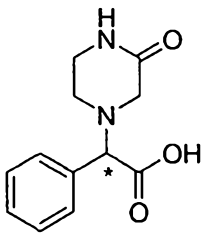
Taxa de Fluxo: 2,0 mL/min.

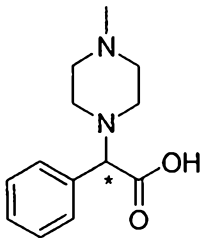
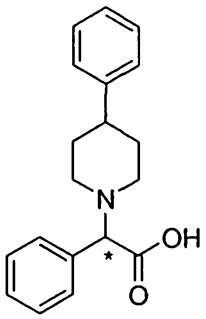
UV monitorado @ 220 nm

Injeção: 1,0 mg/mL de metanol

Cap-17, Etapa 2; Ácido (R)-2-(4-hidróxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-fenilacético: À solução de (R)-2-(4-hidróxi-4-fenilpiperidin-1-il)-2-fenilacetato de (S)-1-feniletila (0,350 g, 0,84 mmol) em diclorometano (5 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (1 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Os voláteis foram subsequentemente removidos em vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (Primesphere C-18, 20 x 100 mm; CH_3CN-H_2O-TFA a 0,1%) para fornecer o composto do título (como sal de TFA) como um sólido branco (0,230 g, 88%). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{19}H_{21}NO_3$: 311; encontrado: 312 $(M+H)^+$.

Os seguintes ácidos carboxílicos foram preparados em um modelo similar:

Cap-17a		TR = 2,21 (Cond'n II); 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,20 - 2,35 (m, 2H) 2,34 - 2,47 (m, 2H) 3,37 (s, 4H) 3,71 (s, 1H) 5,06 (s, 2H) 7,06 - 7,53 (m, 10H). LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{20}H_{22}N_2O_4$ 354,40; Encontrado: 355,38 $(M+H)^+$.
Cap-17b		TR = 0,27 (Cond'n III); LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{12}H_{14}N_2O_3$ 234,25; Encontrado: 235,22 $(M+H)^+$.

Cap-17c		TR = 0,48 (Cond'n II); LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{13}H_{18}N_2O_2$ 234,29; Encontrado: 235,31 $(M+H)^+$.
Cap-17d		TR = 2,21 (Cond'n I); LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{19}H_{21}NO_2$ 295,38; Encontrado: 296,33 $(M+H)^+$.

Condições de LCMS para determinação do tempo de retenção para Caps 17a-17d

Condição 1

Coluna: Fenomenex-Luna 4,6 X 50 mm S10

% de B inicial = 0

% de B final = 100

Tempo de gradiente = 4 min

Taxa de Fluxo = 4 mL/min

Comprimento de onda = 220

Solvente A = 10% de metanol - 90% de H_2O - TFA a 0,1%

Solvente B = 90% de metanol - 10% de H_2O - TFA a 0,1%

Condição 2

Coluna: Waters-Sunfire 4,6 X 50 mm S5

% de B inicial = 0

% de B final = 100

Tempo de gradiente = 2 min

Taxa de Fluxo = 4 mL/min

Comprimento de onda = 220

Solvente A = 10% de metanol - 90% de H_2O - TFA a 0,1%

Solvente B = 90% de metanol - 10% de H_2O - TFA a 0,1%

Condição 3

Coluna: Fenomenex 10 μ 3,0 x 50 mm

% de B inicial = 0

% de B final = 100

Tempo de gradiente = 2 min

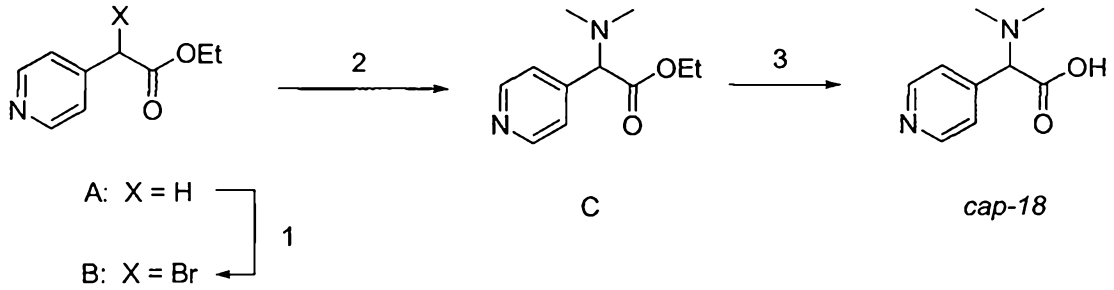
Taxa de Fluxo = 4 mL/min

Comprimento de onda = 220

Solvente A = 10% de metanol - 90% de H_2O - TFA a 0,1%

Solvente B = 90% de metanol - 10% de H_2O - TFA a 0,1%

Cap-18



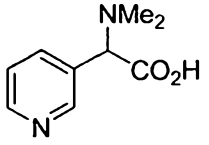
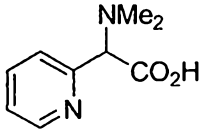
Etapa 1; 2-(4-Piridil)-2-bromoacetato de (R,S)-etila: À solução de 4-piridilacetato de etila (1,00 g, 6,05 mmols) em THF seco (150 mL) a 0 °C sob argônio foi adicionado DBU (0,99 mL, 6,66 mmols). A mistura reacional foi deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 30 minutos e em seguida foi resfriada para -78 °C. A esta mistura foi adicionado CBr_4 (2,21 g, 6,66 mmols) e a agitação foi continuada a -78 °C durante 2 horas. A mistura reacional foi em seguida saciada com NH_4Cl aq. sat. e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada (salmoura), secada (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada em vácuo. O óleo amarelo resultante foi imediatamente purificado por cromatografia instantânea (SiO_2/ hexano-acetato de etila, 1:1) para fornecer o composto do título (1,40 g, 95%) como um pouco de óleo amarelo instável. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (dd, *J* = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 7,45 (dd, *J* = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,21-4,29 (m, 2H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_9H_{10}BrNO_2$: 242, 244; encontrado: 243, 245 $(M+H)^+$.

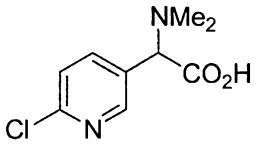
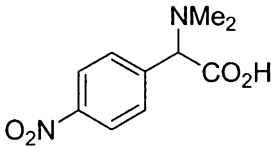
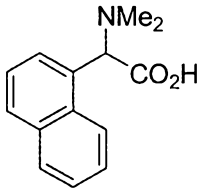
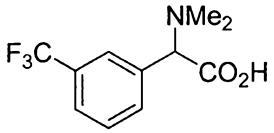
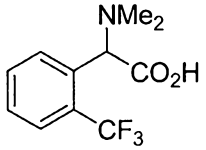
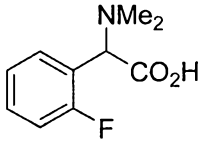
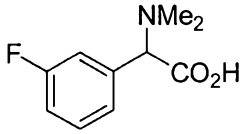
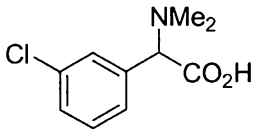
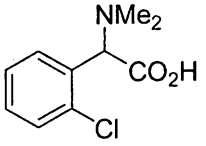
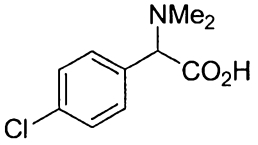
Etapa 2; 2-(4-Piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de (R,S)-etila: À solução de 2-(4-piridil)-2-bromoacetato de (R,S)-etila (1,40 g, 8,48 mmols)

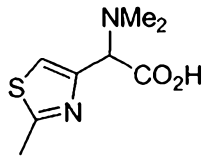
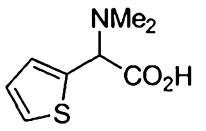
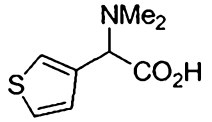
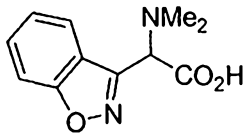
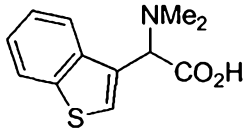
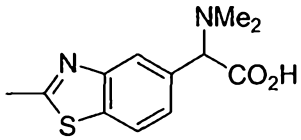
em DMF (10 mL) em temperatura ambiente foi adicionada dimetilamina (2 M em THF, 8,5 mL, 17,0 mmols). Após conclusão da reação (como avaliado por tlc) os voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (Biotage, 40+M de coluna de SiO_2; 50%-100% de acetato de etila-hexano) para fornecer o composto do título (0,539 g, 31%) como um óleo amarelo-claro. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,22 (t, *J* = 7,0 Hz). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{11}H_{16}N_2O_2$: 208; encontrado: 209 $(M+H)^+$.

Etapa 3; Ácido (R,S)-2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acético: À solução de 2-(4-piridil)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de (R,S)-etila (0,200 g, 0,960 mmol) em uma mistura de THF-metanol-H_2O (1:1:1, 6 mL) foi adicionado LiOH em pó (0,120 g, 4,99 mmols) em temperatura ambiente. A solução foi agitada durante 3 horas e em seguida foi acidificada para pH 6 utilizando 1 N de HCl. A fase aquosa foi lavada com acetato de etila e em seguida foi liofilizada para fornecer o dicloridrato do composto do título como um sólido amarelo (contendo LiCl). O produto foi utilizado como tal em etapas subsequentes. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,56 (s, 1H), 2,21 (s, 6H).

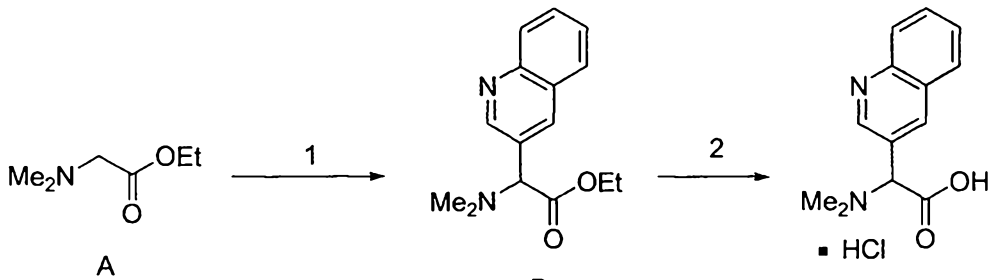
Os seguintes exemplos foram preparados em modelo similar utilizando o método descrito no procedimento acima:

Cap-19		LCMS: Anal. Calcd. para $C_9H_{12}N_2O_2$: 180; encontrado: 181 $(M+H)^+$.
Cap-20		LCMS: nenhuma ionização. ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,84 (app t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (app t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 2,60 (s, 6H).

Cap-21		LCMS: Anal. Calcd. para $C_9H_{11}ClN_2O_2$: 214, 216; encontrado: 215, 217 $(M+H)^+$.
Cap-22		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; encontrado: 225 $(M+H)^+$.
Cap-23		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{14}H_{15}NO_2$: 247; encontrado: 248 $(M+H)^+$.
Cap-24		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{11}H_{12}F_3NO_2$: 247; encontrado: 248 $(M+H)^+$.
Cap-25		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{11}H_{12}F_3NO_2$: 247; encontrado: 248 $(M+H)^+$.
Cap-26		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{12}FNO_2$: 247; encontrado: 248 $(M+H)^+$.
Cap-27		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{12}FNO_2$: 247; encontrado: 248 $(M+H)^+$.
Cap-28		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213, 215; encontrado: 214, 217 $(M+H)^+$.
Cap-29		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213, 215; encontrado: 214, 217 $(M+H)^+$.
Cap-30		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213, 215; encontrado: 214, 217 $(M+H)^+$.

Cap-31		LCMS: Anal. Calcd. para $C_8H_{11}N_2O_2S$: 200; encontrado: 201 $(M+H)^+$.
Cap-32		LCMS: Anal. Calcd. para $C_8H_{11}NO_2S$: 185; encontrado: 186 $(M+H)^+$.
Cap-33		LCMS: Anal. Calcd. para $C_8H_{11}NO_2S$: 185; encontrado: 186 $(M+H)^+$.
Cap-34		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{11}H_{12}N_2O_3$: 220; encontrado: 221 $(M+H)^+$.
Cap-35		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{12}H_{13}NO_2S$: 235; encontrado: 236 $(M+H)^+$.
Cap-36		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{12}H_{14}N_2O_2S$: 250; encontrado: 251 $(M+H)^+$.

Cap-37



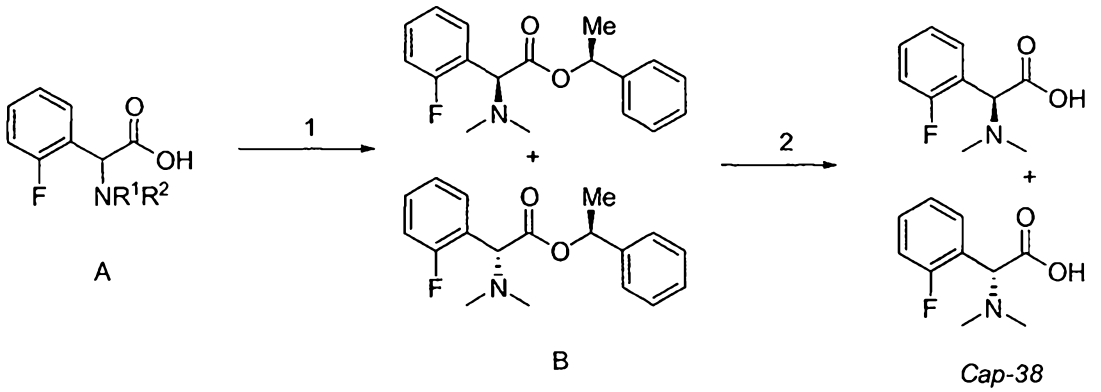
A B *cap-37*

Etapa 1; 2-(Quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)-acetato de (R,S)-etila: Uma mistura de N,N-dimetilaminoacetato de etila (0,462 g, 3,54 mmols), K_3PO_4 (1,90 g, 8,95 mmols), $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (0,090 g, 0,176 mmol) e tolueno (10 mL) foi desgaseificada com uma corrente de borbulhas de Ar durante 15 minutos. A mistura reacional foi em seguida aquecida a 100 °C durante 12 horas, após o que ela foi resfriada para a temperatura ambiente e vertida em H_2O. A mistura foi extraída com acetato de etila (2x) e as fases

orgânicas combinadas foram lavadas (H_2O, salmoura), secadas (Na_2SO_4), filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado primeiro por H-PLC preparativa de fase reversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; CH_3CN-H_2O-5 mM de NH_4OAc) e em seguida por cromatografia instantânea (SiO_2/ hexano-acetato de etila, 1:1) para fornecer o composto do título (0,128 g, 17%) como um óleo laranja. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,03 - 8,01 (m, 2H), 7,77 (ddd, *J* = 8,3, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (ddd, *J* = 8,3, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,13 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,15 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{15}H_{18}N_2O_2$: 258; encontrado: 259 $(M+H)^+$.

Etapa 2; Ácido (R,S)-2-(Quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)acético: Uma mistura de 2-(quinolin-3-il)-2-(N,N-dimetilamino)acetato de (R,S)-etila (0,122 g, 0,472 mmol) e 6 M de HCl (3 mL) foi aquecida a 100 °C durante 12 horas. O solvente foi removido em vácuo para fornecer o dicloridrato do composto do título (0,169 g, >100%) como uma espuma amarelo-clara. O material não purificado foi utilizado em etapas subsequentes sem outra purificação. LCMS: Anal. Calcd. para $C_{13}H_{14}N_2O_2$: 230; encontrado: 231 $(M+H)^+$.

Cap-38



Cap-38

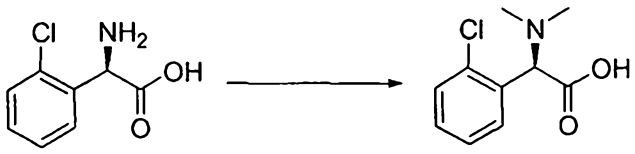
Etapa 1; 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato (R)-((S)-1-feniletila) e 2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato (S)-((S)-1-feniletila): A uma mistura de ácido (RS)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acético (2,60 g, 13,19 mmols), DMAP (0,209 g, 1,71 mmol) e (S)-1-feniletanol (2,09 g, 17,15 mmols) em CH_2Cl_2 (40 mL) foi adicionado EDCI (3,29 g, 17,15 mmols) e a mistura foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 12 horas. O sol-

vente foi em seguida removido em vácuo e o resíduo dividido com acetato de etil-H_2O. As camadas foram separadas, a camada aquosa foi novamente extraída com acetato de etila (2x) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas (H_2O, salmoura), secadas (Na_2SO_4), filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (Biotage/ 0-50% de éter dietílico-hexano). A mistura diastereomérica pura resultante foi em seguida separada por HPLC preparativa de fase reversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; CH_3CN-H_2O-TFA a 0,1%) para fornecer primeiro (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato de (S)-1-fenetila (0,501 g, 13%) e em seguida (S)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)-acetato de (S)-1-fenetila (0,727 g, 18%), ambos como seus sais de TFA. (S,R)-isômero: ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65 - 7,70 (m, 1H), 7,55 - 7,60 (ddd, *J* = 9,4, 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,36 - 7,41 (m, 2H), 7,28 - 7,34 (m, 5H), 6,04 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,84 (s, 6H), 1,43 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{18}H_{20}FNO_2$: 301; encontrado: 302 $(M+H)^+$; (S,S)-isômero: ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,58 - 7,63 (m, 1H), 7,18 - 7,31 (m, 6H), 7,00 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 2H), 6,02 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,88 (s, 6H), 1,54 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{18}H_{20}FNO_2$: 301; encontrado: 302 $(M+H)^+$.

Etapa 2; Ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acético: Uma mistura de sal de TFA de (R)-((S)-1-feniletil)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato (1,25 g, 3,01 mmols) e 20% de $Pd(OH)_2/C$ (0,125 g) em etanol (30 mL) foi hidrogenada em temperatura ambiente e pressão atmosférica (balão de H2) durante 4 horas. A solução foi em seguida purgada com Ar, filtrada através de terra diatomácea (Celite®), e concentrada em vácuo. Isto forneceu o composto do título como um sólido incolor (0,503 g, 98%). ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,53 - 7,63 (m, 2H), 7,33 - 7,38 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 2,86 (s, 6H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{12}FNO_2$: 197; encontrado: 198 $(M+H)^+$.

O S-isômero pode ser obtido de sal de TFA de (S)-((S)-1-feniletil)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetato em modelo similar.

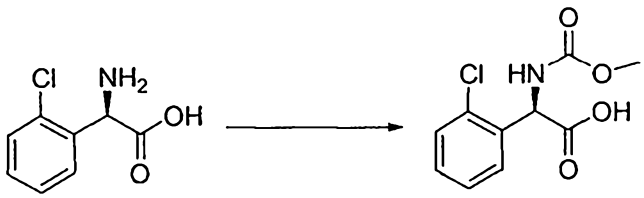
Cap-39



cap-39

Uma mistura de (R)-(2-clorofenil)glicina (0,300 g, 1,62 mmol), formaldeído (solução aquosa a 35%, 0,80 mL, 3,23 mmols) e 20% de $Pd(OH)_2/C$ (0,050 g) foi hidrogenada em temperatura ambiente e pressão atmosférica (balão de H2) durante 4 horas. A solução foi em seguida purgada com Ar, filtrada através de terra diatomácea (Celite®) e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (Primesphere C-18, 30 x 100 mm; CH_3CN-H_2O-TFA a 0,1%) para fornecer o sal de TFA do composto do título ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-(2-clorofenil)acético como um óleo incolor (0,290 g, 55%). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,59 - 7,65 (m, 2H), 7,45 - 7,53 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 2,87 (s, 6H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{12}ClNO_2$: 213, 215; encontrado: 214, 216 $(M+H)^+$.

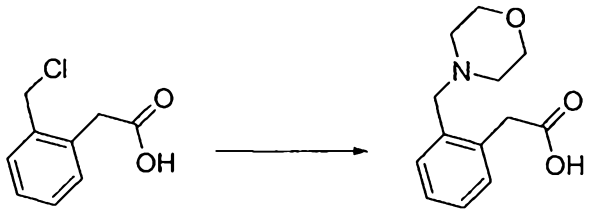
Cap-40



cap-40

A uma solução gelada de (R)-(2-clorofenil)glicina (1,00 g, 5,38 mmols) e NaOH (0,862 g, 21,6 mmols) em H_2O (5,5 mL) foi adicionado cloroformiato de metila (1,00 mL, 13,5 mmols) gota a gota. A mistura foi deixada agitar a 0 °C durante 1 hora e em seguida foi acidificada pela adição de HCl conc. (2,5 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (2x) e a fase orgânica combinada foi lavada (H_2O, salmoura), secada (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada em vácuo para fornecer o composto do título ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-(2-clorofenil)acético como uma espuma amarelo-laranja (1,31 g, 96%). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 - 7,43 (m, 2H), 7,29 - 7,31 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 3,65 (s, 3H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{10}ClNO_4$: 243, 245; encontrado: 244, 246 $(M+H)^+$.

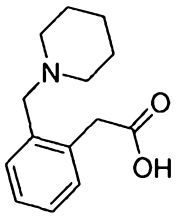
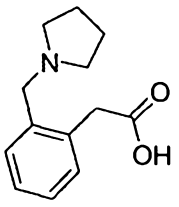
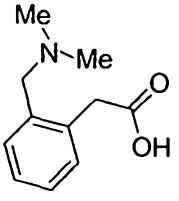
Cap-41

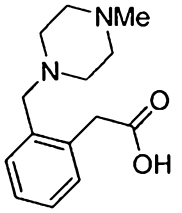


cap-41

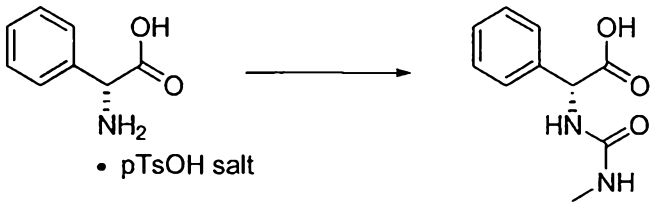
A uma suspensão de ácido 2-(2-(clorometil)fenil)acético (2,00 g, 10,8 mmols) em THF (20 mL) foi adicionada morfolina (1,89 g, 21,7 mmols) e a solução foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi em seguida diluída com acetato de etila e extraída com H_2O (2x). A fase aquosa foi liofilizada e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (Biotage/ 0-10% de metanol-CH_2Cl_2) para fornecer o composto do título ácido 2-(2-(Morfolinometil)fenil)acético como um sólido incolor (2,22 g, 87%). ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,37 - 7,44 (m, 3H), 7,29 - 7,33 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,83 (br s, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,14 (br s, 4H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{13}H_{17}NO_3$: 235; encontrado: 236 $(M+H)^+$.

Oss seguintes caps foram similarmente preparados utilizando o método descrito para *Cap*-41:

Cap-42		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{14}H_{19}NO_2$: 233; encontrado: 234 $(M+H)^+$.
Cap-43		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{13}H_{17}NO_2$: 219; encontrado: 220 $(M+H)^+$.
Cap-44		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{11}H_{15}NO_2$: 193; encontrado: 194 $(M+H)^+$.

Cap-45		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{14}H_{20}N_2O_2$: 248; encontrado: 249 $(M+H)^+$.

Cap-45

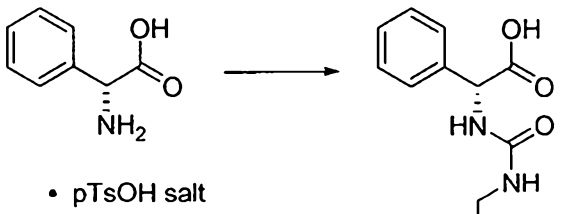


• pTsOH salt

Cap-45

HMDS (1,85 mL, 8,77 mmols) foi adicionado a uma suspensão de p-toluenossulfonato de ácido (R)-2-amino-2-fenilacético (2,83 g, 8,77 mmols) em CH_2Cl_2 (10 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Isocianato de metila (0,5 g, 8,77 mmols) foi adicionado em uma porção e a agitação continuada durante 30 minutos. A reação foi saciada por adição de H_2O (5 mL) e o precipitado resultante foi filtrado, lavado com H_2O e n-hexanos, e secado sob vácuo. Ácido (R)-2-(3-metilureído)-2-fenilacético (1,5 g; 82 %) foi recuperado como um sólido branco e foi utilizado sem outra purificação. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,54 (d, *J* = 4,88 Hz, 3H) 5,17 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H) 5,95 (q, *J* = 4,48 Hz, 1H) 6,66 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H) 7,26 - 7,38 (m, 5H) 12,67 (s, 1H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{12}N_2O_3$ 208,08 encontrado 209,121 $(M+H)^+$; HPLC Fenomenex C-18 3,0 × 46 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, tempo de controle de 1 minuto, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, TR = 1,38 min, índice de homogeneidade de 90%.

Cap-46



• pTsOH salt

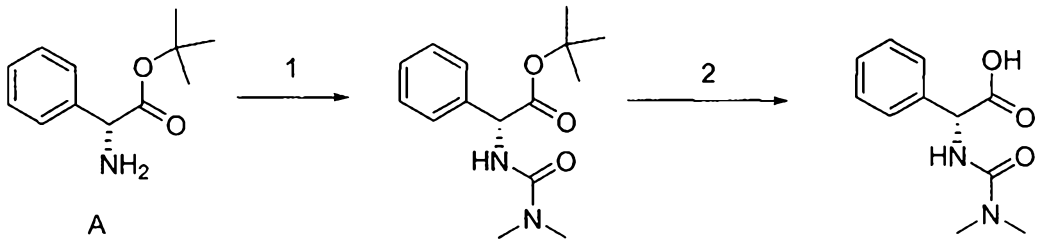
cap-46

O produto desejado foi preparado de acordo com o método des-

crito para *Cap*-45. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,96 (t, *J* = 7,17 Hz, 3H) 2,94 - 3,05 (m, 2H) 5,17 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H) 6,05 (t, *J* = 5,19 Hz, 1H) 6,60 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H) 7,26 - 7,38 (m, 5H) 12,68 (s, 1H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{11}H_{14}N_2O_3$ 222,10 encontrado 209,121 $(M+H)^+$.

HPLC XTERRA C-18 3,0 × 506 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, tempo de controle de 1 minuto, A = 90% de água, 10% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, B = 10% de água, 90% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, TR = 0,87 min, índice de homogeneidade de 90%.

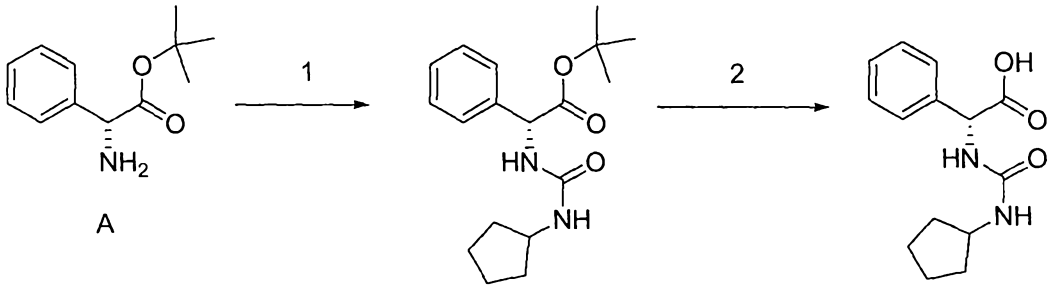
Cap-47



Etapa 1; 2-(3,3-dimetilureído)-2-fenilacetato de (R)-*terc*-butila: A uma solução agitada de (R)-*terc*-butil-2-amino-2-fenilacetato (1,0 g, 4,10 mmols) e base de Hunig (1,79 mL, 10,25 mmols) em DMF (40 mL) foi adicionado cloreto de dimetilcarbamoíla (0,38 mL, 4,18 mmols) gota a gota durante 10 minutos. Após agitação em temperatura ambiente durante 3 horas, a reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com H_2O, 1 N de HCl aq. e salmoura, secada ($MgSO_4$), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. 2-(3,3-Dimetilureído)-2-fenilacetato de (R)-*terc*-butila foi obtido como um sólido branco (0,86 g; 75%) e utilizado sem outra purificação. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,33 (s, 9H) 2,82 (s, 6H) 5,17 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H) 6,55 (d, *J* = 7,32 Hz, 1H) 7,24 - 7,41 (m, 5H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{15}H_{22}N_2O_3$ 278,16 encontrado 279,23 $(M+H)^+$; HPLC Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 4 minutos, tempo de controle de 1 minuto, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, TR = 2,26 min, índice de homogeneidade de 97%.

Etapa 2; Ácido (R)-2-(3,3-dimetilureído)-2-fenilacético: A uma solução agitada de 2-(3,3-dimetilureído)-2-fenilacetato de (R)-*terc*-butila (0,86 g, 3,10 mmols) em CH_2Cl_2 (250 mL) foi adicionado TFA (15 mL) gota a gota e a solução resultante foi agitada em rt durante 3 h. O composto desejado foi em seguida precipitado da solução com uma mistura de EtOAC:Hexanos (5:20), filtrado e secado sob pressão reduzida. Ácido (R)-2-(3,3-dimetilureído)-2-fenilacético foi isolado como um sólido branco (0,59 g, 86%) e utilizado sem outra purificação. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,82 (s, 6H) 5,22 (d, *J* = 7,32 Hz, 1H) 6,58 (d, *J* = 7,32 Hz, 1H) 7,28 (t, *J* = 7,17 Hz, 1H) 7,33 (t, *J* = 7,32 Hz, 2H) 7,38 - 7,43 (m, 2H) 12,65 (s, 1H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{11}H_{14}N_2O_3$: 222,24; encontrado: 223,21 $(M+H)^+$. HPLC XTERRA C-18 3,0 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, tempo de controle de 1 minuto, A = 90% de água, 10% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, B = 10% de água, 90% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, TR = 0,75 min, índice de homogeneidade de 93%.

Cap-48



A B *Cap-48*

Etapa 1; 2-(3-Ciclopentilureído)-2-fenilacetato de (R)-*terc*-butila: A uma solução agitada de cloridrato de ácido (R)-2-amino-2-fenilacético (1,0 g, 4,10 mmols) e base de Hunig (1,0 mL, 6,15 mmols) em DMF (15 mL) foi adicionado isocianato de ciclopentila (0,46 mL, 4,10 mmols) gota a gota durante 10 minutos. Após agitação em temperatura ambiente durante 3 horas, a reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi apreendido em acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com H_2O e salmoura, secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. 2-(3-ciclopentilureído)-2-fenilacetato de (R)-*terc*-butila foi obtido como um óleo opaco (1,32 g; 100 %) e utilizado sem outra purificação. 1H RMN (500 MHz,

CD_3Cl-D) δ ppm 1,50 - 1,57 (m, 2H) 1,58 - 1,66 (m, 2H) 1,87 - 1,97 (m, 2H) 3,89 - 3,98 (m, 1H) 5,37 (s, 1H) 7,26 - 7,38 (m, 5H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{18}H_{26}N_2O_3$ 318,19 encontrado 319,21 $(M+H)^+$; HPLC XTERRA C-18 3,0 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 4 minutos, tempo de controle de 1 minuto, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, TR = 2,82 min, índice de homogeneidade de 96%.

Etapa 2; Ácido (R)-2-(3-ciclopentilureído)-2-fenilacético: A uma solução agitada de 2-(3-ciclopentilureído)-2-fenilacetato de (R)-*terc*-butila (1,31 g, 4,10 mmols) em CH_2Cl_2 (25 mL) foi adicionado TFA (4 mL) e trietilassilano (1,64 mL; 10,3 mmols) gota a gota, e a solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. Os componentes voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o produto bruto foi recristalizado em acetato de etila/pentanos para produzir ácido (R)-2-(3-ciclopentilureído)-2-fenilacético como um sólido branco (0,69 g, 64%). 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 - 1,35 (m, 2H) 1,42 - 1,52 (m, 2H) 1,53 - 1,64 (m, 2H) 1,67 - 1,80 (m, 2H) 3,75 - 3,89 (m, 1H) 5,17 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H) 6,12 (d, *J* = 7,32 Hz, 1H) 6,48 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H) 7,24 - 7,40 (m, 5H) 12,73 (s, 1H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{14}H_{18}N_2O_3$: 262,31; encontrado: 263,15 $(M+H)^+$. HPLC XTERRA C-18 3,0 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, tempo de controle de 1 minuto, A = 90% de água, 10% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, B = 10% de água, 90% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, TR = 1,24 min, índice de homogeneidade de 100%.

Cap-49

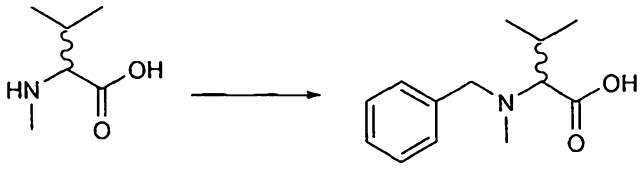


cap-49

A uma solução agitada de ácido 2-(benzilamino)acético (2,0 g, 12,1 mmols) em ácido fórmico (91 mL) foi adicionado formaldeído (6,94 mL, 93,2 mmols). Após cinco horas a 70 °C, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para 20 mL e um sólido branco precipitou-se. Após filtração, os licores-mãe foram coletados e também concentrados sob pressão reduzida fornecendo o produto bruto. Purificação por HPLC preparativa

de fase reversa (Xterra 30 X 100 mm, detecção em 220 nm, Taxa de Fluxo de 35 mL/min, 0 a 35% de B durante 8 min; A = 90% de água, 10 % de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90 % de metanol, TFA a 0,1%) forneceu o composto do título ácido 2-(benzil(metil)-amino)acético como seu sal de TFA (723 mg, 33%) como uma cera incolor. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,75 (s, 3H) 4,04 (s, 2H) 4,34 (s, 2H) 7,29 - 7,68 (m, 5H). LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{10}H_{13}NO_2$ 179,22; Encontrado: 180,20 $(M+H)^+$.

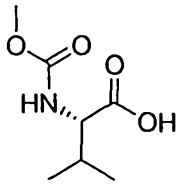
Cap-50



Cap-50

A uma solução agitada de ácido 3-metil-2-(metilamino)butanóico (0,50 g, 3,81 mmols) em água (30 mL) foi adicionado K_2CO_3 (2,63 g, 19,1 mmols) e cloreto de benzila (1,32 g, 11,4 mmols). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila (30 mL x 2) e a camada aquosa foi concentrada sob pressão reduzida fornecendo o produto bruto que foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (Xterra 30 x 100 mm, detecção em 220 nm, Taxa de Fluxo de 40 mL/min, 20 a 80% de B durante 6 min; A = 90% de água, 10 % de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90 % de metanol, TFA a 0,1%) para fornecer ácido 2-(benzil(metil)amino)-3-metilbutanóico, sal de TFA (126 mg, 19%) como uma cera incolor. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 (d, 3H) 1,07 (d, 3H) 2,33 - 2,48 (m, 1H) 2,54 - 2,78 (m, 3H) 3,69 (s, 1H) 4,24 (s, 2H) 7,29 - 7,65 (m, 5H). LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{13}H_{19}NO_2$ 221,30; Encontrado: 222,28 $(M+H)^+$.

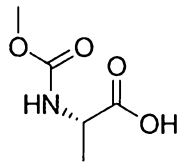
Cap-51



Na_2CO_3 (1,83g, 17,2 mmols) foi adicionada a NaOH (33 mL de

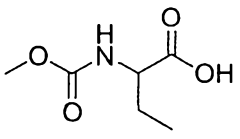
1M/H_2O, 33 mmols), solução de L-valina (3,9 g, 33,29 mmols) e a solução resultante foi resfriada com banho de água gelada. Cloroformiato de metila (2,8 mL, 36,1 mmols) foi adicionado gota a gota durante 15 min, o banho de resfriamento foi removido e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 3,25 h. A mistura reacional foi lavada com éter (50 mL, 3x), e a fase aquosa foi resfriada com banho de água gelada e acidificada com HCl concentrado para uma região de pH de 1 - 2, e extraída com CH_2Cl_2 (50 mL, 3x). A fase orgânica foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo para fornecer *Cap*-51 como um sólido branco (6 g). 1H RMN para o rotâmero dominante (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 12,54 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,6, 1H), 3,84 (dd, J = 8,4, 6,0, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 0,87 (m, 6H). HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_7H_{14}NO_4$: 176,0923; encontrado 176,0922

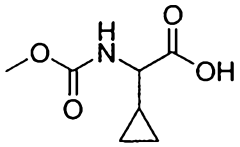
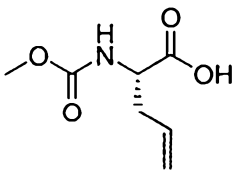
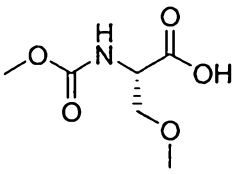
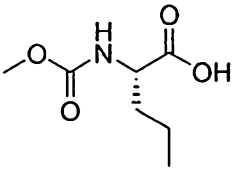
Cap-52

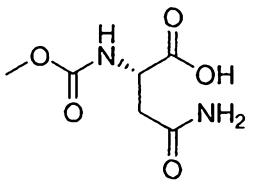
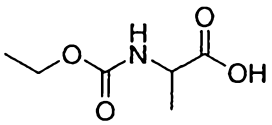
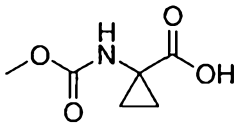


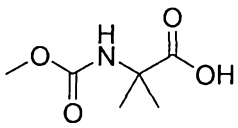
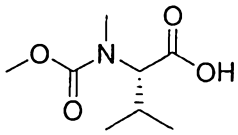
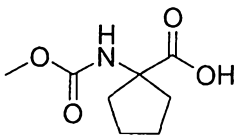
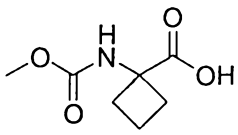
Cap-52 foi sintetizado de L-alanina de acordo com o procedimento descrito para a síntese de *Cap*-51. Para propósitos de caracterização, uma porção do material bruto foi purificada por uma HPLC de fase reversa (H_2O/MeOH/TFA) para fornecer *Cap*-52 como um óleo viscoso incolor. 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): 12,49 (br s, 1H), 7,43 (d, J = 7,3, 0,88H), 7,09 (app br s, 0,12H), 3,97 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,25 (d, J = 7,3, 3H).

Cap-53 a -64 foram preparados de materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento descrito para a síntese de *Cap*-51, com modificações observadas se existirem.

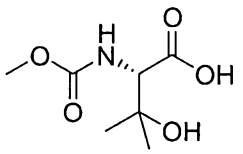
Cap	Estrutura	Dados
Cap-53a: (R) *Cap-53b*: (S)		1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,51 (br s, 1H), 7,4 (d, J = 7,9, 0,9H), 7,06 (app s, 0,1H), 3,86 - 3,82 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,75 - 1,67 (m, 1H),

		1,62 - 1,54 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 7,3, 3H). TR = 0,77 minuto (Cond. 2); LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+Na]^+$ $C_6H_{11}NNaO_4$: 184,06; encontrado 184,07. HRMS Calcd. para $[M+Na]^+$ $C_6H_{11}NNaO_4$: 184,0586; encontrado 184,0592.
Cap-54a: (R) *Cap-54b*: (S)		1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,48 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,6, 0,9H), 7,25 (app s, 0,1H), 3,52 (s, 3H), 3,36 - 3,33 (m, 1H), 1,10 - 1,01 (m, 1H), 0,54 - 0,49 (m, 1H), 0,46 - 0,40 (m, 1H), 0,39 - 0,35 (m, 1H), 0,31 - 0,21 (m, 1H). HRMS Calcd. para $[M+H]^+$ $C_7H_{12}NO_4$: 174,0766; encontrado 174,0771
Cap-55		1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,62 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,2, 0,9H), 7,07 (app s, 0,1H), 5,80 - 5,72 (m, 1H), 5,10 (d, *J* = 17,1, 1H), 5,04 (d, *J* = 10,4, 1H), 4,01 - 3,96 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,47 - 2,42 (m, 1H), 2,35 - 2,29 (m, 1H).
Cap-56		1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,75 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,3, 0,9H), 6,96 (app s, 0,1H), 4,20 - 4,16 (m, 1H), 3,60 - 3,55 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).
Cap-57		1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,50 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,7, 0,08H), 7,40 (d, *J* = 7,9, 0,76H), 7,19 (d, *J* = 8,2, 0,07H), 7,07 (d, *J* = 6,7, 0,09H), 4,21 - 4,12 (m, 0,08H), 4,06 - 3,97 (m, 0,07H), 3,96 - 3,80 (m, 0,85H), 3,53 (s,

		3H), 1,69 - 1,51 (m, 2H), 1,39 - 1,26 (m, 2H), 0,85 (t, *J* = 7,4, 3H). LC (Cond. 2): TR = 1,39 LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_7H_{14}NO_4$: 176,09; encontrado 176,06.
Cap-58		1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,63 (bs, 1H), 7,35 (s,1H), 7,31 (d, *J* = 8,2, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,33 - 4,29 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,54 (dd, *J* = 15,5, 5,4, 1H), 2,43 (dd, *J* = 15,6, 8,0, 1H). TR = 0,16 min (Cond. 2); LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_6H_{11}N_2O_5$: 191,07; encontrado 191,14.
Cap-59a: (R) *Cap-59b*: (S)		1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,49 (br s, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,3, 0,89H), 7,04 (br s, 0,11H), 4,00 - 3,95 (m, 3H), 1,24 (d, *J* = 7,3, 3H), 1,15 (t, *J* = 7,2, 3H). HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_6H_{12}NO_4$: 162,0766; encontrado 162,0771.
Cap-60		O material bruto foi purificado com uma HPLC de fase reversa (H_2O/MeOH/TFA) para fornecer um óleo viscoso incolor que se cristalizou em um sólido branco sob exposição ao vácuo elevado. 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,38 (br s, 1H), 7,74 (s, 0,82H), 7,48 (s, 0,18H), 3,54/3,51 (dois s, 3H), 1,30 (m, 2H), 0,98 (m, 2H). HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_6H_{10}NO_4$: 160,0610; encontrado 160,0604.

Cap-61		1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,27 (br s, 1H), 7,40 (br s, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,32 (s, 6H). HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_6H_{12}NO_4$: 162,0766; encontrado 162,0765.
Cap-62		1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,74 (br s, 1H), 4,21 (d, *J* = 10,3, 0,6H), 4,05 (d, *J* = 10,0, 0,4H), 3,62/3,60 (dois singletos, 3H), 3,0 (s, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,3, 3H), 0,81 (d, *J* = 6,6, 3H). LC/MS: Anal. Calcd. para $[M-H]^-$ $C_8H_{14}NO_4$: 188,09; encontrado 188,05.
Cap-63		[Observe: a reação foi deixada continuar durante tempo maior do que aquele que foi observado para o procedimento geral.] 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,21 (br s, 1H), 7,42 (br s, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,02 - 1,85 (m, 4H), 1,66 - 1,58 (m, 4H). LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_8H_{14}NO_4$: 188,09; encontrado 188,19.
Cap-64		[Observe: a reação foi deixada continuar durante tempo maior do que aquele que foi observado para o procedimento geral.] 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,35 (br s, 1H), 7,77 (s, 0,82H), 7,56/7,52 (br s de sobreposição, 0,18H), 3,50 (s, 3H), 2,47 - 2,40 (m, 2H), 2,14 - 2,07 (m, 2H), 1,93 - 1,82 (m, 2H).

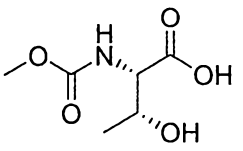
Cap-65



Cloroformiato de metila (0,65 mL, 8,39 mmols) foi adicionado gota a gota durante 5 min a uma mistura resfriada (água gelada) de Na_2CO_3 (0,449 g, 4,23 mmols), NaOH (8,2 mL de 1M/H_2O, 8,2 mmols) e ácido (*S*)-3-hidróxi-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (1,04 g, 7,81 mmols). A mistura reacional foi agitada durante 45 min, e em seguida o banho de resfriamento foi removido e a agitação foi continuada durante um adicional de 3,75 h. A mistura reacional foi lavada com CH_2Cl_2, e a fase aquosa foi resfriada com banho de água gelada e acidificada com HCl concentrado para uma região de pH de 1-2. O componente volátil foi removido em vácuo e o resíduo foi apreendido em uma mistura de 2:1 de MeOH/CH_2Cl_2 (15 mL) e filtrado, e o filtrado foi tratado por *rotovap* para fornecer *Cap*-65 como uma espuma semi-viscosa branca (1,236 g). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 6,94 (d, *J* = 8,5, 0,9 H), 6,53 (br s, 0,1H), 3,89 (d, *J* = 8,8, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

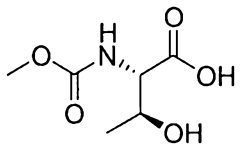
Cap-66 e -67 foram preparados de materiais de partida comercialmente disponíveis apropriados empregando-se o procedimento descrito para a síntese de *Cap*-65.

Cap-66



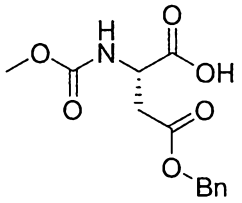
1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,58 (br s, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,3, 0,13H), 6,81 (d, *J* = 8,8, 0,67H), 4,10 - 4,02 (m, 1,15H), 3,91 (dd, *J* = 9,1, 3,5, 0,85H), 3,56 (s, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,2, 3H). [Observe: apenas os sinais dominantes de NH foram observados]

Cap-67



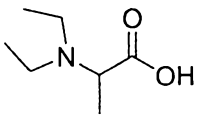
1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,51 (br s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4, 0,75H), 7,12 (br d, *J* = 0,4, 0,05H), 6,86 (br s, 0,08H), 3,95 - 3,85 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,3, 3H). [Observe: apenas os sinais dominantes de NH foram observados]

Cap-68



Cloroformiato de metila (0,38 ml, 4,9 mmols) foi adicionado gota a gota a uma mistura de 1 N de NaOH (aq) (9,0 ml, 9,0 mmols), 1 M de $NaHCO_3$ (aq) (9,0 ml, 9,0 mol), éster β-benzílico de ácido L-aspártico (1,0 g, 4,5 mmols) e Dioxano (9 ml). A mistura reacional foi agitada em condições ambientes durante 3 h, e em seguida lavada com acetato de etila (50 ml, 3x). A camada aquosa foi acidificada com 12 N de HCl para um pH ~ 1 - 2, e extraída com acetato de etila (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas (Na_2SO_4), filtradas, e concentradas em vácuo para fornecer *Cap*-68 como um óleo amarelo-claro (1,37g; a massa é acima da produção teórica, e o produto foi utilizado sem outra purificação). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 12,88 (br s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 5H), 5,13 (d, *J* = 12,8, 1H), 5,10 (d, *J* = 12,9, 1H), 4,42 - 4,38 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,87 (dd, *J* = 16,2, 5,5, 1H), 2,71 (dd, *J* = 16,2, 8,3, 1H). LC (Cond. 2): TR = 1,90 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{16}NO_6$: 282,10; encontrado 282,12.

Cap-69a e -69b

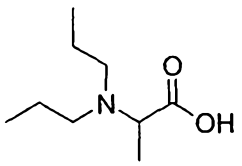
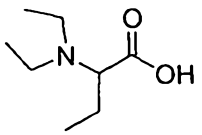


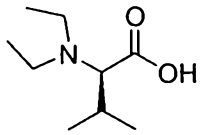
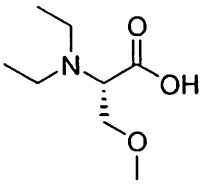
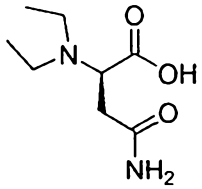
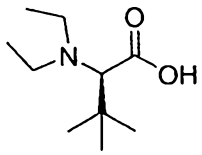
Cap-69a: (R)-enantiomer
Cap-69b: (S)-enantiomer

$NaCNBH_3$ (2,416 g, 36,5 mmols) foi adicionado em bateladas a uma solução de água (17 mL)/MeOH (10 mL) esfriada (~15°C) de alanina

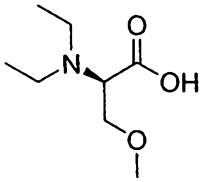
(1,338 g, 15,0 mmols). Alguns minutos depois acetaldeído (4,0 mL, 71,3 mmols) foi adicionado gota a gota durante 4 min, o banho de resfriamento foi removido, e a mistura reacional foi agitada em condição ambiente durante 6 h. Um adicional de acetaldeído (4,0 mL) foi adicionado e a reação foi agitada durante 2 h. HCl concentrado foi adicionado lentamente à mistura reacional até o pH alcançar ~ 1,5, e a mistura resultante foi aquecida durante 1 h a 40°C. A maior parte do componente volátil foi removida em vácuo e o resíduo foi purificado com uma resina de permuta de íon Dowex ® 50WX8-100 (a coluna foi lavada com água, e o composto foi eluído com NH_4OH diluído, preparado misturando-se 18 mL de NH_4OH e 282 mL de água) para fornecer *Cap*-69 (2,0 g) como um sólido higroscópico macio esbranquiçado. 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 3,44 (q, *J* = 7,1, 1H), 2,99 - 2,90 (m, 2H), 2,89 - 2,80 (m, 2H), 1,23 (d, *J* = 7,1, 3H), 1,13 (t, *J* = 7,3, 6H).

Cap-70 a -74x foram preparados de acordo com o procedimento descrito para a síntese de *Cap*-69 empregando-se materiais de partida apropriados.

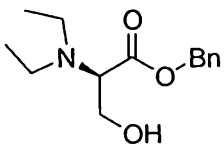
Cap-70a: (R) *Cap-70b*: (S)		1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 3,42 (q, *J* = 7,1, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 4H), 1,53 - 1,44 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 7,3, 3H), 0,85 (t, *J* = 7,5, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_9H_{20}NO_2$: 174,15; encontrado 174,13.
Cap-71a: (R) *Cap-71b*: (S)		1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 3,18 - 3,14 (m, 1H), 2,84 - 2,77 (m, 2H), 2,76 - 2,68 (m, 2H), 1,69 - 1,54 (m, 2H), 1,05 (t, *J* = 7,2, 6H), 0,91 (t, *J* = 7,3, 3H). LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_8H_{18}NO_2$: 160,13; encontrado 160,06.

Cap-72		1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 2,77 - 2,66 (m, 3H), 2,39 - 2,31 (m, 2H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 0,98 (t, *J* = 7,1, 6H), 0,91 (d, *J* = 6,5, 3H), 0,85 (d, *J* = 6,5, 3H). LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_9H_{20}NO_2$: 174,15; encontrado 174,15.
Cap-73		1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 9,5 (br s, 1H), 3,77 (dd, *J* = 10,8, 4,1,1H), 3,69 - 3,61 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,99 - 2,88 (m, 4H), 1,13 (t, *J* = 7,2, 6H).
Cap-74		1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 7,54 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,81 (t, *J* = 6,6, k,1H), 2,82 - 2,71 (m, 4H), 2,63 (dd, *J* = 15,6, 7,0, 1H), 2,36 (dd, *J* = 15,4, 6,3, 1H), 1,09 (t, *J* = 7,2, 6H). TR = 0,125 minuto (Cond. 2); LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_8H_{17}N_2O_3$: 189,12; encontrado 189,13.
Cap-74x		LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{22}NO_2$: 188,17; encontrado 188,21

Cap-75



Cap-75, etapa a

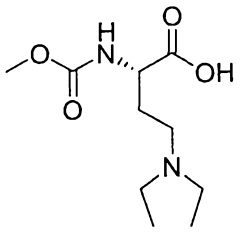


$NaBH_3CN$ (1,6 g, 25,5 mmols) foi adicionado a uma solução de água (25 ml)/metanol (15 ml) resfriada (banho de gelo/água) de HCl de H-D-Ser-OBzl (2,0 g, 8,6 mmols). Acetaldeído (1,5 ml, 12,5 mmols) foi adicionado gota a gota durante 5 min, o banho de resfriamento foi removido, e a mistura reacional foi agitada em condição ambiente durante 2 h. A reação foi cuidadosamente saciada com 12 N de HCl e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em água e purificado com uma HPLC de fase reversa (MeOH/H_2O/TFA) para fornecer o sal de TFA de 2-(dietilamino)-3-hidroxipropanoato de (R)-benzila como um óleo viscoso incolor (1,9 g). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 9,73 (br s, 1H), 7,52 - 7,36 (m, 5H), 5,32 (d, *J* = 12,2, 1H), 5,27 (d, *J* = 12,5, 1H), 4,54 - 4,32 (m, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 2H), 3,43 - 3,21 (m, 4H), 1,23 (t, *J* = 7,2, 6H). LC/MS (Cond. 2): TR = 1,38 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{22}NO_3$: 252,16; encontrado 252,19.

Cap-75

NaH (0,0727 g, 1,82 mmol, 60%) foi adicionado a uma solução de THF (3,0 mL) resfriada (água gelada) do sal de TFA 2-(dietilamino)-3-hidroxipropanoato de (R)-benzila (0,3019 g, 0,8264 mmol) preparada acima, e a mistura foi agitada durante 15 min. Iodeto de metila (56 μL, 0,90 mmol) foi adicionado e a agitação foi continuada durante 18 h ao mesmo tempo que permitindo o banho descongelar para a condição ambiente. A reação foi saciada com água e carregada em um cartucho MCX (6 g) pré-condicionado de MeOH, e lavada com metanol seguida por eluição do composto com 2 N de NH_3/Metanol. Remoção do componente volátil em vácuo forneceu *Cap-75*, contaminado com ácido (R)-2-(dietilamino)-3-hidroxipropanóico, como um semi-sólido amarelo (100 mg). O produto foi utilizado no estado em que se encontra sem outra purificação.

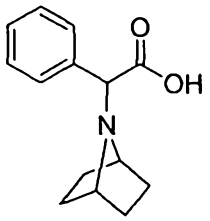
Cap-76



$NaCNBH_3$ (1,60 g, 24,2 mmols) foi adicionado em bateladas a uma solução de água/MeOH (12 mL cada) esfriada (~15°C) de ácido (*S*)-4-amino-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)butanóico (2,17 g, 9,94 mmols). Alguns minutos depois acetaldeído (2,7 mL, 48,1 mmols) foi adicionado gota a gota durante 2 min, o banho de resfriamento foi removido, e a mistura reacional foi agitada em condição ambiente durante 3,5 h. Um adicional de acetaldeído (2,7 mL, 48,1 mmols) foi adicionado e a reação foi agitada durante 20,5 h. A maior parte do componente de MeOH foi removida em vácuo, e a mistura restante foi tratada com HCl concentrado até seu pH alcançar ~ 1,0 e em seguida aquecida durante 2 h a 40°C. O componente volátil foi removido em vácuo, e o resíduo foi tratado com 4 M de HCl/dioxano (20 mL) e agitado em condição ambiente durante 7,5 h. O componente volátil foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado com resina de permuta de íon Dowex ® 50WX8-100 (a coluna foi lavada com água e o composto foi eluído com NH_4OH diluído, preparado de 18 mL de NH_4OH e 282 mL de água) para fornecer o ácido (S)-2-amino-4-(dietilamino)butanóico intermediário como um sólido esbranquiçado (1,73 g).

Cloroformiato de metila (0,36 mL, 4,65 mmols) foi adicionado gota a gota durante 11 min a uma mistura resfriada (água gelada) de Na_2CO_3 (0,243 g, 2,29 mmols), NaOH (4,6 mL de 1M/H_2O, 4,6 mmols) e o produto acima (802,4 mg). A mistura reacional foi agitada durante 55 min, e em seguida o banho de resfriamento foi removido e a agitação foi continuada durante um adicional de 5,25 h. A mistura reacional foi diluída com volume igual de água e lavada com CH_2Cl_2 (30 mL, 2x), e a fase aquosa foi resfriada com banho de água gelada e acidificada com HCl concentrado para uma região de pH de 2. O componente volátil foi em seguida removido em vácuo e o material bruto foi de base livre com resina MCX (6,0 g; a coluna foi lavada com água, e a amostra foi eluída com 2,0 M de NH_3/MeOH) para fornecer *Cap*-76 impuro como um sólido esbranquiçado (704 mg). 1H RMN (MeOH-d_4, δ = 3,29 ppm, 400 MHz): δ 3,99 (dd, *J* = 7,5, 4,7, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,25 - 3,06 (m, 6H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,28 (t, *J* = 7,3, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{10}H_{21}N_2O_4$: 233,15; encontrado 233,24.

Cap-77a e -77b

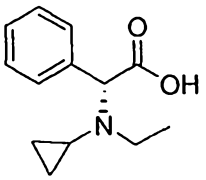


Cap-77a: enantiomer-1
Cap-77b: enantiomer-2

legenda da figura: enantiômero

A síntese de *Cap*-77 foi conduzida de acordo com o procedimento descrito para *Cap*-7 utilizando-se 7-azabiciclo[2,2,1]heptano para a etapa de deslocamento de SN_2, e realizando-se a separação enantiomérica do 2-(7-azabiciclo[2,2,1]heptan-7-il)-2-fenilacetato de benzila intermediário utilizando a seguinte condição: o intermediário (303,7 mg) foi dissolvido em etanol, e a solução resultante foi injetada sobre uma coluna de HPLC quiral (coluna Chiracel AD-H, 30 x 250 mm, 5 um) eluindo com 90% de CO_2-10% de EtOH em 70 mL/min, e uma temperatura de 35 °C para fornecer 124,5 mg de enantiômero-1 e 133,8 mg de enantiômero-2. Estes ésteres benzílicos foram hidrogenolisados de acordo com a preparação de *Cap*-7 para fornecer *Cap*-77: 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,55 (m, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 3H), 4,16 (s, 1H), 3,54 (app br s, 2H), 2,08 - 1,88 (m, 4 H), 1,57 - 1,46 (m, 4H). LC (Cond. 1): TR = 0,67 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{18}BrNO_2$: 232,13; encontrado 232,18. HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{14}H_{18}BrNO_2$: 232,1338; encontrado 232,1340.

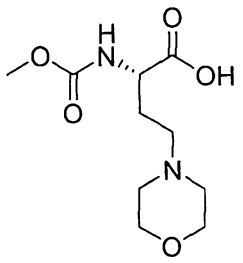
Cap-78



$NaCNBH_3$ (0,5828 g, 9,27 mmols) foi adicionado a uma mistura do sal de HCl de ácido (*R*)-2-(etilamino)-2-fenilacético (um intermediário na síntese de *Cap*-3; 0,9923 mg, 4,60 mmols) e (1-etoxiciclopropóxi)trimetilsilano (1,640 g, 9,40 mmols) em MeOH (10 mL), e a mistura semi-heterogênea foi aquecida a 50°C com um banho de óleo durante 20 h. Mais (1-etoxiciclopropóxi)trimetilsilano (150 mg, 0,86 mmol) e

$NaCNBH_3$ (52 mg, 0,827 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida durante um adicional de 3,5 h. Ela foi em seguida deixada resfriar para a temperatura ambiente e acidificada para uma região de ~ pH de 2 com HCl concentrado, e a mistura foi filtrada e o filtrado foi tratado por *roto-vap*. O material bruto resultante foi apreendido em *i*-PrOH (6 mL) e aquecido para realizar a dissolução, e a parte não dissolvida foi filtrada e o filtrado concentrado em vácuo. Cerca de 1/3 do material bruto resultante foi purificado com uma HPLC de fase reversa (H_2O/MeOH/TFA) para fornecer o sal de TFA de Cap-78 como um óleo viscoso incolor (353 mg). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz; após permuta de D_2O): δ 7,56 - 7,49 (m, 5H), 5,35 (S, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,06 (app br s, 1H), 2,66 (m, 1H), 1,26 (t, *J* = 7,3, 3H), 0,92 (m, 1H), 0,83 - 0,44 (m, 3H). LC (Cond. 1): TR = 0,64 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_2$: 220,13; encontrado 220,21. HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_2$: 220,1338; encontrado 220,1343.

Cap-79



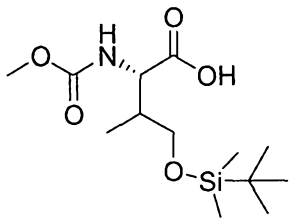
Ozonio foi borbulhado através de uma solução de CH_2Cl_2 (5,0 mL) resfriada (-78°C) *Cap*-55 (369 mg, 2,13 mmols) durante cerca de 50 min até a mistura reacional atingir uma tonalidade de cor azul. Me_2S (10 gotas de pipeta) foi adicionado, e a mistura reacional foi agitada durante 35 min. O banho de -78°C foi substituído por um banho de -10°C e a agitação continuou durante um adicional de 30 min, e em seguida o componente volátil foi removido em vácuo para fornecer um óleo viscoso incolor.

$NaBH_3CN$ (149 mg, 2,25 mmols) foi adicionado a uma solução de MeOH (5,0 mL) do material bruto acima e morfolina (500 µL, 5,72 mmols) e a mistura foi agitada em condição ambiente durante 4 h. Ela foi resfriada para a temperatura de água gelada e tratada com HCl concentrado para trazer seu pH para ~2,0, e em seguida agitada durante 2,5 h. O componente

volátil foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado com uma combinação de resina MCX (Lavagem de MeOH; 2,0 N de eluição de NH_3/MeOH) e uma HPLC de fase reversa (H_2O/MeOH/TFA) para fornecer *Cap*-79 contendo quantidade desconhecida de morfolina.

A fim de consumir a morfolina contaminante, o material acima foi dissolvido em CH_2Cl_2 (1,5 mL) e tratado com Et_3N (0,27 mL, 1,94 mmol) seguido por anidrido acético (0,10 mL, 1,06 mmol) e agitado em condição ambiente durante 18 h. THF (1,0 mL) e H_2O (0,5 mL) foram adicionados e a agitação continuada durante 1,5 h. O componente volátil foi removido em vácuo, e o resíduo resultante foi passado através de resina MCX (Lavagem de MeOH; 2,0 N de eluição de NH_3/MeOH) para fornecer *Cap*-79 impuro como um óleo viscoso marrom, que foi utilizado para a próxima etapa sem outra purificação.

Cap-80a e -80b



Cap-80a: S/S-diastereomer
Cap-80b: S/R-diastereomer

legenda da figura: diastereômero

$SOCl_2$ (6,60 mL, 90,5 mmols) foi adicionado gota a gota durante 15 min a uma mistura resfriada (água gelada) de ácido (S)-3-amino-4-(benzilóxi)-4-oxobutanóico (10,04 g, 44,98 mmols) e MeOH (300 mL), o banho de resfriamento foi removido e a mistura reacional foi agitada em condição ambiente durante 29 h. A maior parte do componente volátil foi removido em vácuo e o resíduo foi cuidadosamente dividido entre EtOAc (150 mL) e solução de $NaHCO_3$ saturada. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (150 mL, 2x), e a fase orgânica combinada foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo para fornecer 2-aminossuccinato de 4-metil (S)-1-benzila como um óleo incolor (9,706 g). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,40 - 7,32 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 3,72 (app t, *J* = 6,6, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,68 (dd, *J* = 15,9, 6,3, 1H), 2,58 (dd, *J* = 15,9, 6,8, 1H), 1,96 (s, 2H). LC (Cond. 1): TR = 0,90 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_4$:

238,11; encontrado 238,22.

$Pb(NO_3)_2$ (6,06 g, 18,3 mmols) foi adicionado durante 1 min. a uma solução de CH_2Cl_2 (80 mL) de 2-aminossuccinato de 4-metil (S)-1-benzila (4,50 g, 19,0 mmols), 9-bromo-9-fenil-9*H*-fluoreno (6,44 g, 20,0 mmols) e Et_3N (3,0 mL, 21,5 mmols), e a mistura heterogênea foi agitada em condição ambiente durante 48 h. A mistura foi filtrada e o filtrado foi tratado com $MgSO_4$ e filtrado novamente, e o filtrado final foi concentrado. O material bruto resultante foi submetido a uma purificação Biotage (350 g de sílica-gel, eluição de CH_2Cl_2) para fornecer 2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de 4-metil (S)-1-benzila como óleo incolor altamente viscoso (7,93 g). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,82 (m, 2H), 7,39 - 7,13 (m, 16H), 4,71 (d, *J* = 12,4, 1H), 4,51 (d, *J* = 12,6, 1H), 3,78 (d, *J* = 9,1, NH), 3,50 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,50 - 2,41 (m, 2H, parcialmente sobreposto com solvente). LC (Cond. 1): TR = 2,16 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{31}H_{28}NO_4$: 478,20; encontrado 478,19.

LiHMDS (9,2 mL de 1,0 M/THF, 9,2 mmols) foi adicionado gota a gota durante 10 min a uma solução de THF (50 mL) resfriada (-78°C) de 2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de 4-metil (S)-1-benzila (3,907 g, 8,18 mmols) e agitado durante ~1 h. MeI (0,57 mL, 9,2 mmols) foi adicionado gota a gota durante 8 min à mistura, e a agitação foi continuada durante 16,5 h ao mesmo tempo que permitindo o banho de resfriamento descongelar para a temperatura ambiente. Após extinguir com solução de NH_4Cl saturada (5 mL), a maior parte do componente orgânico foi removida em vácuo e o resíduo foi dividido entre CH_2Cl_2 (100 mL) e água (40 mL). A camada orgânica foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo, e o material bruto resultante foi purificado com uma Biotage (350 g de sílica-gel; 25% de EtOAc/hexanos) para fornecer 3,65 g de umas misturas diastereoméricas de 2S/3S e 2S/3R de 3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de 4-metil 1-benzila em relação de ~1,0:0,65 (^{1}H RMN). A estereoquímica do isômero dominante não foi determinada nesta conjuntura, e a mistura foi submetida à próxima etapa sem separação. Dados de 1H RMN parciais (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): diastereômero maior, δ 4,39 (d, *J* = 12,3, 1H of CH_2),

3,33 (s, 3H, sobreposto com sinal de H_2O), 3,50 (d, *J* = 10,9, NH), 1,13 (d, *J* = 7,1, 3H); diastereômero menor, δ 4,27 (d, *J* =12,3, 1H de CH_2), 3,76 (d, *J* = 10,9, NH), 3,64 (s, 3H), 0,77 (d, *J* = 7,0, 3H). LC (Cond. 1): TR = 2,19 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{32}H_{30}NO_4$: 492,22; encontrado 492,15.

Hidreto de diisobutilalumínio (20,57 mL de 1,0 M em hexanos, 20,57 mmols) foi adicionado gota a gota durante 10 min a uma solução de THF (120 mL) resfriada (-78°C) de 3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)succinato de 4-metil (2S)-1-benzila (3,37 g, 6,86 mmols) preparada acima, e agitada a -78 °C durante 20 h. A mistura reacional foi removida do banho de resfriamento e rapidamente vertida em ~1 M de H_3PO_4/H_2O (250 mL) com agitação, e a mistura foi extraída com éter (100 mL, 2x). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$), filtrada e concentrada em vácuo. Uma malha de sílica-gel do material bruto foi preparada e submetida à cromatografia (25% de EtOAc/hexanos; eluição de gravidade) para fornecer 1,1 g de 4-hidróxi-3-metil-2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-benzila, contaminado com álcool benzílico, como um óleo viscoso incolor e 4-hidróxi-3-metil-2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-benzila contendo o (2S,3R) estereoisômero como uma impureza. A última amostra foi ressubmetida às mesmas condições de purificação por cromatografia de coluna para fornecer 750 mg de material purificado como uma espuma branca. [Observe: o (2S, 3S) isômero elui antes do (2S,3R) isômero sob a condição acima]. (2S, 3S) isômero: 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,81 (m, 2H), 7,39 - 7,08 (m, 16H), 4,67 (d, *J* = 12,3, 1H), 4,43 (d, *J* = 12,4, 1H), 4,21 (app t, *J* = 5,2, OH), 3,22 (d, *J* = 10,1, NH), 3,17 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), ~2,5 (m, 1H, sobreposto com o sinal de solvente), 1,58 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 6,8, 3H). LC (Cond. 1): TR = 2,00 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{31}H_{30}NO_3$: 464,45; encontrado 464,22. (2S, 3R) isômero: 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 7,81 (d, *J* = 7,5, 2H), 7,39-7,10 (m, 16H), 4,63 (d, *J* = 12,1, 1H), 4,50 (app t, *J* = 4,9, 1H), 4,32 (d, *J* = 12,1, 1H), 3,59 - 3,53 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,44 (dd, *J* = 9,0, 8,3, 1H), 1,70 (m, 1H), 0,57 (d, *J* = 6,8, 3H). LC (Cond. 1): TR = 1,92 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{31}H_{30}NO_3$: 464,45; encontrado

464,52.

As designações estereoquímicas relativas dos produtos de redução de DIBAL foram feitas com base nos estudos de NOE conduzidos sobre derivados de lactona preparados de cada isômero empregando-se o seguinte protocolo: LiHMDS (50 µL de 1,0 M/THF, 0,05 mmols) foi adicionado a uma solução de THF (2,0 mL) resfriada (água gelada) de 4-hidróxi-3-metil-2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-benzila (62,7 mg, 0,135 mmol), e a mistura reacional foi agitada em temperatura similar durante ~2 h. O componente volátil foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre CH_2Cl_2 (30 mL), água (20 mL) e solução de NH_4Cl aquosa saturada (1 mL). A camada orgânica foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo, e o material bruto resultante foi submetido a uma purificação Biotage (40 g de sílica-gel; 10-15% de EtOAc/hexanos) para fornecer (3S,4S)-4-metil-3-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)diidrofuran-2(3*H*)-ona como uma película incolor de sólido (28,1 mg). 4-Hidróxi-3-metil-2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-benzila foi elaborado similarmente a (3S,4R)-4-metil-3-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)diidrofuran-2(3*H*)-ona. Isômero (3S,4S)-lactona: 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,83 (d, *J* = 7,5, 2H), 7,46-7,17 (m, 11H), 4,14 (app t, *J* = 8,3, 1H), 3,60 (d, *J* = 5,8, NH), 3,45 (app t, *J* = 9,2, 1H), ~2,47 (m, 1H, parcialmente sobreposto com sinal de solvente), 2,16 (m, 1H), 0,27 (d, *J* = 6,6, 3H). LC (Cond. 1): TR = 1,98 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+Na]^+$ $C_{24}H_{21}NNaO_2$: 378,15; encontrado 378,42. Isômero (3S,4R)-lactona: 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,89 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,3, 1H), 7,46 - 7,20 (m, 11H), 3,95 (dd, *J* = 9,1, 4,8, 1H), 3,76 (d, *J* = 8,8, 1H), 2,96 (d, *J* = 3,0, NH), 2,92 (dd, *J* = 6,8, 3, NCH), 1,55 (m, 1H), 0,97 (d, *J* = 7,0, 3H). LC (Cond. 1): TR = 2,03 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+Na]^+$ $C_{24}H_{21}NNaO_2$: 378,15; encontrado 378,49.

TBDMS-Cl (48 mg, 0,312 mmol) seguido por imidazol (28,8 mg, 0,423 mmol) foi adicionado a uma solução de CH_2Cl_2 (3 ml) de 4-hidróxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-benzila (119,5 mg, 0,258 mmol), e a mistura foi agitada em condição ambiente durante 14,25 h.

A mistura reacional foi em seguida diluída com CH_2Cl_2 (30 mL) e lavada com água (15 mL), e a camada orgânica foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. O material bruto resultante foi purificado com uma Biotage (40 g de sílica-gel; 5% de EtOAc/hexanos) para fornecer 4-(*terc*-butildimetilsililóxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-benzila, contaminado com impurezas com base em TBDMS, como um óleo viscoso incolor (124,4 mg). 4-Hidróxi-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-benzila foi elaborado similarmente a 4-(*terc*-butildimetilsililóxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-benzila. (isômero éter 2S,3S)-silílico: 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,82 (d, *J* = 4,1, 1H), 7,80 (d, *J* = 4,0, 1H), 7,38 - 7,07 (m, 16 H), 4,70 (d, *J* = 12,4, 1H), 4,42 (d, *J* = 12,3, 1H), 3,28 - 3,19 (m, 3H), 2,56 (dd, *J* = 10,1, 5,5, 1H), 1,61 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,8, 3H), 0,70 (s, 9H), - 0,13 (s, 3H), - 0,16 (s, 3H). LC (Cond. 1, onde o tempo de funcionamento foi estendido para 4 min): TR = 3,26 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{37}H_{44}NO_3Si$: 578,31; encontrado 578,40. Isômero éter (2S,3R)-silílico: 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 7,82 (d, *J* = 3,0, 1H), 7,80 (d, *J* = 3,1, 1H), 7,39-7,10 (m, 16H), 4,66 (d, *J* = 12,4, 1H), 4,39 (d, *J* = 12,4, 1H), 3,61 (dd, *J* = 9,9, 5,6, 1H), 3,45 (d, *J* = 9,5, 1H), 3,41 (dd, *J* = 10, 6,2, 1H), 2,55 (dd, *J* = 9,5, 7,3, 1H), 1,74 (m, 1H), 0,77 (s, 9H), 0,61 (d, *J* = 7,1, 3H), - 0,06 (s, 3H), - 0,08 (s, 3H).

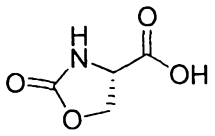
Um balão de hidrogênio foi ligado a uma mistura de 4-(*terc*-butildimetilsililóxi)-3-metil-2-(9-fenil-9*H*-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3S)-benzila (836 mg, 1,447 mmol) e Pd/C a 10% (213 mg) em EtOAc (16 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante ~ 21 h, onde o balão foi recarregado com H_2 quando necessário. A mistura reacional foi diluída com CH_2Cl_2 e filtrada através de uma almofada de terra diatomácea (Celite-545®), e a almofada foi lavada com EtOAc (200 mL), EtOAc/MeOH (mistura de 1:1, 200 mL) e MeOH (750 mL). A fase orgânica combinada foi concentrada, e uma malha de sílica-gel foi preparada do material bruto resultante e submetida à cromatografia instantânea (mistura de 8:2:1 de EtOAc/i-PrOH/H_2O) para fornecer ácido (2S,3S)-2-amino-4-(*terc*-butildimetilsililóxi)-3-

metilbutanóico como um sólido macio branco (325 mg). 4-(*terc*-Butildimetilsililóxi)-3-metil-2-(9-fenil-9H-fluoren-9-ilamino)butanoato de (2S,3R)-benzila foi similarmente elaborado para ácido (2S,3R)-2-amino-4-(*terc*-butildimetilsililóxi)-3-metilbutanóico. Isômero (2S,3S)-aminoácido: 1H RMN (Metanol-d_4, δ = 3,29 ppm, 400 MHz), 3,76 (dd, *J* = 10,5, 5,2, 1H), 3,73 (d, *J* = 3,0, 1H), 3,67 (dd, *J* = 10,5, 7,0, 1H), 2,37 (m, 1H), 0,97 (d, *J* = 7,0, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{26}NO_3Si$: 248,17; encontrado 248,44. Isômero (2S,3R)-aminoácido: 1H RMN (Metanol-d_4, δ = 3,29 ppm, 400 MHz), 3,76 - 3,75 (m, 2H), 3,60 (d, *J* = 4,1, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,06 (d, *J* = 7,3, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 6H). Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{11}H_{26}NO_3Si$: 248,17; encontrado 248,44.

Água (1 mL) e NaOH (0,18 mL de 1,0 M/H_2O, 0,18 mmol) foram adicionados a uma mistura de ácido (2S,3S)-2-amino-4-(*terc*-butildimetilsililóxi)-3-metilbutanóico (41,9 mg, 0,169 mmol) e Na_2CO_3 (11,9 mg, 0,112 mmol), e sonicados durante cerca de 1 min para realizar a dissolução de reagentes. A mistura foi em seguida resfriada com um banho de água gelada, cloroformiato de metila (0,02 mL, 0,259 mmol) foi adicionado durante 30 s, e a agitação vigorosa foi continuada em temperatura similar durante 40 min e em seguida em temperatura ambiente durante 2,7 h. A mistura reacional foi diluída com água (5 mL), resfriada com banho de água gelada e tratada gota a gota com 1,0 N de solução aquosa de HCl (~0,23 mL). A mistura foi também diluída com água (10 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (15 mL, 2x). A fase orgânica combinada foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo para fornecer *Cap*-80a como um sólido esbranquiçado. Ácido (2S,3R)-2-amino-4-(*terc*-butildimetilsililóxi)-3-metilbutanóico foi similarmente elaborado para *Cap*-80b. *Cap*-80a: 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), 12,57 (br s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,3, 0,3H), 7,19 (d, *J* = 8,8, 0,7H), 4,44 (dd, *J* = 8,1, 4,6, 0,3H), 4,23 (dd, *J* = 8,7, 4,4, 0,7H), 3,56/3,53 (dois singletos, 3H), 3,48 - 3,40 (m, 2H), 2,22 - 2,10 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), ~0,84 (d, 0,9H, sobreposto com sinal de t-Bu), 0,79 (d, *J* = 7, 2,1H), 0,02/0,01/0,00 (três singletos de sobreposição, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+Na]^+$ $C_{13}H_{27}NNaO_5Si$: 328,16; encontrado 328,46. *Cap*-80b: 1H RMN ($CDCl_3$, δ =

7,24 ppm, 400 MHz), 6,00 (br d, *J* = 6,8, 1H), 4,36 (dd, *J* = 7,1, 3,1, 1H), 3,87 (dd, *J* = 10,5, 3,0, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,58 (dd, *J* = 10,6, 4,8, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,03 (d, *J* = 7,1, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H). LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+Na]^+$ $C_{13}H_{27}NNaO_5Si$: 328,16; encontrado 328,53. Os produtos crus foram utilizados sem outra purificação.

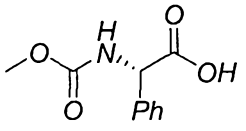
Cap-81



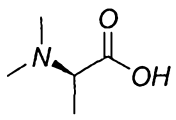
Preparado de acordo com o protocolo descrito por Falb e outro. *Synthetic Communications* 1993, *23*, 2839.

Cap-82 a Cap-85

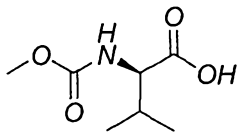
Cap-82 a *Cap*-85 foram sintetizados de materiais de partida apropriados de acordo com o procedimento descrito para *Cap*-51. As amostras exibiram perfis espectrais similares como aquele de seus enantiômeros (isto é, *Cap - 4, Cap*-13, *Cap*-51 e *Cap*-52, respectivamente)



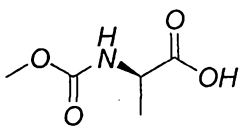
Cap-82



Cap-83

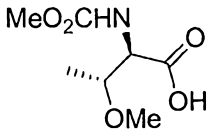


Cap-84



Cap-85

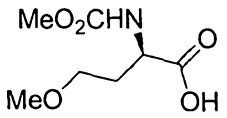
Cap-86



A uma mistura de O-metil-L-treonina (3,0 g, 22,55 mmols), NaOH (0,902 g, 22,55 mmols) em H_2O (15 mL) foi adicionado $ClCO_2Me$ (1,74 mL, 22,55 mmols) gota a gota a 0°C. A mistura foi deixada agitar durante 12 h e acidificada para pH 1 utilizando 1 N de HCl. A fase aquosa foi extraída com EtOAc e (2 x 250 mL) e MeOH a 10% em CH_2Cl_2 (250 mL) e as fases orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo para fornecer um óleo incolor (4,18 g, 97%) que foi de pureza suficiente para uso em etapas sub-

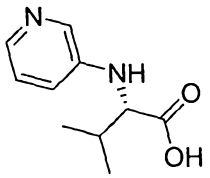
sequentes. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,19 (s, 1H), 3,92 - 3,97 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_7H_{13}NO_5$: 191; encontrado: 190 $(M-H)^-$.

Cap-87



A uma mistura de L-homosserina (2,0 g, 9,79 mmols), Na_2CO_3 (2,08 g, 19,59 mmols) em H_2O (15 mL) foi adicionado $ClCO_2Me$ (0,76 mL, 9,79 mmols) gota a gota a 0°C. A mistura foi deixada agitar durante 48 h e acidificada para pH 1 utilizando 1 N de HCl. A fase aquosa foi extraída com EtOAc e (2 X 250 mL) e as fases orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo para fornecer um sólido incolor (0,719 g, 28%) que foi de pureza suficiente para uso em etapas subsequentes. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,23 (dd, *J* = 4,5, 9,1 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,43 - 3,49 (m, 2H), 2,08 - 2,14 (m, 1H), 1,82 - 1,89 (m, 1H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_7H_{13}NO_5$: 191; encontrado: 192 $(M+H)^+$.

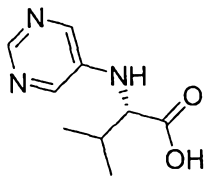
Cap-88



Uma mistura de L-valina (1,0 g, 8,54 mmols), 3-bromopiridina (1,8 mL, 18,7 mmols), K_2CO_3 (2,45 g, 17,7 mmols) e CuI (169 mg, 0,887 mmol) em DMSO (10 mL) foi aquecida a 100°C durante 12 h. A mistura reacional foi resfriada para rt, vertida em H_2O (ca. 150 mL) e lavada com EtOAc (x 2). As camadas orgânicas foram extraídas com uma pequena quantidade de H_2O e as fases aq combinadas foram acidificadas para ca. pH 2 com 6 N de HCl. O volume foi reduzido para cerca de um terço e 20 g de resina de permuta de cátion (Strata) foram adicionados. A suspensão foi deixada descansar durante 20 min e carregada em uma almofada de resina de permuta de cátion (Strata) (ca. 25 g). A almofada foi lavada com H_2O (200 mL), MeOH (200 mL), e em seguida NH_3 (3 M em MeOH, 2 X 200 mL). As frações

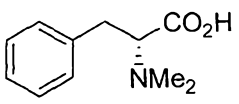
apropriadas foram concentradas em vácuo e o resíduo (ca. 1,1 g) foi dissolvido em H_2O, congelado e liofilizado. O composto do título foi obtido como uma espuma (1,02 g, 62%). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (s, br, 1H), 7,68 - 7,71 (m, 1H), 7,01 (s, br, 1H), 6,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,75 (s, br, 1H), 3,54 (s, 1H), 2,04 - 2,06 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{14}N_2O_2$: 194; encontrado: 195 $(M+H)^+$.

Cap-89



Uma mistura de L-valina (1,0 g, 8,54 mmols), 5-bromopirimidina (4,03 g, 17,0 mmols), K_2CO_3 (2,40 g, 17,4 mmols) e CuI (179 mg, 0,94 mmol) em DMSO (10 mL) foi aquecida a 100°C durante 12 h. A mistura reacional foi resfriada para TR, vertida em H_2O (ca. 150 mL) e lavada com EtOAc (x 2). As camadas orgânicas foram extraídas com uma pequena quantidade de H_2O e as fases aq combinadas foram acidificadas para ca. pH 2 com 6N de HCl. O volume foi reduzido para cerca de um terço e 20 g de resina de permuta de cátion (Strata) foram adicionados. A suspensão foi deixada descansar durante 20 min e carregada em uma almofada de resina de permuta de cátion (Strata) (ca. 25 g). A almofada foi lavada com H_2O (200 mL), MeOH (200 mL), e em seguida NH_3 (3 M em MeOH, 2 x 200 mL). As frações apropriadas foram concentradas em vácuo e o resíduo (ca. 1,1 g) foi dissolvido em H_2O, congelado e liofilizado. O composto do título foi obtido como uma espuma (1,02 g, 62%). ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) mostrou a mistura conter valina e a pureza não pôde ser estimada. O material foi utilizado no estado em que se encontra em reações subsequentes. LCMS: Anal. Calcd. para $C_9H_{13}N_3O_2$: 195; encontrado: 196 $(M+H)^+$.

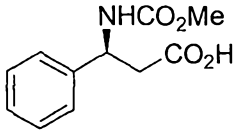
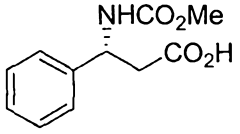
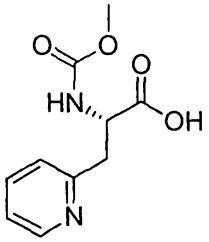
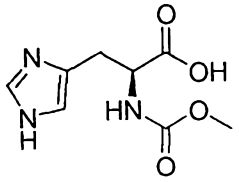
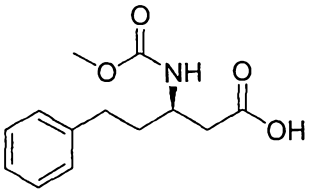
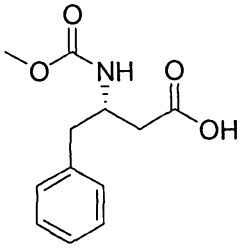
Cap-90

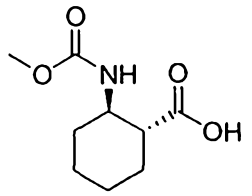
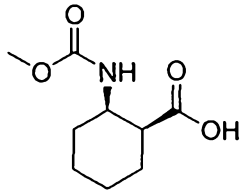
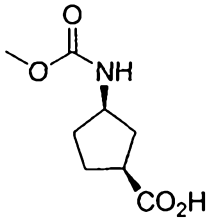
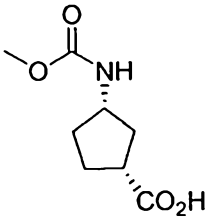
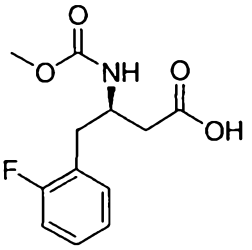
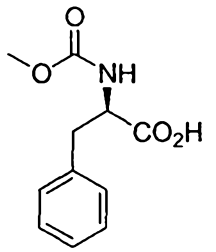
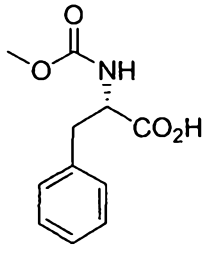


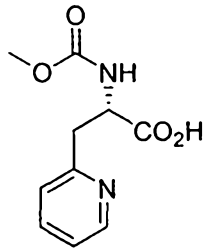
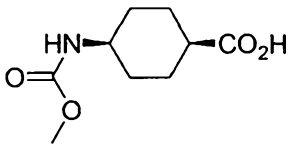
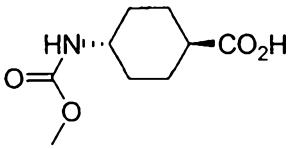
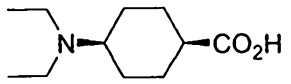
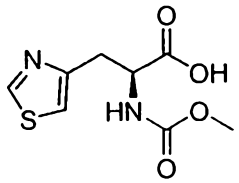
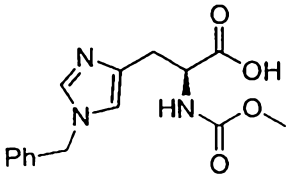
Cap-90 foi preparado de acordo com o método descrito para a

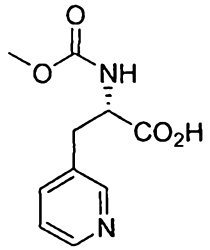
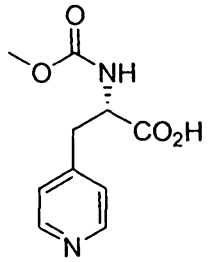
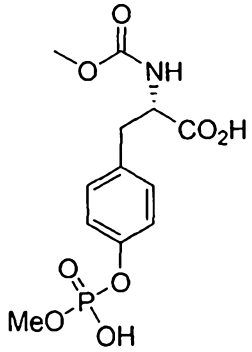
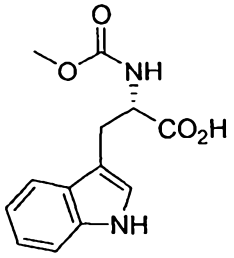
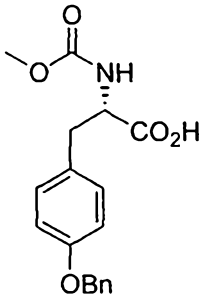
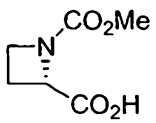
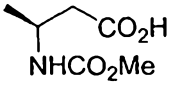
preparação de *Cap*-1. O material bruto foi utilizado no estado em que se encontra em etapas subsequentes. LCMS: Anal. Calcd. para $C_{11}H_{15}NO_2$: 193; encontrado: 192 $(M-H)^-$.

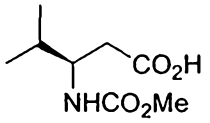
Os seguintes caps foram preparados de acordo com o método do exemplo 51:

Cap	Estrutura	LCMS
Cap-91		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; encontrado: 222 $(M-H)^-$.
Cap-92		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; encontrado: 222 $(M-H)^-$.
Cap-93		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; encontrado: 225 $(M+H)^+$.
Cap-94		LCMS: Anal. Calcd. para $C_8H_{11}N_3O_4$: 213; encontrado: 214 $(M+H)^+$.
Cap-95		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{13}H_{17}NO_4$: 251; encontrado: 250 $(M-H)^-$.
Cap-96		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{12}H_{15}NO_4$: 237; encontrado: 236 $(M-H)^-$.

Cap-97		LCMS: Anal. Calcd. para $C_9H_{15}NO_4$: 201; encontrado: 200 $(M-H)^-$.
Cap-98		LCMS: Anal. Calcd. para $C_9H_{15}NO_4$: 201; encontrado: 202 $(M+H)^+$.
Cap-99		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,88 - 3,94 (m, 1H), 3,60, 3,61 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m 1H), 1,82 - 1,94 (m, 3H), 1,45 - 1,71 (m, 2H).
Cap-99a		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,88 - 3,94 (m, 1H), 3,60, 3,61 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m 1H), 1,82 - 1,94 (m, 3H), 1,45 - 1,71 (m, 2H).
Cap-100		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{12}H_{14}NO_4F$: 255; encontrado: 256 $(M+H)^+$.
Cap-101		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; encontrado: 222 $(M-H)^-$.
Cap-102		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; encontrado: 222 $(M-H)^-$

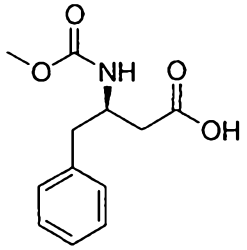
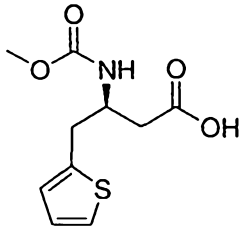
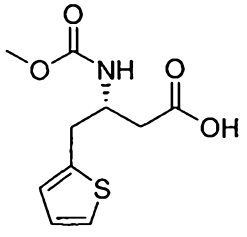
Cap-103		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; encontrado: 225 $(M+H)^+$.
Cap-104		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,60 (s, 3H), 3,50 - 3,53 (m, 1H), 2,66 - 2,69 e 2,44 - 2,49 (m, 1H), 1,91 - 2,01 (m, 2H), 1,62 - 1,74 (m, 4H), 1,51 - 1,62 (m, 2H).
Cap-105		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,60 (s, 3H), 3,33 - 3,35 (m, 1H, parcialmente turvado por solvente), 2,37 - 2,41 e 2,16 - 2,23 (m, 1H), 1,94 - 2,01 (m, 4H), 1,43 - 1,53 (m, 2H), 1,17 - 1,29 (m, 2H).
Cap-106		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,16 (q, *J* = 7,3 Hz, 4H), 2,38 - 2,41 (m, 1H), 2,28 - 2,31 (m, 2H), 1,79 - 1,89 (m, 2H), 1,74 (app, ddd *J* = 3,5, 12,5, 15,9 Hz, 2H), 1,46 (app dt *J* = 4,0, 12,9 Hz, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H).
Cap-107		LCMS: Anal. Calcd. para $C_8H_{10}N_2O_4S$: 230; encontrado: 231 $(M+H)^+$.
Cap-108		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{15}H_{17}N_3O_4$: 303; encontrado: 304 $(M+H)^+$.

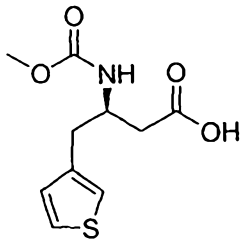
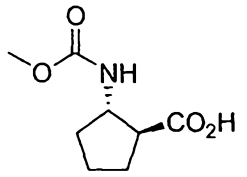
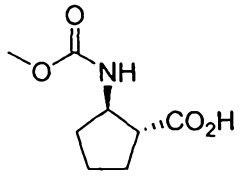
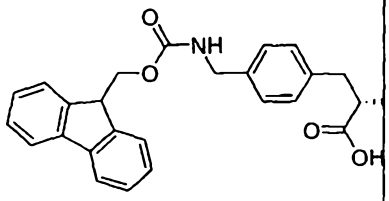
Cap-109		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; encontrado: 225 $(M+H)^+$.
Cap-110		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; encontrado: 225 $(M+H)^+$.
Cap-111		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{12}H_{16}NO_8P$: 333; encontrado: 334 $(M+H)^+$.
Cap-112		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{13}H_{14}N_2O_4$: 262; encontrado: 263 $(M+H)^+$.
Cap-113		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{18}H_{19}NO_5$: 329; encontrado: 330 $(M+H)^+$.
Cap-114		^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,82 - 4,84 (m, 1H), 4,00 - 4,05 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,56 (s, br, 2H)
Cap-115		^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,13 (s, br, 1H), 4,13 (s, br, 1H), 3,69

		(s, 3H), 2,61 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 1,28 (d, *J* = 9,1 Hz, 3H).
Cap-116		^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,74 - 3,83 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,54 - 2,61 (m, 2H), 1,88 (sept, *J* = 7,0 Hz, 1H), 0,95 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H).

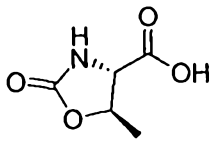
Cap-117 a Cap-123

Para a preparação de caps *Cap*-117 a *Cap*-123 os aminoácidos Boc foram comercialmente disponíveis e foram desprotegidos por tratamento com TFA a 25% em CH_2Cl_2. Após concluir a reação como avaliado por LCMS os solventes foram removidos em vácuo e o sal de TFA correspondente do aminoácido foi carbamoilado com cloroformiato de metila de acordo com o procedimento para *Cap*-51.

Cap	Estrutura	LCMS
Cap-117		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{12}H_{15}NO_4S$: 237; encontrado: 238 $(M+H)^+$.
Cap-118		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{13}NO_4S$: 243; encontrado: 244 $(M+H)^+$.
Cap-119		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{13}NO_4S$: 243; encontrado: 244 $(M+H)^+$.

Cap-120		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{10}H_{13}NO_4S$: 243; encontrado: 244 $(M+H)^+$.
Cap-121		^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,06 - 4,16 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 2,82 e 2,66 (s, br, 1H), 1,86 - 2,10 (m, 3H), 1,64 - 1,76 (m, 2H), 1,44 - 1,53 (m, 1H).
Cap-122		^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,28 e 5,12 (s, br, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,64 - 2,74 (m, 1H), 1,86 - 2,12 (m, 3H), 1,67 - 1,74 (m, 2H), 1,39 - 1,54 (m, 1H).
Cap-123		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{27}H_{26}N_2O_6$: 474; encontrado: 475 $(M+H)^+$.

Preparação de *Cap*-124 . Ácido (4S,5R)-5-metil-2-oxooxazolidina-4-carboxílico

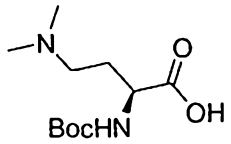


cap-124

O sal de cloridrato de éster *terc*-butílico de L-treonina foi carbamoilado de acordo com o procedimento para *Cap*-51. A mistura reacional bruta foi acidificada com 1 N de HCl para pH~1 e a mistura foi extraída com EtOAc (2 X 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo para fornecer um incolor que se solidificou em repouso. A camada aquosa foi concentrada em vácuo e a mistura resultante de produto e sais inorgânicos foi triturada com EtOAc-CH_2Cl_2-MeOH (1:1:0,1) e em seguida a

fase orgânica concentrada em vácuo para fornecer um óleo incolor que foi mostrado por LCMS ser o produto desejado. Ambas as colheitas foram combinadas para fornecer 0,52 g de um sólido. ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,60 (m, 1H), 4,04 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 1,49 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_5H_7NO_4$: 145; encontrado: 146 $(M+H)^+$.

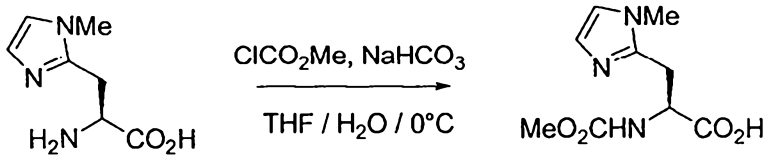
Preparação de *Cap*-125. Ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(dimetilamino)butanóico.



cap-125

Cap-125 foi preparado de acordo com o procedimento para a preparação de *Cap*-1. O produto bruto foi utilizado no estado em que se encontra em reações subsequentes. LCMS: Anal. Calcd. para $C_{11}H_{22}N_2O_4$: 246; encontrado: 247 $(M+H)^+$.

Preparação de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanóico (*Cap*-126).



cj-25 *cap-126*

Este procedimento é uma modificação daquele utilizado para preparar *Cap*-51. A uma suspensão de ácido (S)-2-amino-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanóico (0,80 g, 4,70 mmols) em THF (10 mL) e H_2O (10 mL) a 0°C foi adicionado $NaHCO_3$ (0,88 g, 10,5 mmols). A mistura resultante foi tratada com $ClCO_2Me$ (0,40 mL, 5,20 mmols) e a mistura deixada agitar a 0°C. Após agitar durante ca. 2h LCMS não mostrou nenhum material de partida restante. A reação foi acidificada para pH 2 com 6 N de HCl.

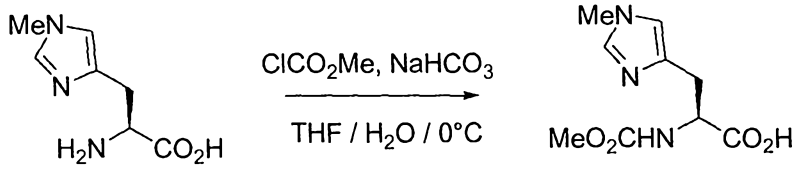
Os solventes foram removidos em vácuo e o resíduo foi suspenso em 20 mL de MeOH a 20% em CH_2Cl_2. A mistura foi filtrada e concentrada para fornecer uma espuma amarelo-claro (1,21 g,). LCMS e 1H RMN mostraram o material ser uma mistura de 9:1 do éster metílico e o produto

desejado. Este material foi apreendido em THF (10mL) e H_2O (10mL), resfriado para 0°C e LiOH (249,1 mg, 10,4 mmols) foi adicionado. Após agitação ca. 1 h LCMS não mostrou nenhum éster restante. Portanto a mistura foi acidificada com 6 N de HCl e os solventes removidos em vácuo. LCMS e 1H RMN confirmam a ausência do éster. O composto do título foi obtido como seu sal de HCl contaminado com sais inorgânicos (1,91 g, >100%). O composto foi utilizado no estado em que se encontra em etapas subsequentes sem outra purificação.

^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,84, (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,52 (dd, *J* = 5,0, 9,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,35 (dd, *J* = 4,5, 15,6 Hz, 1H, parcialmente turvado por solvente), 3,12 (dd, *J* = 9,0, 15,6 Hz, 1H).

LCMS: Anal. Calcd. para $C_{17}H_{15}NO_2$: 392; encontrado: 393 $(M+H)^+$.

Preparação de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanóico (*Cap*-127).



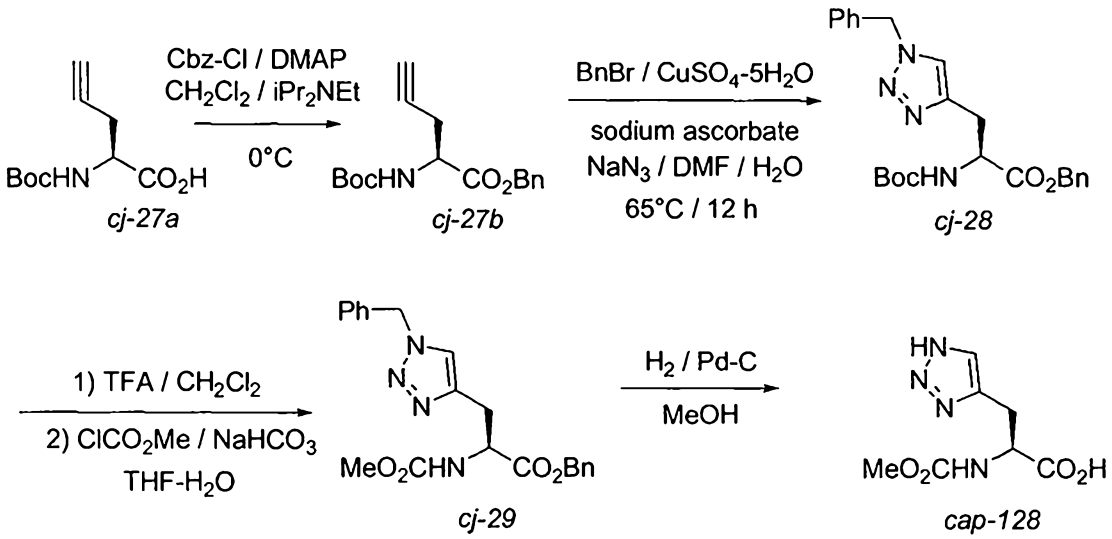
cj-26 *cap-127*

Cap-127 foi preparado de acordo com o método para *Cap*-126 acima partindo de ácido (S)-2-amino-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanóico (1,11 g, 6,56 mmols), $NaHCO_3$ (1,21 g, 14,4 mmols) e $ClCO_2Me$ (0,56 mL, 7,28 mmols). O composto do título foi obtido como seu sal de HCl (1,79 g, >100%) contaminado com sais inorgânicos. LCMS e 1H RMN mostraram a presença de ca. 5% do éster metílico. A mistura bruta foi utilizada no estado em que se encontra sem outra purificação.

^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,48 (dd, *J* = 5,0, 8,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,08 (m, 1H).

LCMS: Anal. Calcd. para $C_{17}H_{15}NO_2$: 392; encontrado: 393 $(M+H)^+$.

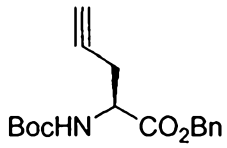
Preparação de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanóico (*Cap*-128).



Legenda da figura:

Ascorbato de sódio.

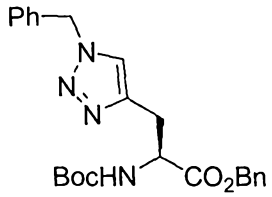
Etapa 1. Preparação de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)pent-4-inoato de (S)-benzila (cj-27b).



cj-27b

À solução de cj-27a (1,01 g, 4,74 mmols), DMAP (58 mg, 0,475 mmol) e iPr_2NEt (1,7 mL, 9,8 mmols) em CH_2Cl_2 (100 mL) a 0°C foi adicionado Cbz-Cl (0,68 mL, 4,83 mmols). A solução foi deixada agitar durante 4 h a 0°C, lavada (1 N de $KHSO_4$, salmoura), secada (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna instantânea (TLC 6:1 de hex:EtOAc) para fornecer o composto do título (1,30 g, 91%) como um óleo incolor. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 (s, 5H), 5,35 (d, br, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 5,17 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,48 - 4,53 (m, 1H), 2,68 - 2,81 (m, 2H), 2,00 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{17}H_{21}NO_4$: 303; encontrado: 304 $(M+H)^+$.

Etapa 2. Preparação de 3-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoato de (S)-benzila (cj-28).

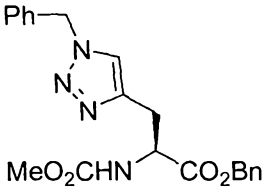


cj-28

A uma mistura de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)pent-4-inoato de (S)-benzila (0,50 g, 1,65 mmol), ascorbato de sódio (0,036 g, 0,18 mmol), $CuSO_4$-$5H_2O$ (0,022 g, 0,09 mmol) e NaN_3 (0,13 g, 2,1 mmols) em DMF-H_2O (5 mL, 4:1) em ta foi adicionado BnBr (0,24 mL, 2,02 mmols) e a mistura foi aquecida para 65°C . Após 5 h LCMS indicou baixa conversão. Uma outra porção de NaN_3 (100 mg) foi adicionada e aquecimento foi continuado durante 12 h. A reação foi vertida em EtOAc e H_2O e agitada. As camadas foram separadas e a camada aquosa extraída 3x com EtOAc e as fases orgânicas combinadas lavadas (H_2O x 3, salmoura), secadas (Na_2SO_4), filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado por *flash* (Biotage, 40+M 0-5% de MeOH em CH_2Cl_2; TLC 3% de MeOH em CH_2Cl_2) para fornecer um óleo amarelo-claro que se solidificou em repouso (748,3 mg, 104%). O RMN foi consistente com o produto desejado porém sugere a presença de DMF. O material foi utilizado no estado em que se encontra sem outra purificação. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (s, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 10H), 5,54 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,16 (dd, *J* = 1,0, 5,3 Hz, 1H), 3,06 (dd, *J* = 5,3, 14,7 Hz), 2,96 (dd, *J* = 9,1, 14,7 Hz, 1H), 1,31 (s, 9H).

LCMS: Anal. Calcd. para $C_{24}H_{28}N_4O_4$: 436; encontrado: 437 $(M+H)^+$.

Etapa 2. Preparação de 3-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoxicarbonilamino)propanoato de (S)-benzila (cj-29).

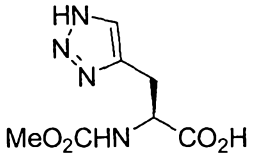


cj-29

A solução de 3-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoato de (S)-benzila (0,52 g, 1,15 mmol) em CH_2Cl_2 foi adicionado TFA (4 mL). A mistura foi deixada agitar em tempera-

tura ambiente durante 2 h. A mistura foi concentrada em vácuo para fornecer um óleo incolor que se solidificou em repouso. Este material foi dissolvido em THF-H_2O e resfriado para 0°C. $NaHCO_3$ sólido (0,25 g, 3,00 mmols) foi adicionado seguido por $ClCO_2Me$ (0,25 mL, 3,25 mmols). Após agitação durante 1,5 h a mistura foi acidificada para pH~2 com 6 N de HCl e em seguida vertida em H_2O-EtOAc. As camadas foram separadas e a fase aq extraída 2x com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (H_2O, salmoura), secadas (Na_2SO_4), filtradas, e concentradas em vácuo para fornecer um óleo incolor (505,8 mg, 111%, RMN sugeriu a presença de uma impureza não identificada) que se solidificou ao mesmo tempo que permanecendo sobre a bomba. O material foi utilizado no estado em que se encontra sem outra purificação. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 10H), 5,54 (s, 2H), 5,10 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,32 - 4,37 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,09 (dd, *J* = 5,6, 14,7 Hz, 1H), 2,98 (dd, *J* = 9,6, 14,7 Hz, 1H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{21}H_{22}N_4O_4$: 394; encontrado: 395 $(M+H)^+$.

Etapa 3. Preparação de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanóico (*Cap*-128).



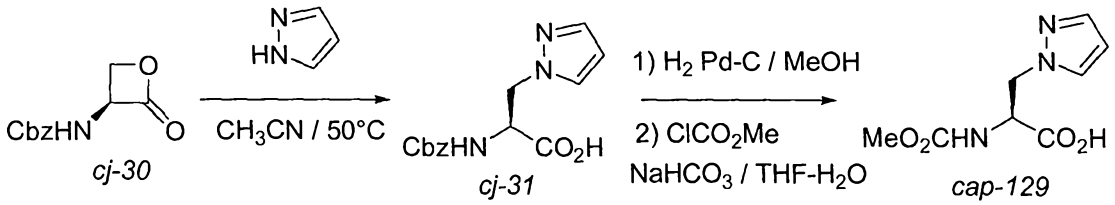
Cap-128

3-(1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(metoxicarbonilamino)propanoato de (S)-benzila (502 mg, 1,11 mmol) foi hidrogenado na presença de Pd-C (82 mg) em MeOH (5 mL) em pressão atmosférica durante 12 h. A mistura foi filtrada através de terra diatomácea (Celite®) e concentrada em vácuo. Ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanóico foi obtido como uma goma incolor (266 mg, 111%) que foi contaminada com ca. 10% do éster metílico. O material foi utilizado no estado em que se encontra sem outra purificação.

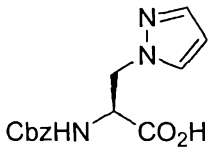
^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,78 (s, br, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,19 - 4,24 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,12 (dd, *J* = 4,8 Hz, 14,9 Hz,

1H), 2,96 (dd, J = 9,9, 15,0 Hz, 1H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_7H_{10}N_4O_4$: 214; encontrado: 215 $(M+H)^+$.

Preparação de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanóico (*Cap*-129).



Etapa 1. Preparação de ácido (S)-2-(benziloxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanóico (cj-31).



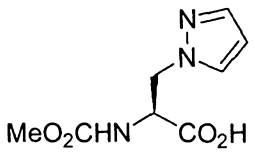
cj-31

Uma suspensão de 2-oxooxetan-3-ilcarbamato de (S)-benzila (0,67 g, 3,03 mmols), e pirazol (0,22 g, 3,29 mmols) em CH_3CN (12 mL) foi aquecida a 50°C durante 24 h. A mistura foi resfriada para a rt durante a noite e o sólido filtrado para fornecer ácido (S)-2-(benziloxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanóico (330,1 mg). O filtrado foi concentrado em vácuo e em seguida triturado com uma pequena quantidade de CH_3CN (ca. 4 mL) para fornecer uma segunda colheita (43,5 mg). Produção total de 370,4 mg (44%).

m.p. 165,5 - 168°C. m.p. lit 168,5 - 169,5 Vederas e outro. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, *107*, 7105.

^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,51 (d, J = 2,0, 1H), 7,48 (s, J = 1,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,34 (m, 5H), 6,23 m, 1H), 5,05 (d, 12,7 H, 1H), 5,03 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,59 - 4,66 (m, 2H), 4,42 - 4,49 (m, 1H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{14}H_{15}N_3O_4$: 289; encontrado: 290 $(M+H)^+$.

Etapa 2. Preparação de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanóico (*Cap*-129).

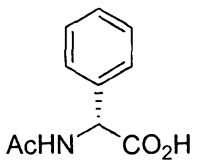


cap-129

Ácido (S)-2-(benziloxicarbonilamino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanóico (0,20 g, 0,70 mmol) foi hidrogenado na presença de Pd-C (45 mg) em MeOH (5 mL) em pressão atmosférica durante 2 h. O produto pareceu ser insolúvel em MeOH, portanto a mistura rxn foi diluída com 5 mL de H_2O e algumas gotas de 6 N de HCl. A solução homogênea foi filtrada através de terra diatomácea (Celite®), e o MeOH removido em vácuo. A solução restante foi congelada e liofilizada para fornecer uma espuma amarela (188,9 mg). Este material foi suspenso em THF-H_2O (1:1, 10mL) e em seguida resfriado para 0°C. À mistura resfriada foi adicionado $NaHCO_3$ (146,0 mg, 1,74 mmol) cuidadosamente (evolução de CO_2). Após a evolução de gás ter cessado (ca. 15 min) $ClCO_2Me$ (0,06 mL, 0,78 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura foi deixada agitar durante 2 h e foi acidificada para pH~2 com 6 N de HCl e vertida em EtOAc. As camadas foram separadas e a fase aquosa extraída com EtOAC (x5). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas (salmoura), secadas (Na_2SO_4), filtradas, e concentradas para fornecer o composto do título como um sólido incolor (117,8 mg, 79%).

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,04 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,19 (app t, J = 2,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 3,0, 12,9 Hz, 1H), 4,29 - 4,41 (m, 2H), 3,48 (s, 3H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_8H_{11}N_3O_4$: 213; encontrado: 214 $(M+H)^+$.

Cap-130. N-Acetil-(R)-Fenilglicina



cap-130

Cap-130 foi preparado por acilação de (R)-fenilglicina comercialmente disponível análoga ao procedimento fornecido em: Calmes, M.; Daunis, J.; Jacquier, R.; Verducci, J. *Tetrahedron*, 1987, *43*(10), 2285.

EXEMPLOS

A presente descrição atualmente será descrita com relação a certas modalidades que não são pretendidas limitar seu escopo. Ao contrário, a presente descrição abrange todas as alternativas, modificações, e equivalentes como podem ser inclusos no escopo das reivindicações. Desse modo, os seguintes exemplos, que incluem modalidades específicas, ilustrarão uma prática da presente descrição, sendo entendido que os exemplos são para os propósitos de ilustração de certas modalidades e são apresentados para fornecer a que é acreditada ser a mais útil e facilmente entendida descrição de seus procedimentos e aspectos conceituais.

Porcentagens de solução expressam uma relação de peso para volume, e as relações de solução expressam uma relação de volume para volume, a menos que relatado de outra maneira. Espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram registrados em um espectrômetro Bruker 300, 400, ou 500 MHz; os deslocamentos químicos (δ) são relatados em partes por milhão. Cromatografia instantânea foi realizada sobre sílica-gel (SiO_2) de acordo com técnica de cromatografia instantânea de Still (*J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923).

Avaliação de pureza e análise de massa de baixa resolução foram conduzidas em um sistema Shimadzu LC acoplado com sistema Waters Micromass ZQ MS. Deve ser observado que tempos de retenção podem variar ligeiramente entre máquinas. As condições de LC empregadas na determinação do tempo de retenção (TR) foram:

Condição 1

Coluna = Fenomenex-Luna 3,0 X 50 mm S10

%B inicial = 0

%B final = 100

Tempo de gradiente = 2 min

Tempo de interrupção = 3 min

Taxa de Fluxo = 4 mL/min

Comprimento de onda = 220 nm

Solvente A = TFA a 0,1% em 10% de metanol/90% de H_2O

Solvente B = TFA a 0,1% em 90% de metanol/10% de H_2O

Condição 2

Coluna = Fenomenex-Luna 4,6 X 50 mm S10

%B inicial = 0

%B final = 100

Tempo de gradiente = 2 min

Tempo de interrupção = 3 min

Taxa de Fluxo = 5 mL/min

Comprimento de onda = 220 nm

Solvente A = TFA a 0,1% em 10% de metanol/90% de H_2O

Solvente B = TFA a 0,1% em 90% de metanol/10% de H_2O

Condição 3

Coluna = HPLC XTERRA C18 3,0 x 50 mm S7

%B inicial = 0

%B final = 100

Tempo de gradiente = 3 min

Tempo de interrupção = 4 min

Taxa de Fluxo = 4 mL/min

Comprimento de onda = 220 nm

Solvente A = TFA a 0,1% em 10% de metanol/90% de H_2O

Solvente B = TFA a 0,1% em 90% de metanol/10% de H_2O

Método A: LCMS - Xterra MS C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 30,0 minutos, tempo de controle de 1 minuto, A = 5% acetonitrila, 95% de água, 10 mm de acetato de amônio, B = 95% acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio.

Método B: HPLC - X-Terra C-18 4,6 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 10,0 minutos, tempo de controle de 1 minuto, A = 10% de metanol, 90% de água, TFA a 0,1%, B = 90% de metanol, 10% de água, TFA a 0,1%.

Método C: HPLC - YMC C-18 4,6 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 10,0 minutos, tempo de controle de 1 minuto, A = 10% de metanol, 90% de água, 0,2% de H_3PO_4, B = 90% de metanol, 10% de água, 0,2% de H_3PO_4.

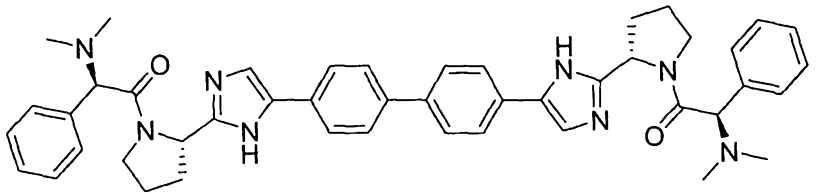
Método D: HPLC - Fenomenex C-18 4,6 x 150 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 10,0 minutos, tempo de controle de 1 minuto, A = 10% de metanol, 90% de água, 0,2% de H_3PO_4, B = 90% de metanol, 10% de água, 0,2% de H_3PO_4

Método E: LCMS - Gemini C-18 4,6 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 10,0 minutos, tempo de controle de 1 minuto, A = 5% acetonitrila, 95% de água, 10 mm de acetato de amônio, B = 95% acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio.

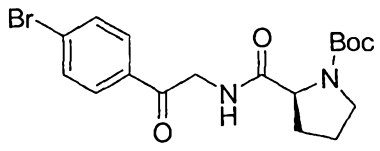
Método F: LCMS-Luna C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 7,0 minutos, tempo de controle de 1 minuto, A = 5% acetonitrila, 95% de água, 10 mm de acetato de amônio, B = 95% acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio.

Exemplo 1

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)



Exemplo 1, Etapa a

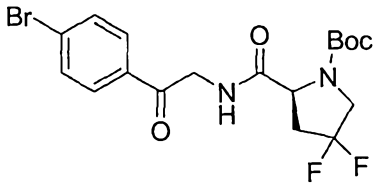


1a

N,N-Diisopropiletilamina (18 mL, 103,3 mmols) foi adicionada gota a gota, durante 15 minutos, a uma mistura heterogênea de *N*-Boc-L-prolina (7,139 g, 33,17 mmols), HATU (13,324 g, 35,04 mmols), o sal de HCl de 2-amino-1-(4-bromofenil)etanona (8,127 g, 32,44 mmols), e DMF (105 mL), e agitada em condição ambiente durante 55 minutos. A maior parte do componente volátil foi removida em vácuo, e o resíduo resultante foi dividido entre acetato de etila (300 mL) e água (200 mL). A camada orgânica foi lavada com água (200 mL) e salmoura, secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. Uma malha de sílica-gel foi preparada do resíduo e submetida

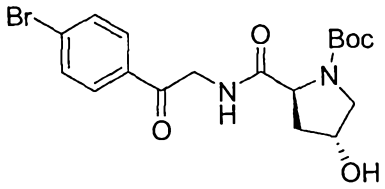
à cromatografia instantânea (sílica-gel; 50-60 % de acetato de etila/hexanos) para fornecer cetoamida 1a como um sólido branco (12,8 g). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 8,25-8,14 (m, 1H), 7,92 (br d, *J* = 8,0, 2H), 7,75 (br d, *J* = 8,6, 2H), 4,61 (dd, *J* = 18,3, 5,7, 1H), 4,53 (dd, *J* = 18,1, 5,6, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,18-2,20 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 3H), 1,40/1,34 (dois app br s, 9H). LC (Cond. 1): TR = 1,70 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+Na]^+$ $C_{18}H_{23}BrN_2NaO_4$: 433,07; encontrado 433,09.

Compostos análogos tais como intermediário 1-1a a 1-5a podem ser preparados por incorporação do aminoácido apropriadamente substituído e isômero de brometo de arila.



1-1a

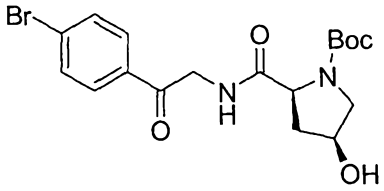
1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35/1,40 (dois br s, 9H), 2,27-2,42 (m, 1H), 2,73-2,95 (m, 1H), 3,62-3,89 (m, 2H), 4,36-4,50 (m, 1H), 4,51-4,60 (m, 1H), 4,62-4,73 (m, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* = 7,63 Hz, 2H), 8,31-8,49 (m, 1H). HPLC XTERRA C-18 4,6 × 30 mm, 0 a 100% de B durante 4 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, B = 10% de água, 90% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, TR = 1,59 minuto, 99% de índice de homogeneidade. LCMS: Anal. Calcd. para $C_{18}H_{21}BrF_2N_2O_4$: 446,06; encontrado: 445,43 $(M-H)^-$.



1-2a

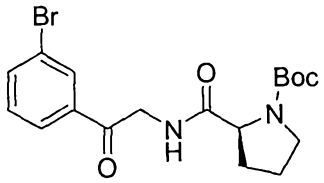
1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm (8,25 1H, s), 7,91 (2H, d, *J* = 8,24Hz), 7,75 (2H, d, *J* = 8,24 Hz), 4,98 (1H, s), 4,59-4,63 (1H, m), 4,46-4,52 (1H, m), 4,23 (1H, m), 3,37 (1H, s), 3,23-3,28 (1H, m), 2,06 (1H, m), 1,88 (1H, s), 1,38 (3H, s), 1,33 (6H, s). LCMS - Fenomenex C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B

durante gradiente de 4,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 10% de metanol, 90% de água, TFA a 0,1%, B = 90% de metanol, 10% de água, TFA a 0,1%, fase móvel, TR = 3,34 minutos, Anal Calcd. para $C_{18}H_{23}BrN_2O_5$ 427,30; encontrado 428,08 $(M+H)^+$.



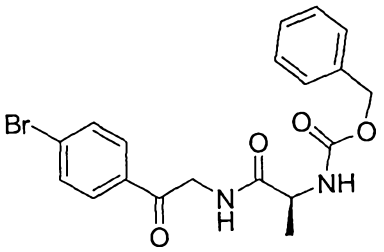
1-3a

1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,30 (1H, s) 7,93-7,96 (2H, m) 7,76 (2H d, *J* = 8,24 Hz) 5,13 (1H, s) 4,66-4,71 (1H, m) 4,52-4,55 (1H, m) 4,17 (1H, m) 3,51 (1H, s) 3,16-3,19 (1H, m) 2,36 (1H, m) 1,78 (1H, s) 1,40 (s, 3H), 1,34 (s, 6H). LCMS - Fenomenex C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 4,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 10% de metanol, 90% de água, TFA a 0,1%, B = 90% de metanol, 10% de água, TFA a 0,1%, TR= 3,69 minutos, Anal Calcd. para $C_{18}H_{23}BrN_2O_5$ 427,30; encontrado 428,16 $(M+H)^+$.



1-4a

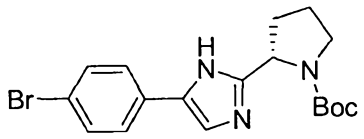
1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,29-1,47 (m, 9H), 1,67-1,90 (m, 3H), 2,00-2,20 (m, 1H), 3,23-3,30 (m, 1H), 3,34-3,44 (m, 1H), 4,16 (dd, 1H), 4,57 (q, 2H), 7,51 (t, *J* = 7,78 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 7,93, 1,22 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,15-8,29 (m, 1H). LC/MS $(M+Na)^+$ = 433,12/435,12.



1-5a

Condições de LCMS: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção. TR = 1,93 min; LRMS: Anal. Calcd. para $C_{19}H_{18}BrN_2O_4$ 418,05; encontrado: 419,07 $(M+H)^+$.

Exemplo 1, Etapa b



1b

Uma mistura de cetoamida 1a (12,8 g, 31,12 mmols) e NH_4OAc (12,0 g, 155,7 mmols) em xilenos (155 mL) foi aquecida em um tubo vedado a 140 °C durante 2 horas. O componente volátil foi removido em vácuo, e o resíduo foi dividido cuidadosamente entre acetato de etila e água, por meio do qual bastante solução de $NaHCO_3$ saturada foi adicionada a fim de tornar o pH da fase aquosa levemente básico após a agitação do sistema bifásico. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com um adicional de acetato de etila. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. O material resultante foi recristalizado de acetato de etila/hexanos para fornecer duas colheitas de imidazol 1b como um sólido denso amarelo-claro, pesando 5,85 g. O licor-mãe foi concentrado em vácuo e submetido a uma cromatografia instantânea (sílica-gel; 30% de acetato de etila/hexanos) para fornecer um adicional de 2,23 g de imidazol 1b. 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,17/11,92/11,86 (m, 1H), 7,72-7,46/7,28 (m, 5H), 4,86-4,70 (m, 1H), 3,52 (app br s, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,30-1,75 (m, 4H), 1,40/1,15 (app br s, 9H). LC (Cond. 1): TR = 1,71 min; >98% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{18}H_{23}BrN_3O_2$: 392,10; encontrado 391,96; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{18}H_{23}BrN_3O_2$: 392,0974; encontrado 392,0959

As purezas óticas das duas amostras de 1b foram avaliadas utilizando as condições de HPLC quiral observadas abaixo (ee > 99% para as colheitas combinadas; ee = 96,7% para a amostra de cromatografia instan-

tânea):

Coluna: Chiralpak AD, 10 um, 4,6 x 50 mm

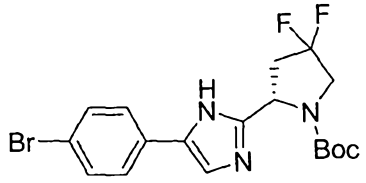
Solvente: 2% de etanol/heptano (isocrático)

Taxa de fluxo: 1 mL/min

Comprimento de onda: 220 ou 254 nm

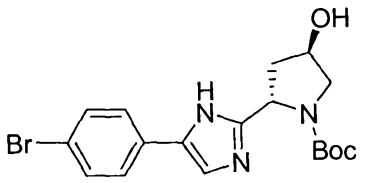
Tempo de retenção relativo: 2,83 minutos (*R*), 5,34 minutos (*S*)

Compostos análogos tais como intermediários 1-1b a 1-4b podem ser preparados por incorporação da cetoamida apropriada.



1-1b

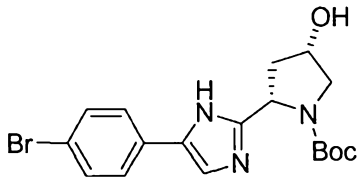
1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,17/1,40 (dois br s, 9H), 2,50-2,74 (m, *J* = 25,64 Hz, 1H), 2,84-3,07 (m, 1H), 3,88 (d, *J* = 10,07 Hz, 2H), 5,03 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,55 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,55 Hz, 2H), 12,10 (s, 1H). HPLC XTERRA C-18 4,6 × 30 mm, 0 a 100% de B durante 4 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, B = 10% de água, 90% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, TR = 1,59 minutos, 99% de índice de homogeneidade; LCMS: Anal. Calcd. para $C_{18}H_{20}BrF_2N_3O_2$: 428,27; encontrado: 428,02 $(M)^+$.



1-2b

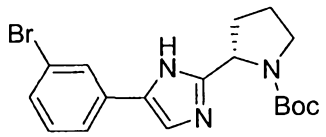
1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,89-11,99 (1H, m), 7,68 (2H, d, *J* = 8,54 Hz), 7,52-7,59 (1H, m), 7,48 (2H, d, *J* = 8,54 Hz), 4,80 (1H, m), 4,33 (1H, s), 3,51-3,60 (1H, m), 3,34 (1H, d, *J* = 10,99 Hz), 2,14 (1H, s), 1,97-2,05 (1H, m), 1,37 (3H, s), 1,10 (6H, s); LCMS - Fenomenex C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 4,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 10% de metanol, 90% de água, TFA a 0,1%, B = 90% de metanol, 10% de água, TFA a 0,1%, (TR= 3,23 min) Anal Calcd. para $C_{18}H_{22}BrN_3O_3$

408,30; encontrado 409,12 $(M+H)^+$.



1-3b

1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,06-12,24 (1H, m), 7,58-7,69 (5H, m), 4,84-4,95 (1H, m), 4,34 (1H, s), 3,61 (1H, s), 3,34-3,40 (1H, m), 2,52 (1H, s), 1,92-2,20 (1H, m), 1,43 (3H, s), 1,22 (6H, s); LCMS - Fenomenex C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 4,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 10% de metanol, 90% de água, TFA a 0,1%, B = 90% de metanol, 10% de água, TFA a 0,1%, (TR= 3,41 min) Anal Calcd. para $C_{18}H_{22}BrN_3O_3$ 408,30; encontrado 409,15 $(M+H)^+$.



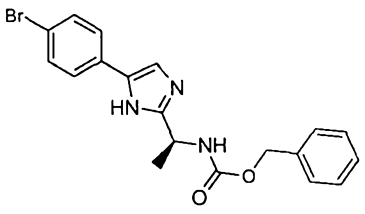
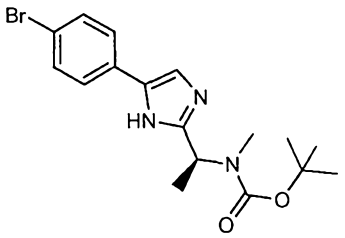
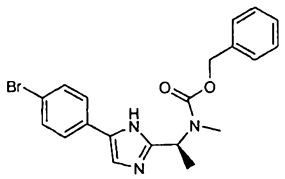
1-4b

1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98-1,51 (m, 9H), 1,82-2,12 (m, 3H), 2,31-2,48 (m, 1H), 3,30-3,51 (m, 1H), 3,52-3,66 (m, 1H), 4,88-5,16 (m, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,93 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 28,38 Hz, 1H), 14,65 (s, 1H). LC/MS $(M+H)^+$ = 391,96/393,96.

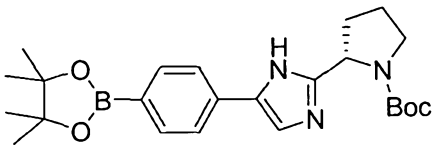
Análogos de imidazol adicionais preparados seguindo os procedimentos similares àqueles descritos acima.

Condições de LC: *Condição 1*: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

Condição 2: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

Exemplo	Estrutura	Dados
1-5b		TR = 1,70 minuto (condição 2, 98%); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{19}H_{18}BrN_3O_2$ 399,05; encontrado: 400,08 $(M+H)^+$.
1-6b		TR = 1,64 minuto (condição 2, 98%); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{17}H_{22}N_3O_2$ 379,09; encontrado: 380,06 $(M+H)^+$.
1-7b		TR = 2,28 minutos (95%); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{20}H_{21}BrN_3O_2$ 414,08; encontrado: 414,08 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{20}H_{21}BrN_3O_2$ 414,0817; encontrado: 414,0798 $(M+H)^+$.

Exemplo 1, Etapa c

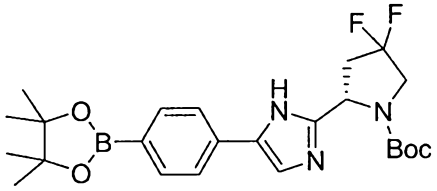


1c

$Pd(Ph_3P)_4$ (469 mg, 0,406 mmol) foi adicionado a um tubo de pressão contendo uma mistura de brometo 1b (4,008 g, 10,22 mmols), bis(pinacolato)diboro (5,422 g, 21,35 mmols), acetato de potássio (2,573 g, 26,21 mmols) e 1,4-dioxano (80 mL). O frasco de reação foi purgado com

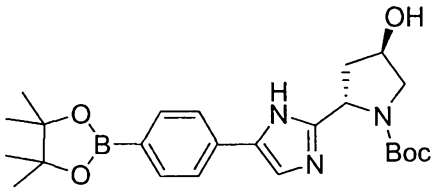
nitrogênio, tampado e aquecido com um banho de óleo a 80 °C durante 16,5 horas. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo. O material bruto foi dividido cuidadosamente entre CH_2Cl_2 (150 mL) e um meio aquoso (50 mL de água + 10 mL de solução de $NaHCO_3$ saturada). A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2, e a fase orgânica combinada foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. O material resultante foi purificado com cromatografia instantânea (a amostra foi carregada com solvente de eluição; 20-35% de acetato de etila/CH_2Cl_2) para fornecer boronato 1c, contaminado com pinacol, como um sólido denso esbranquiçado; a relação molar relativa de 1c para pinacol foi cerca de 10:1 (^{1}H RMN). A amostra pesou 3,925 g após ~2,5 dias de exposição em vácuo elevado. 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,22/11,94/ 11,87 (m, 1H), 7,79-7,50/ 7,34-7,27 (m, 5H), 4,86-4,70 (m, 1H), 3,52 (app br s, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,27-1,77 (m, 4H), 1,45-1,10 (m, 21H). LC (Cond. 1): TR = 1,64 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{24}H_{35}BN_3O_4$: 440,27; encontrado 440,23.

Compostos análogos tais como intermediários 1-1c a 1-4c podem ser preparados por incorporação do brometo de arila apropriado.



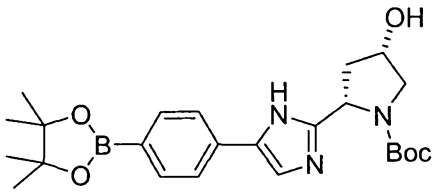
1-1c

1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,16 (s, 8H), 1,29 (s, 13H), 2,51-2,72 (m, 1H), 2,84-3,03 (m, 1H), 3,79-4,00 (m, 2H), 4,88-5,21 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,93 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,93 Hz, 2H), 12,11/12,40 (dois br s, 1H). HPLC GEMINI C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 4 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 95% de água, 5% de acetonitrila, NH_4OAc a 0,1%, B = 5% de água, 95% de acetonitrila, NH_4OAc a 0,1%, TR = 1,62 minuto, 99% de índice de homogeneidade. LCMS: Anal. Calcd. para $C_{34}H_{32}BF_2N_3O_4$: 475,34; encontrado: 474,78 $(M-H)^-$.



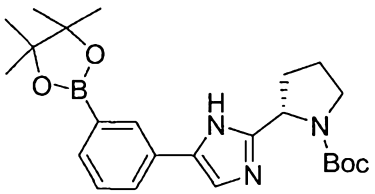
1-2c

1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,97 (1H, m), 7,62-7,75 (5H, m), 5,05 (1H d, *J* = 3,36 Hz), 4,82 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,58 (1H, m), 2,389 (1H, s), 2,17 (1 H, m), 1,38 (3H, s), 1,30 (12H, s), 1,1 (6H, s); LCMS - Fenomenex C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 4,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 5% de acetonitrila, 95% de água, 10 mm de acetato de amônio, B = 95% de acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio, TR= 3,63 minutos, Anal. Calcd. para $C_{24}H_{34}BN_3O_5$ 455,30; encontrado 456,31 $(M+H)^+$.



1-3c

1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,05-12,24 (1H, m), 7,61-7,73 (5H, m), 4,83-5,01 (1H, m), 4,33 (1H, s), 3,54-3,63 (1H, m), 3,39-3,80 (1H, m), 2,38-2,49 (1H, m), 1,98-2,01 (1H, m), 1,42 (3H, s), 1,34 (12H, s), 1,21 (6H, s); LCMS - Fenomenex C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 4,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 10% de metanol, 90% de água, TFA a 0,1%, B = 90% de metanol, 10% de água, TFA a 0,1%, TR= 3,64 minutos, Anal. Calcd. para $C_{24}H_{34}BN_3O_5$ 455,30; encontrado 456,30 $(M+H)^+$.



1-4c

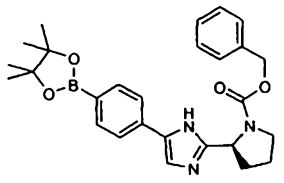
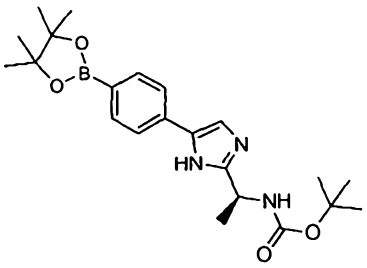
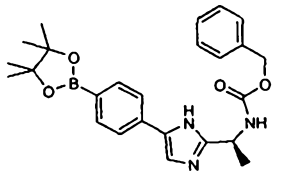
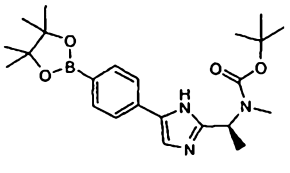
1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,02-1,54 (m, 21H), 1,75-2,07 (m, 3H), 2,09-2,33 (m, 1H), 3,32-3,44 (m, 1H), 3,55 (s, 1H), 4,69-4,94 (m, 1H), 7,33 (t,

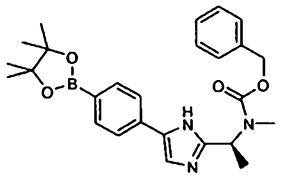
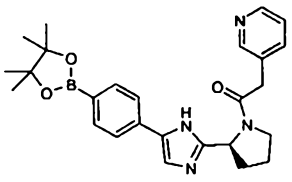
J = 7,32 Hz, 1H), 7,41-7,57 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 7,32 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 11,62-12,07 (m, 1H). LC/MS $(M+H)^+$ = 440,32.

Ésteres borônicos adicionais: Condições para 1-5c até 1-10c

Condições de LCMS: *Condição 1*: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

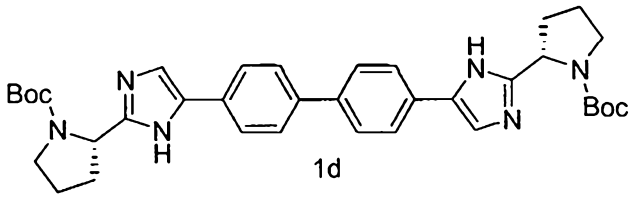
Condição 2: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

1-5c		TR = 1,84 minuto (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{27}H_{32}BN_3O_4$ 473; encontrado: 474 $(M+H)^+$.
1-6c		TR = 1,84 minuto (condição 2); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{22}H_{32}BN_3O_4$ 413; encontrado: 414 $(M+H)^+$.
1-7c		TR = 1,85 minuto (condição 2); L-RMS: Anal. Calcd. para $C_{25}H_{31}BN_3O_4$ 448; encontrado: 448 $(M+H)^+$.
1-8c		TR = 2,49 (76%, éster borônico) e 1,81 (21,4%, ácido borônico); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{23}H_{35}N_3O_4B$ 428,27; encontrado: 428,27 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{23}H_{35}N_3O_4B$ 428,2721; encontrado: 428,2716 $(M+H)^+$.

1-9c		TR = 2,54 (74,2%, éster borônico) e 1,93 (25,8%, ácido borônico); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{26}H_{33}N_3O_4B$ 462,26; encontrado: 462,25 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{26}H_{33}N_3O_4B$ 462,2564; encontrado: 462,2570 $(M+H)^+$.
1-10c		TR = 1,91 min (64,5 %, éster borônico) e 1,02 (33,8 %, ácido borônico); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{26}H_{32}N_4O_3{}^{10}B$ 458,26; encontrado: 458,28 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{26}H_{32}N_4O_3{}^{10}B$ 458,2604; encontrado: 458,2617 $(M+H)^+$.

Exemplo 1, Etapa d

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil))di(1-pirrolidinacarboxilato) de di-terc-butila

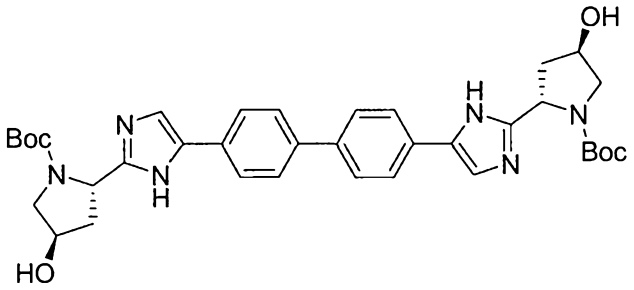


1d

$Pd(Ph_3P)_4$ (59,9 mg, 0,0518 mmol) foi adicionado a uma mistura de brometo 1b (576,1 mg, 1,469 mmol), boronato 1c (621,8 mg, 1,415 mmol), $NaHCO_3$ (400,4 mg, 4,766 mmols) em 1,2-dimetoxietano (12 mL) e água (4 mL). A mistura reacional foi inundada com nitrogênio, aquecida com um banho de óleo a 80 °C durante 5,75 horas, e em seguida o componente volátil foi removido em vácuo. O resíduo foi dividido entre 20% de metanol/ $CHCl_3$ (60 mL) e água (30 mL), e a fase aquosa foi extraída com 20% de metanol/$CHCl_3$ (30 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. Uma malha de sílica-gel foi preparada do material bruto resultante e submetida à cromatografia instantânea (acetato de etila) para fornecer o dímero 1d, contaminado com

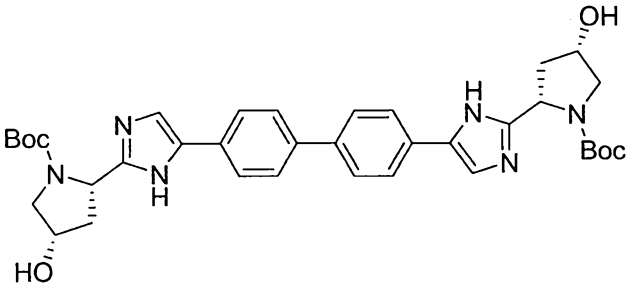
Ph_3PO, como um sólido esbranquiçado (563 mg). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,21-12-16/11,95-11,78 (m, 2H), 7,85-7,48/ 7,32-7,25 (m, 10H), 4,90-4,71 (m, 2H), 3,60-3,32 (m, 4H), 2,30-1,79 (m, 8H), 1,46-1,10 (m, 18H). LC (Cond. 1b): TR = 1,77 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{45}BN_6O_4$: 625,35; encontrado 625,48.

Análogos simétricos adicionais podem ser preparados em modelo similar.



1-1d

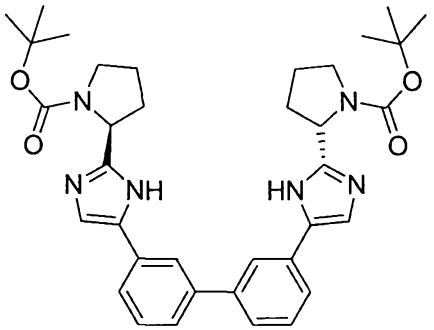
Exemplo 1-1d foi preparado utilizando os intermediários 1-2c e 1-2b. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,94-12,22 (2H, m) 7,53-7,82 (10H, m) 4,82-4,92 (2 H, m) 4,34-4,43 (2 H, m) 3,55-3,64 (2 H, m) 3,36 (2 H, d, *J* = 11,29 Hz) 2,12-2,22 (2 H, m) 2,02-2,11 (2 H, m) 1,40 (6 H, s) 1,14 (12 H, s); LCMS - Fenomenex C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 4,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 10% de metanol, 90% de água, TFA a 0,1%, B = 90% de metanol, 10% de água, TFA a 0,1%, TR= 3,32 min, Anal. Calcd. para 656,79; encontrado 657,40 $(M+H)^+$. Nominal/LRMS - $(M+H)^+$-657,42, $(M-H)^-$-655,28.



1-2d

Exemplo 1-2d foi preparado utilizando os intermediários 1-3b e 1-3c. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,00-12,20 (2H, m) 7,56-7,76 (10H, m) 4,90 (1H, s) 4,82 (1H, s) 4,25-4,34 (2H, m) 3,56 (2H, s) 3,34-3,47

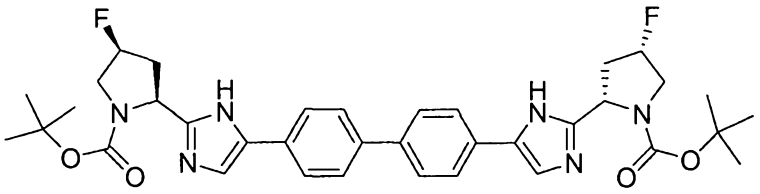
(2H, m) 1,97-2,13 (4H, m) 1,39 (9H, m) 1,20 (9H, s); LCMS - Fenomenex C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 4,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 10% de metanol, 90% de água, TFA a 0,1%, B = 90% de metanol, 10% de água, TFA a 0,1%; TR= 3,35 min, Anal. Calcd. para 656,79; encontrado 657,30 $(M+H)^+$.



1-2d-1

(2S)-2-(4-(3'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila

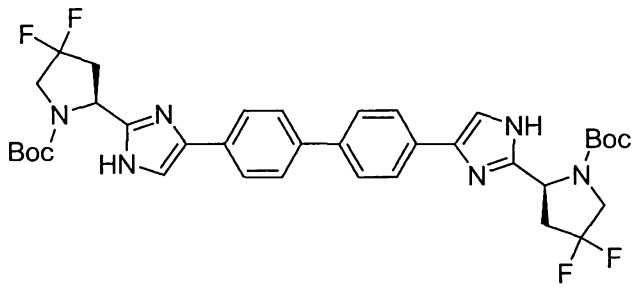
Exemplo 1-2d-1 foi preparado utilizando os intermediários 1-4c e 1-4b. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,09-1,51 (m, 18H), 1,84-2,15 (m, 6H), 2,34-2,50 (m, 2H), 3,35-3,52 (m, 2H), 3,54-3,67 (m, 2H), 5,08 (d, *J* = 5,49 Hz, 2H), 7,68 (t, *J* = 7,78 Hz, 2H), 7,78-7,92 (m, 4H), 8,11-8,30 (m, 4H), 14,81 (s, 2H). LC/MS $(M+H)^+$ = 625,48.



1-2d-2

Diol 1-1d (0,15 g, 0,23 mmol) foi adicionado como um sólido a uma solução de trifluoreto de bis(2-metoxietil) aminoenxofre (0,1 mL, 0,51 mmol) em 1,0 mL de CH_2Cl_2 resfriada para -78 °C. A reação foi agitada a -78 °C durante duas horas e em seguida aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. A reação foi vertida em solução de bicarbonato de sódio saturada e agitada até o borbulhamento cessar. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída uma vez com CH_2Cl_2. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados ($MgSO_4$), filtrados, e

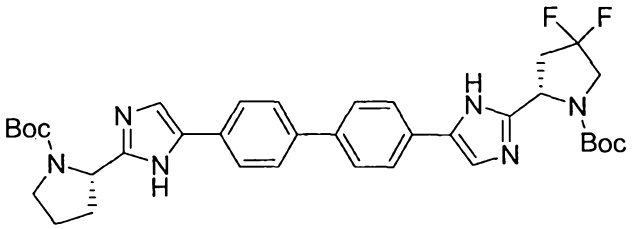
concentrados para fornecer um óleo amarelo. O óleo foi triturado com CH_2Cl_2 e pentano para fornecer o produto desejado como um sólido castanho (0,092 g, 61%). 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,76-11,94 (2H, m), 7,77 - 7,85 (4 H, m), 7,66 - 7,72 (4 H, m), 7,60 - 7,66 (2 H, m, *J* = 11,60 Hz), 5,39 (1 H, s), 5,28 (1 H, s), 5,03 (2 H, s), 3,66 - 3,79 (4 H, m), 2,61 - 2,70 (2 H, m), 2,28 - 2,38 (2 H, m), 1,42 (10 H, s), 1,24 (8 H, s). LCMS - Fenomenex C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 4,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 10% de metanol, 90% de água, TFA a 0,1%, B = 90% de metanol, 10% de água, TFA a 0,1%, (t_R= 3,58 min) Anal Calcd. para $C_{36}H_{42}F_2N_6O_4$ 660,70; encontrado 661,68 $(M+H)^+$.



1-2d-3

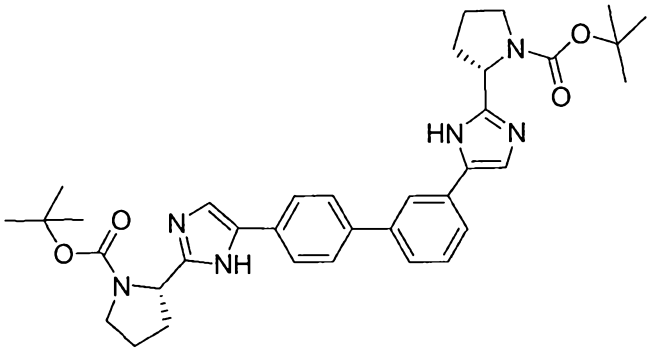
Preparado de 1-1b e 1-1c da mesma maneira como a preparação de 1d de 1b e 1c. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,18/1,40 (dois br. s., 18H), 2,53 - 2,75 (m, *J* = 25,94 Hz, 2H), 2,86 - 3,06 (m, 2H), 3,78 - 4,02 (m, 4H), 5,04 (br s, 2H), 7,17 - 8,24 (m, 10H), 12,07/12,37 (dois br. s., 2H); HPLC XTERRA C-18 3,0 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, B = 10% de água, 90% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, TR = 1,31 min, 99% de índice de homogeneidade. LCMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{40}F_4N_6O_4$: 696,73; encontrado: 967,64 $(M+H)^+$.

Compostos dissimétricos tais como intermediários 1-3d e 1-4d podem ser preparados pelo mesmo método. Por exemplo, reação de 1-1c com 1b da mesma maneira como descrito acima para a preparação de 1d forneceu 1-3d. Similarmente, reação de 1-4c com 1b da mesma maneira como descrito acima para a preparação de 1d forneceu 1-4d.



1-3d

1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,40/1,18 (dois br s, 18H), 1,90-2,02 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 1H), 2,28-2,46 (m, 2H), 2,68-2,87 (m, 1H), 3,35-3,49 (m, 1H), 3,53-3,62 (m, 1H), 3,82-4,10 (m, 2H), 4,92-5,11 (m, 1H), 5,28 (s, 1H), 7,79-8,00 (m, 8H), 8,03-8,25 (m, 2H), 13,77-15,16 (m, 2H); HPLC XTERRA C-18 3,0 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 4 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, B = 10% de água, 90% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, TR = 1,22 minuto, 99% de índice de homogeneidade. LCMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{42}F_2N_6O_4$: 660,75; encontrado: 661,98 $(M+H)^+$.



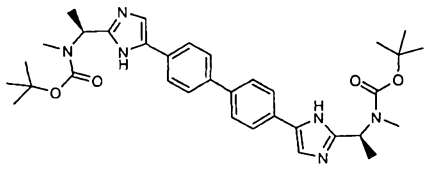
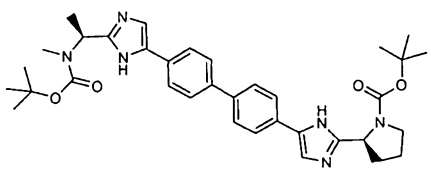
1-4d

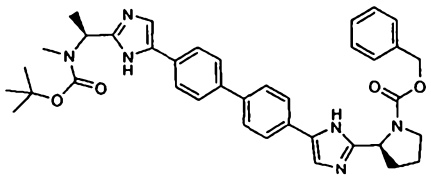
Exemplo 1-4d foi preparado de 1-4c e 1b em modelo similar à preparação de 1d de 1b e 1c. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,99 - 1,60 (m, 18 H) 1,75 - 2,11 (m, *J* = 73,24 Hz, 6 H) 2,12 - 2,32 (m, 2 H) 3,32 - 3,41 (m, 2 H) 3,56 (s, 2 H) 4,63 - 5,02 (m, 2 H) 6,98 - 8,28 (m, 10 H) 11,67 - 12,33 (m, 2 H); Condições de LC: Fenomenex Luna 3,0 X 5,0 mm S10, Solvente A - TFA a 0,1% em 10% de MeOH/90% de H_2O, Solvente B - TFA a 0,1% em 90% de MeOH/10% de H_2O, 0 a 100% de B durante 2 min, Tempo de interrupção = 3 min, Taxa de fluxo = 4 ml/min, Comprimento de onda = 220 nm, LC/MS $(M+H)^+$ = 625,32. Tempo de retenção = 1,438 min

Análogos de bifenila adicionais foram preparados similarmente.

Condições de LC para os exemplos 1-5d até 1-7d: *Condição 1*: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

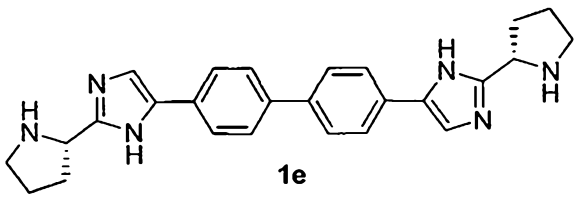
Condição 2: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

Exemplo	*Nome do Composto*	*Estrutura*	*Dados de Caracterização*
1-5d	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(1S)-1,1-etanodiil))bis(metilcarbamato) de di-*terc*-butila	 Preparado de 1-8c e 1-6b	TR = 1,64 minuto (>95%); Condição 2; LCMS: Anal. Calcd $C_{34}H_{45}N_6O_4$ 601,35; encontrado: 601,48 $(M+H)^+$; LRMS: Anal. Calcd. para $C_{34}H_{44}N_6O_4$ 600,34; encontrado: 601,32 $(M+H)^+$.
1-6d	(2S)-2-(5-(4'-(2-((1S)-1-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)etil)-1H-imidazol-	 Preparado de 1-8c e 1b	TR = 1,63 minuto (>95%); Condição 2; LCMS: Anal. Calcd

	5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de *terc*-butila		$C_{35}H_{45}N_6O_4$ 613,34; encontrado: 613,56 $(M+H)^+$; LRMS: Anal. Calcd. para $C_{35}H_{44}N_6O_4$ 612,34; encontrado: 613,33 $(M+H)^+$.
1-7d	(2S)-2-(5-(4'-(2-((1S)-1-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)etil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de benzila	 Preparado de 1-6b e 1-5c	TR = 1,65 minuto (>95%); Condição 2; LCMS: Anal. Calcd $C_{38}H_{43}N_6O_4$ 647,33; encontrado: 647,44 $(M+H)^+$; LRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{42}N_6O_4$ 646,33; encontrado: 647,34 $(M+H)^+$.

Exemplo 1, Etapa e

5,5'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol)

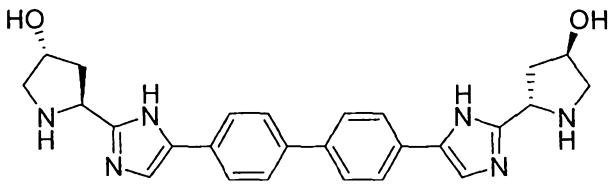


1e

Uma mistura de carbamato 1d (560 mg) e TFA a 25%/CH_2Cl_2

(9,0 mL) foi agitada em condição ambiente durante 3,2 horas. O componente volátil foi removido em vácuo, e o material resultante foi de base livre utilizando uma coluna MCX (lavagem de metanol; 2,0 M de eluição de NH_3/metanol) para fornecer pirrolidina 1e como um sólido amarelo fosco (340 mg). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 11,83 (br s, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,1, 4H), 7,66 (d, *J* = 8,3, 4H), 7,46 (br s, 2H), 4,16 (app t, *J* = 7,2, 2H), 2,99-2,69 (m, 6H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,94-1,66 (m, 6H). LC (Cond. 1): TR = 1,27 min; > 98% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{26}H_{29}N_6$: 425,25; encontrado 425,25; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{26}H_{29}N_6$: 425,2454; encontrado 425,2448

Análogos adicionais tais como 1-1e a 1-4e podem ser preparados em um modelo similar.

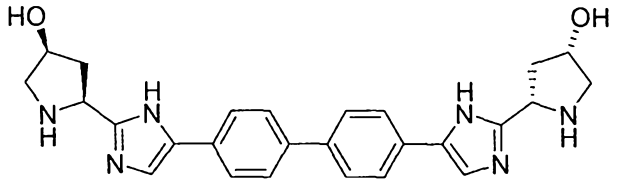


· 4 HCl

1-1e

A uma solução de 1-1d 5,5'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato) de (3R,3'R,5S,5'S)-*terc*-butila em 3 mL de dioxano foi adicionado 0,8 mL de uma solução a 4,0 M de HCl em dioxano. A reação foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O sólido castanho resultante foi secado sob vácuo para fornecer 1-1e (3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil))dipirrolidin-3-oltetracloridrato (0,55 g, 100% de produção). Utilizado sem outra purificação, 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,33 (s, 2H), 9,85 (s, 2H), 8,09 (s, 2H), 8,01 (d, *J* = 8,24 Hz, 4H), 7,88 (d, *J* = 8,24 Hz, 4H), 5,14 (m, 2H), 4,62 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,23 (d, *J* = 11,29 Hz, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,44 (dd, *J* = 13,43, 6,71 Hz, 2H); LCMS - Waters-Sunfire C-18 4,6 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 4,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 10% de metanol, 90% de água, TFA a 0,1%, B = 90% de metanol, 10% de água, TFA a 0,1%, TR= 1,35 mi-

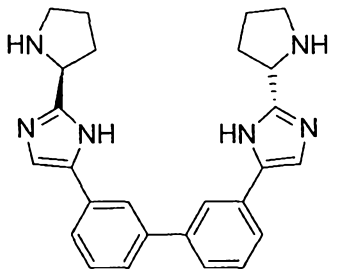
nuto Anal. Calcd. para 456,30; encontrado 457,25 $(M+H)^+$; Nominal/LRMS - $(M+H)^+$ 457,35.



· 4 HCl

1-2e

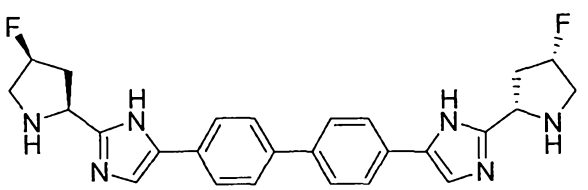
Exemplo 1-2e foi preparado em modelo similar ao método descrito para a preparação de 1-1e. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,32 (1 H, s) 8,01 (2 H, s) 7,97 (4 H, d, *J* = 8,24 Hz) 7,86 (4 H, d, *J* = 8,24 Hz) 5,01-5,10 (2 H, m) 4,52-4,60 (2 H, m) 3,36-3,45 (2 H, m) 3,25 (2 H, s) 2,60-2,68 (2 H, m) 2,40-2,48 (2 H, m); LCMS - Fenomenex C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 4,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 10% de metanol, 90% de água, TFA a 0,1%, B = 90% de metanol, 10% de água, TFA a 0,1%, TR= 2,10 min., Anal. Calcd. para 456,30; encontrado 457,22 $(M+H)^+$



1-2e-1

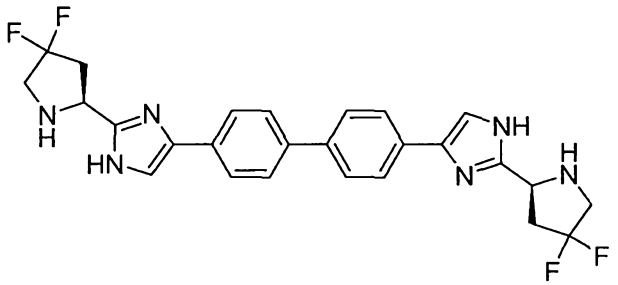
2-((2S)-2-pirrolidinil)-4-(3'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3-bifenilil)-1H-imidazol

Exemplo 1-2e-1 foi preparado de 1-2d-1 em modelo similar descrito para a preparação de 1-1e. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,74-2,44 (m, 12H), 4,83 (s, 2H), 7,37-7,72 (m, 4H), 7,74-8,03 (m, 4H), 8,10 (s, 2H), 9,14 (s, 2H), 9,81 (s, 2H). LC/MS $(M+H)^+$ = 425,30.



1-2e-2

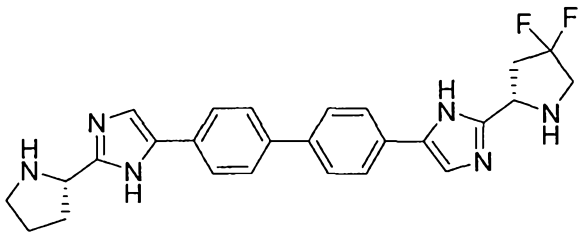
A uma solução de 1-2d-2 (0,084 g, 0,13 mmol) em 1 mL de dioxano foi adicionado 0,5 mL de uma solução a 4,0 M de HCl em dioxano. A reação foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O sólido castanho resultante foi secado sob vácuo para fornecer 1-2e-2 (0,077 g, 100% de produção). O composto foi utilizado sem outra purificação. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,00 (2H, s), 7,97 (4H, d, *J* = 8,55 Hz), 7,85 (4H, d, *J* = 8,24 Hz), 5,63 (1H, s), 5,52 (1H, s), 5,09 - 5,17 (2H, m), 3,67 - 3,74 (2H, m), 3,63 - 3,67 (2H, m), 3,07 - 3,14 (1H, m), 2,89 - 2,96 (1H, m), 2,81 - 2,87 (2H, m); LCMS - Fenomenex C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 4,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 10% de metanol, 90% de água, TFA a 0,1%, B = 90% de metanol, 10% de água, TFA a 0,1%, (t_R= 2,22 min) Anal Calcd. para $C_{26}H_{26}F_2N_6$ 460,53; encontrado 461,37 $(M+H)^+$.



1-2e-3

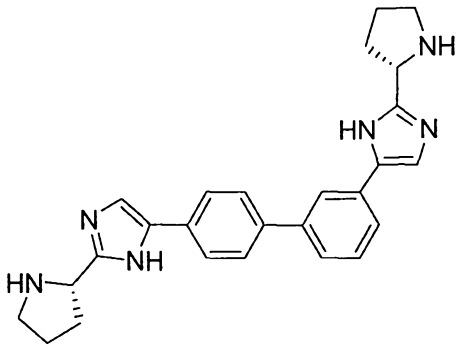
Preparado de 1-2d-3 da mesma maneira como a preparação de 1-1e de 1-1d. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,97 - 3,13 (m, 4H), 3,64 - 3,91 (m, 4H), 5,16 (d, *J* = 6,41 Hz, 2H), 7,84 (d, *J* = 7,93 Hz, 4H), 7,96 (d, *J* = 7,93 Hz, 4H), 8,00 (s, 2H); HPLC XTERRA C-18 3,0 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 4 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, B = 10% de água, 90% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, TR = 1,66 min, 92% de índice de homogeneidade. LCMS: Anal. Calcd. para $C_{26}H_{24}F_4N_6$: 496,50; encontrado: 495,53 $(M-H)^-$.

Compostos dissimétricos análogos tais como intermediários 1-3e e 1-4e podem ser preparados pelo mesmo método.



1-3e

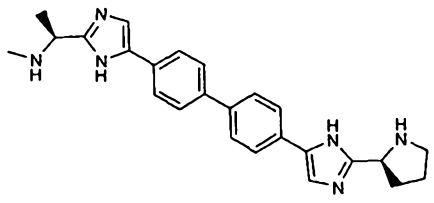
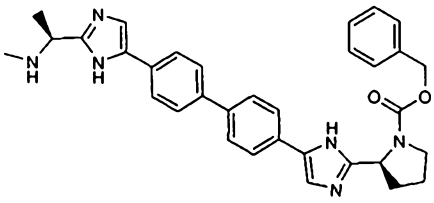
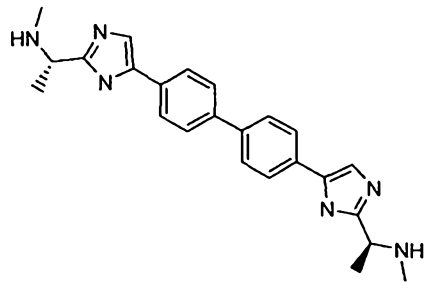
1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,87-2,09 (m, 1H), 2,13-2,26 (m, 1H), 2,37-2,47 (m, 2H), 2,92-3,12 (m, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,40-3,49 (m, 1H), 3,67-3,91 (m, 2H), 4,96-5,05 (m, 1H), 5,14 (t, *J* = 8,70 Hz, 1H), 7,86 (t, *J* = 9,00 Hz, 4H), 7,93-8,03 (m, 5H), 8,10 (s, 1H), 10,26/9,75 (dois br s., 2H); HPLC XTERRA C-18 3,0 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 4 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, B = 10% de água, 90% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, TR = 0,8622 minuto, 99% de índice de homogeneidade; LCMS: Anal. Calcd. para $C_{26}H_{26}F_2N_6$: 460,52; encontrado: 461,45 $(M+H)^+$.



1-4e

Exemplo 1-4e foi preparado de 1-4d em modelo similar àquele descrito para a preparação de 1-1e de 1-1d. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,90 - 2,13 (m, 2 H) 2,12 - 2,31 (m, 2 H) 2,36 - 2,60 (m, 4 H) 3,29 - 3,55 (m, 4 H) 5,00 (s, 2 H) 7,35 - 8,50 (m, 10 H) 9,76 (s, 2 H) 10,12 - 10,45 (m, 2 H). Condições de LC: Fenomenex Luna 3,0 X 5,0 mm S10, Solvente A - TFA a 0,1% em 10% de MeOH/90% de H_2O, Solvente B - TFA a 0,1% em 90% de MeOH/10% de H_2O, 0 a 100% de B durante 2min, Tempo de interrupção = 3 min, Taxa de fluxo = 4 ml/min, Comprimento de onda = 220 nm, LC/MS $(M+H)^+$ = 425,28. Tempo de retenção = 0,942 min

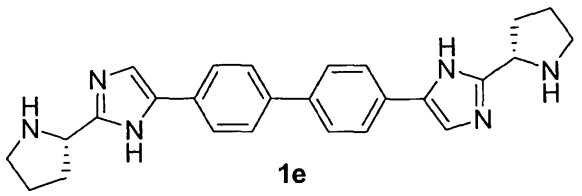
Análogos adicionais foram preparados similarmente:

Exemplo	Nome do Composto	Estrutura	Dados
1-5e		 Preparado de 1-6d	TR = 1,37 min; LCMS: Anal. Calcd. para $C_{25}H_{28}N_6$ 412; encontrado: 413 $(M+H)^+$.
1-6e		 Preparado de 1-7d	TR = 1,43 min; LCMS: Anal. Calcd. para $C_{33}H_{35}N_6O_2$ 547; encontrado: 547 $(M+H)^+$.
1-7e		 Preparado de 1-5d	TR = 1,12 min; LRMS: Anal. Calcd. para $C_{24}H_{28}N_6$ 400,24; encontrado: 401,22 $(M+H)^+$.

Condições de LC para 1-5e até 1-7e: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

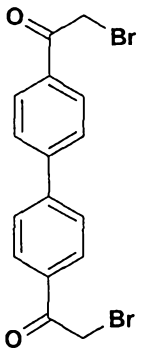
Síntese Alternativa de Exemplo 1, Etapa e

5,5'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol)



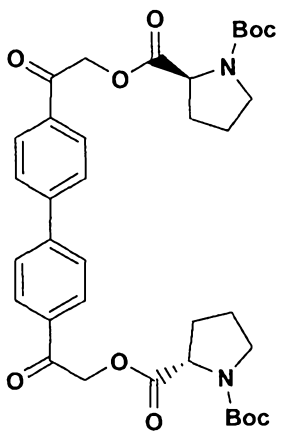
1e

Exemplo A-1e-1



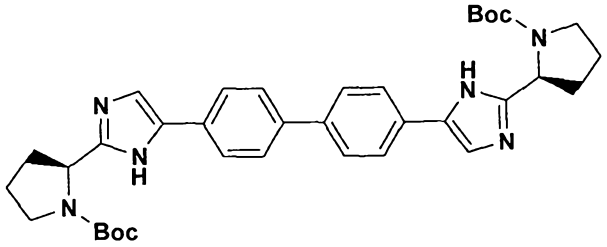
Um frasco de base redonda de 3 gargalos de 1 L, ajustado com uma linha de nitrogênio, agitador aéreo e pilha termoelétrica foi carregado com 20 g (83,9 mmols, 1 equiv) de 1,1'-(bifenil-4,4'-diil)dietanona, 200 mL de CH_2Cl_2 e 8,7 mL (27,1 g, 169,3 mmols, 2,02 equiv) de bromo. A mistura foi deixada agitar sob nitrogênio durante cerca de 20 h sob condições ambientes. A suspensão resultante foi carregada com 200 mL de CH_2Cl_2 e concentrada para cerca de 150 mL por meio de destilação a vácuo. A suspensão foi em seguida permutada de solvente em THF para um volume alvo de 200 mL por meio de destilação a vácuo. A suspensão foi resfriada para 20-25 °C durante 1 h e deixada agitar a 20-25 °C durante um adicional de hora. Os sólidos cristalinos esbranquiçados foram filtrados e lavados com 150 mL de CH_2Cl_2. O produto foi secado sob vácuo a 60 °C para fornecer 27,4 g (69,2 mmols, 82%) do produto desejado: 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95-7,85 (m, 4H), 7,60-7,50 (m, 4H), 4,26 (s, 4H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 191,0, 145,1, 133,8, 129,9, 127,9, 30,8; IR (KBr, cm-1) 3007, 2950, 1691, 1599, 1199; Anal calcd para $C_{16}H_{12}Br_2O_2$: C, 48,52; H, 3,05; Br, 40,34. encontrado: C, 48,53; H, 3,03; Br, 40,53. HRMS calcd para $C_{16}H_{13}Br_2O_2$ (M + H; DCI^+): 394,9282. encontrado: 394,9292. pf 224-226 °C.

Exemplo A-1e-2



Um frasco encamisado de 500 mL, ajustado com uma linha de nitrogênio, pilha termoelétrica e agitador aéreo, foi carregado com 20 g (50,5 mmols, 1 equiv) de Exemplo A-1e-1, 22,8 g (105,9 mols, 2,10 equiv) de 1-(*terc*-butoxicarbonil)-L-prolina, e 200 mL de acetonitrila. A suspensão foi resfriada para 20 °C seguida pela adição de 18,2 mL (13,5 g, 104,4 mmols, 2,07 equiv) de DIPEA. A suspensão foi aquecida para 25 °C e deixada agitar durante 3 h. A solução orgânica, clara resultante foi lavada com 3 x 100 mL de NaCl aquoso a 13 % em peso. A solução de acetonitrila rica foi permutada de solvente em tolueno (volume alvo = 215 mL) por destilação a vácuo até existir menos do que 0,5 % em vol de acetonitrila.

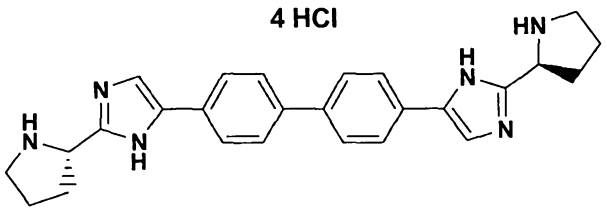
Exemplo A-1e-3



A solução de tolueno acima do Exemplo A-1e-2 foi carregada com 78 g (1,011 mol, 20 equiv) de acetato de amônio e aquecida para 95-100 °C. A mistura foi deixada agitar a 95-100 °C durante 15 h. Após conclusão da reação, a mistura foi resfriada para 70-80 °C e carregada com 7 mL de ácido acético, 40 mL de n-butanol, e 80 mL de 5 % em vol de ácido acético aquoso. A solução bifásica resultante foi dividida ao mesmo tempo que mantendo uma temperatura > 50 °C. A fase orgânica rica foi carregada com 80 mL de ácido acético aquoso a 5 % em vol, 30 mL de ácido acético e 20 mL de n-butanol ao mesmo tempo que mantendo uma temperatura > 50 °C.

A solução bifásica resultante foi dividida ao mesmo tempo que mantendo uma temperatura > 50 °C e a fase orgânica rica foi lavada com um adicional de 80 mL de ácido acético aquoso a 5 % em vol. A fase orgânica rica foi em seguida permutada de solvente em tolueno para um volume alvo de 215 mL por destilação a vácuo. Ao mesmo tempo que mantendo uma temperatura > 60 °C, 64 mL de MeOH foram carregados. A suspensão resultante foi aquecida para 70-75 °C e envelhecida durante 1 h. A suspensão foi resfriada para 20-25 °C durante 1 h e envelhecida naquela temperatura durante um adicional de hora. A suspensão foi filtrada e a massa foi lavada com 200 mL de 10:3 de tolueno:MeOH. O produto foi secado sob vácuo a 70 °C, resultando em 19,8 g (31,7 mmols, 63%) do produto desejado: 1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,00-11,00 (s, 2H), 7,90-7,75 (m, 4H), 7,75-7,60 (m, 4H), 7,60-7,30 (s, 2H), 4,92-4,72 (m, 2H), 3,65-3,49 (m, 2H), 3,49-3,28 (m, 2H), 2,39-2,1 (m, 2H), 2,10-1,87 (m, 6H), 1,60-1,33 (s, 8H), 1,33-1,07 (s, 10H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 154,1, 153,8, 137,5, 126,6, 125,0, 78,9, 78,5, 55,6, 55,0, 47,0, 46,7, 33,7, 32,2, 28,5, 28,2, 24,2, 23,5; IR (KBr, cm-1) 2975, 2876, 1663, 1407, 1156, 1125; HRMS calcd para $C_{36}H_{45}N_6O_4$ (M + H; ESI^+): 625,3502. encontrado: 625,3502. pf 190-195 °C (decomposto).

Exemplo A-1e-4

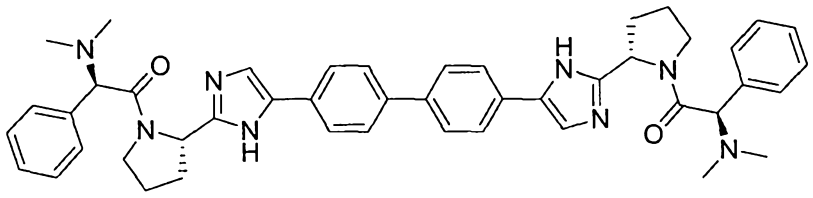


A um reator de 250 mL equipado com uma linha de nitrogênio e agitador aéreo, 25,0 g de Exemplo A-1e-3 (40,01 mmols, 1 equiv) foram carregados seguidos por 250 mL de metanol e 32,85 mL (400,1 mmols, 10 equiv) de cloreto de hidrogênio aquoso a 6 M. A temperatura foi aumentada para 50 °C e agitada a 50 °C durante 5 h. A suspensão resultante foi resfriada para 20-25 °C e mantida com agitação durante aproximadamente 18 h. Filtração da suspensão forneceu um sólido que foi lavado sucessivamente com 100 ml de 90% de metanol/água (V/V) e 2 x 100 mL de metanol. A massa úmida foi secada em um forno a vácuo a 50 °C durante a noite para

fornecer 18,12 g (31,8 mmols, 79,4%) do produto desejado.

Recristalização de Exemplo A-1e-4

A um reator de 250 mL equipado com uma linha de nitrogênio e um agitador aéreo, 17,8 g de Exemplo A-1e-4 bruto foram carregados seguidos por 72 mL de metanol. A suspensão resultante foi agitada a 50 °C durante 4 h, resfriada para 20-25 °C e mantida com agitação a 20-25 °C durante 1 h. Filtração da suspensão forneceu um sólido cristalino que foi lavado com 60 mL de metanol. A massa úmida resultante foi secada em um forno a vácuo a 50 °C durante 4 dias para produzir 14,7 g (25,7 mmols, 82,6%) do produto desejado: 1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,5-10,25 (br, 2H), 10,1-9,75 (br, 2H), 8,19 (s, 2H), 7,05 (d, J = 8,4, 4H), 7,92 (d, J = 8,5, 4H), 5,06 (m, 2H), 3,5-3,35 (m, 4H), 2,6-2,3 (m, 4H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,18-1,96 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 156,6, 142,5, 139,3, 128,1, 127,5, 126,1, 116,9, 53,2, 45,8, 29,8, 24,3; IR (KBr, cm^{-1}) 3429, 2627, 1636, 1567, 1493, 1428, 1028. Anal calcd para $C_{26}H_{32}N_6Cl_4$: C, 54,75; H, 5,65; Cl, 24,86; Ajustado para 1,9% de água: C, 53,71; H, 5,76; N, 14,46; Cl, 24,39. encontrado: C, 53,74; H, 5,72; N, 14,50; Cl, 24,49; KF = 1,9. pf 240 °C (decomposto)



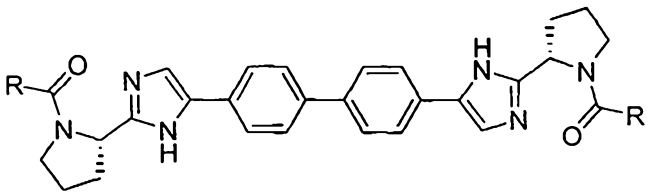
Exemplo 1

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)

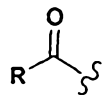
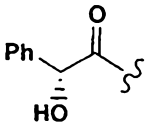
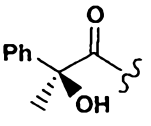
HATU (44,6 mg, 0,117 mmol) foi adicionado a uma mistura de pirrolidina 1e (22,9 mg, 0,054 mmol), diisopropiletilamina (45 μL, 0,259 mmol) e *Cap*-1 (28,1 mg, 0,13 mmol) em DMF (1,5 mL), e a mistura resultante foi agitada em ambiente durante 90 minutos. O componente volátil foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado primeiro por MCX (lavagem de metanol; 2,0 M de eluição de NH_3/metanol) e em seguida por um sistema de HPLC de fase reversa (H_2O/metanol/TFA) para fornecer o sal de TFA de E-

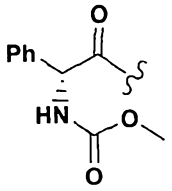
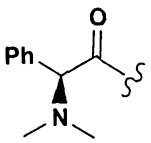
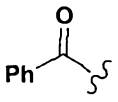
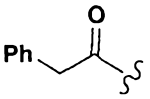
xemplo 1 como uma espuma esbranquiçada (44,1 mg). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 10,25 (br s, 2H), 8,20-7,10 (m, 20H), 5,79-5,12 (m, 4H), 4,05-2,98 (m, 4H), 2,98-2,62 (m, 6H), 2,50-1,70 (m, 14H), [Observe: o sinal do NH de imidazol foi bastante amplo para designar um deslocamento químico]; LC (Cond. 1): TR = 1,40 min; > 98% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{51}N_8O_2$: 747,41; encontrado 747,58

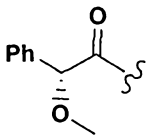
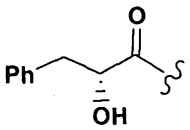
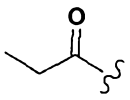
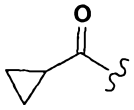
Exemplos 2 a 24-4d

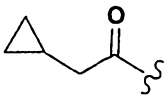
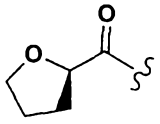
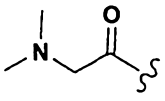


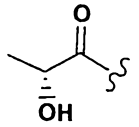
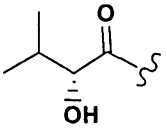
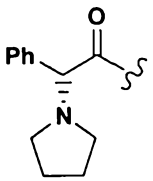
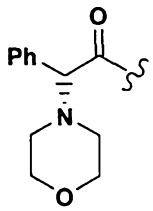
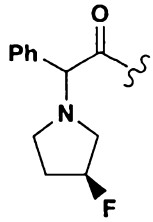
Exemplos 2 a 24-4h foram preparados como sais de TFA por substituição dos respectivos ácidos para *Cap*-1 utilizando o mesmo método descrito para o exemplo 1. Caps na seguinte tabela sem um número são comercialmente disponíveis.

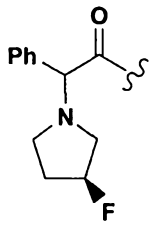
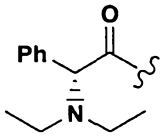
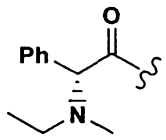
E-xem-plo	*Nome do Composto*		*TR (Cond. de LC); % de índice de homoge-neidade; Dados de MS*
2	(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(2-oxo-1-feniletanol)		1,55 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{41}N_6O_4$: 693,32; encontrado 693,46; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{41}N_6O_4$: 693,3189; encontrado 693,3182
3	(2S,2'S)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-		1,77 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$

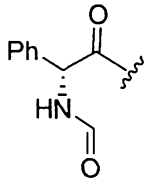
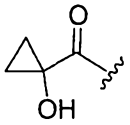
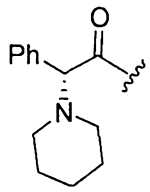
	pirrolidinadiil))bis(1-oxo-2-fenil-2-propanol)		$C_{44}H_{45}N_6O_4$: 721,35; encontrado 721,52; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{45}N_6O_4$: 721,3502; encontrado 721,3515
4	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila	 *Cap-4*	1,64 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{47}N_8O_6$: 807,36; encontrado 807,58
5	(1S,1'S)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)	 *ent de Cap-1*	1,33 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{51}N_8O_2$: 747,41; encontrado 747,64; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{51}N_8O_2$: 747,4135; encontrado 747,4103
6	5,5'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-1-benzoil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol)		1,65 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{37}N_6O_2$: 633,30; encontrado 633,51
7	5,5'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-1-(fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol)		1,71 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{41}N_6O_2$: 661,33; encontrado 661,53; HRMS: Anal. Calcd.

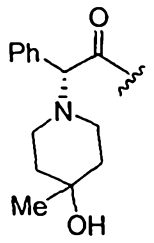
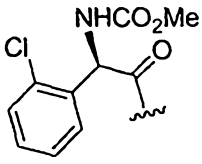
			para [M+H]$^+$ $C_{42}H_{41}N_6O_2$: 661,3291; encontrado 661,3300
8	5,5'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-1-((2R)-2-metóxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol)		1,63 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para [M+H]$^+$ $C_{44}H_{45}N_6O_4$: 721,35; encontrado 721,59; HRMS: Anal. Calcd. para [M+H]$^+$ $C_{44}H_{45}N_6O_4$: 721,3502; encontrado 721,3536
9	(2R,2'R)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(1-oxo-3-fenil-2-propanol)		1,71 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para [M+H]$^+$ $C_{44}H_{45}N_6O_4$: 721,35; encontrado 721,58; HRMS: Anal. Calcd. para [M+H]$^+$ $C_{44}H_{45}N_6O_4$: 721,3502; encontrado 721,3497
10	5,5'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-1-propionil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol)		1,47 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para [M+H]$^+$ $C_{32}H_{37}N_6O_2$: 537,30; encontrado 537,40; HRMS: Anal. Calcd. para [M+H]$^+$ $C_{32}H_{37}N_6O_2$: 537,2978; encontrado 537,2952
11	5,5'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-1-		1,48 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal.

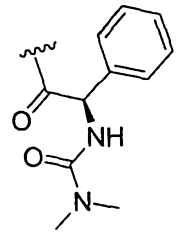
	(ciclopropilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol)		Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{34}H_{37}N_6O_2$: 561,30; encontrado 561,44
12	5,5'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-1-(ciclopropilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol)		1,57 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{41}N_6O_2$: 589,33; encontrado 589,48; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{41}N_6O_2$: 589,3291; encontrado 589,3268
13	5,5'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol)		1,44 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{41}N_6O_4$: 621,32; encontrado 621,52; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{41}N_6O_4$: 621,3189; encontrado 621,3191
14	2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxoetanamina)		1,27 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{34}H_{43}N_8O_2$: 595,35; encontrado 595,54; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{34}H_{43}N_8O_2$: 595,3509; encontrado 595,3503

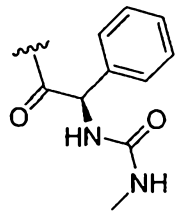
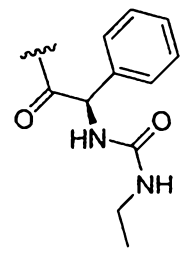
15	(2R,2'R)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(1-oxo-2-propanol)		1,36 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{32}H_{37}N_6O_4$: 569,29; encontrado 569,44; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{32}H_{37}N_6O_4$: 569,2876; encontrado 569,2872
16	(2R,2'R)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(3-metil-1-oxo-2-butanol)		1,51 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{45}N_6O_4$: 625,35; encontrado 625,50; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{45}N_6O_4$: 625,3502; encontrado 625,3517
17	5,5'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-pirrolidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol)	 *Cap-5*	1,13 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{50}H_{55}N_8O_2$: 799,45; encontrado 799,67
18	4,4'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))dimorfolina	 *Cap-6*	1,11 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{50}H_{55}N_8O_4$: 831,44; encontrado 831,71
19	5,5'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-1-(((3S)-3-flúor-1-pirrolidinil)(fenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol)		1,17 minuto (Cond. 1); 97%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{50}H_{53}F_2N_8O_2$: 835,43;

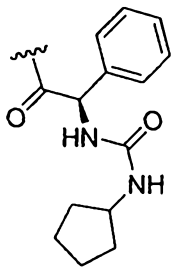
		Diastereômero-1 *Cap-9a*	encontrado 835,51; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{50}H_{53}F_2N_8O_2$: 835,4260; encontrado 835,4261
20	5,5'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-1-(((3S)-3-flúor-1-pirrolidinil)(fenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol)	 *Diastereômero-2* *Cap-9b*	1,03 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{50}H_{53}F_2N_8O_2$: 835,43; encontrado 835,51; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{50}H_{53}F_2N_8O_2$: 835,4260; encontrado 835,4266
21	(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina)	 *Cap-2*	1,13 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{50}H_{59}N_8O_2$: 803,48; encontrado 803,56; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{50}H_{59}N_8O_2$: 803,4761; encontrado 803,4728
22	(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N-etil-N-metil-2-oxo-1-feniletanamina)	 *Cap-3*	1,10 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{48}H_{55}N_8O_2$: 775,45; encontrado 775,52; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$

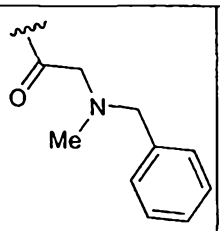
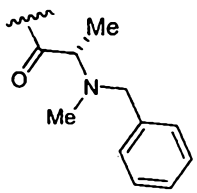
			$C_{50}H_{59}N_8O_2$: 775,4448; encontrado 775,4456
23	N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))diformamida		1,22 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{43}N_8O_4$: 747,34; encontrado 747,38
24	1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiilcarbo-nil))diciclopropanol		1,77 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{34}H_{37}N_6O_4$: 593,29; encontrado 593,16
24-1	1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))dipiperidina	 *Cap-14*	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18 (m, 0,4H), 11,96 (m, 0,4H), 11,79 (m, 1,2H), 7,84-7,70 (m, 4H), 7,69-7,65 (m, 4H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,43-7,28 (m, 4H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,87-6,85 (m, 2H), 5,51-5,48 (m, 0,5H), 5,01-4,98 (m, 1,5H), 4,29 (m, 1,5H), 4,16 (m, 0,5H), 3,98 (m, 2H), 3,65-3,49 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 2H), 2,41-2,31 (m, 8H), 2,14-1,82 (m, 8H), 1,47-1,31 (m, 12H); LCMS: Anal. Calcd. para

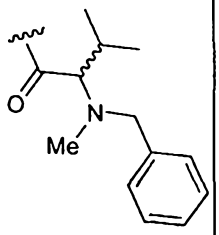
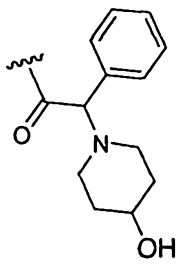
			$C_{52}H_{58}N_8O_2$: 826; encontrado: 827 $(M+H)^+$.
24-2	1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(4-metil-4-piperidinol)	 *Cap-15*	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,02 (br s, 1H), 11,82 (br s, 1H), 7,90-7,79 (m, 4H), 7,79-7,65 (m, 5H), 7,55 (br s, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,39-7,25 (m, 3H), 7,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,04 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,15-4,96 (m, 2H), 4,31-3,96 (m, 6H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,05-1,94 (m, 4H), 1,94-1,81 (m, 4H), 1,50-1,35 (m, 9H), 1,35-1,20 (m, 5H), 1,09 (s, 2H), 1,05 (s, 4H); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{54}H_{62}N_8O_4$: 886; encontrado: 887 $(M+H)^+$.
24-3	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-1-(2-clorofenil)-2-oxo-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{44}Cl_2N_8O_6$: 874; encontrado: 875 $(M+H)^+$.

24-4a	N',N'''-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(1,1-dimetilureia)	 *Cap-47*	1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,89-2,00 (m, *J* = 17,09, 7,02 Hz, 4H), 2,06-2,13 (m, *J* = 14,95, 3,97 Hz, 3H), 2,24-2,33 (m, *J* = 8,70, 6,56 Hz, 2H), 2,79-2,84 (m, 12H), 3,29 (q, 2H), 3,95-4,03 (m, 3H), 5,26 (dd, *J* = 8,55, 2,14 Hz, 3H), 5,52 (d, *J* = 5,80 Hz, 3H), 6,72 (d, *J* = 6,10 Hz, 3H), 7,02-7,07 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 3H), 7,39 (t, *J* = 7,17 Hz, 4H), 7,46 (d, *J* = 7,02 Hz, 3H), 7,92 (s, 8H), 8,12 (s, 2H); HPLC XTERRA C-18 4,6 × 30 mm, 0 a 100% de B durante 4 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, B = 10% de água, 90% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, TR = 2,13 minutos, 96% de índice de homogeneidade; LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{53}N_{10}O_4$:

			832,42; encontrado: 833,43 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{54}N_{10}O_4$ 833,4251; encontrado: 833,4267 $(M+H)^+$.
24-4b	N',N'''-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(1-metiluréia)	 *Cap-45*	TR = 4,45 minutos (Gemini C-18 4,6 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 10,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 5% de acetonitrila, 95% de água, 10 mm de acetato de amônio, B = 95% de acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{48}N_{10}O_4$ 804,95; encontrado: 805,41 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{49}N_{10}O_4$ 805,3938; encontrado: 805,3929 $(M+H)^+$.
24-4c	N',N'''-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(1-etiluréia)	 *Cap-46*	TR = 4,20 minutos (Gemini C-18 4,6 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 10,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção,

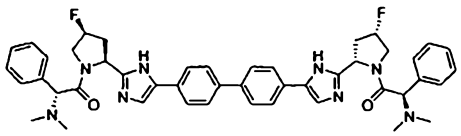
			A = 5% de acetonitrila, 95% de água, 10 mm de acetato de amônio, B = 95% de acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{52}N_{10}O_4$ 833,00; encontrado: 833,48 $(M+H)^+$.
24-4d	N',N'''-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(1-ciclopentiluréia)	 *Cap-48*	TR = 4,92 minutos (Gemini C-18 4,6 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 10,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 5% de acetonitrila, 95% de água, 10 mm de acetato de amônio, B = 95% de acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{54}H_{60}N_{10}O_4$ 912,49; encontrado: 913,68 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{54}H_{61}N_{10}O_4$ 913,4877; encontrado: 913,4899 $(M+H)^+$.

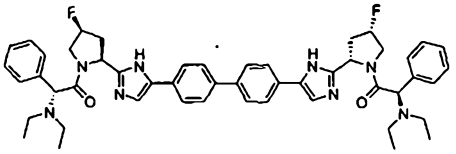
24-4e	2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N-benzil-N-metil-2-oxoetanamina)	 *Cap-49*	1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,97-2,43 (m, 8H), 2,64-2,91 (m, 6H), 3,45-3,63 (m, 2H), 3,62-3,76 (m, 2H), 4,14 (dd, 4H), 4,22-4,45 (m, 4H), 5,29 (s, 2H), 7,28-7,65 (m, 10H), 7,90 (s, 8H), 8,06 (s, 2H), 14,62 (s, 2H); H-PLC Xterra 4,6 X 50 mm, 0 a 100% de B durante 10 minutos, um minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, B = 10% de água, 90% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%. TR = 3,06 min; LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{46}H_{50}N_8O_2$ 746,96; encontrado: 747,41 $(M+H)^+$.
24-4f	(2S,2'S)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N-benzil-N-metil-1-oxo-2-propanamina)		TR = 2,95 minutos (99%); HPLC Xterra 4,6 X 50 mm, 0 a 100% de B durante 10 minutos, um minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol,

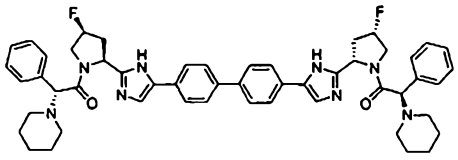
			ácido fosfórico a 0,2%, B = 10% de água, 90% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%; LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{48}H_{54}N_8O_2$ 775,02; encontrado: 775,45 $(M+H)^+$.
24-4g	1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N-benzil-N,3-dimetil-1-oxo-2-butanamina)	 *Cap-50*	TR = 3,86 minutos (100%); HPLC Xterra 4,6 X 50 mm, 0 a 100% de B durante 10 minutos, um minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, B = 10% de água, 90% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%; LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{52}H_{62}N_8O_2$ 831,13; encontrado: 831,51 $(M+H)^+$.
24-4h	1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil(2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))di(4-piperidinol)	 *Cap-8*	TR = 2,86 minutos (100%); HPLC Xterra 4,6 X 50 mm, 0 a 100% de B durante 10 minutos, um minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, B = 10% de

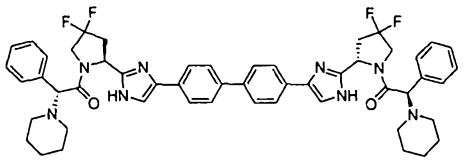
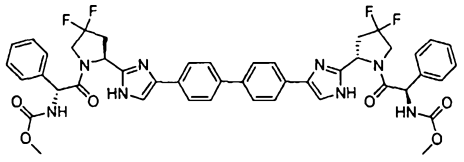
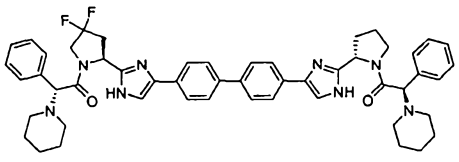
			água, 90% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%; LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{52}H_{58}N_8O_4$ 859,09; encontrado: 859,45 $(M+H)^+$.

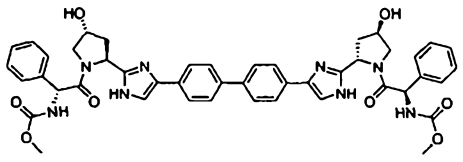
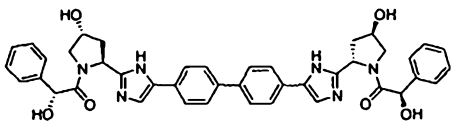
Exemplos 24-5 a 24-18

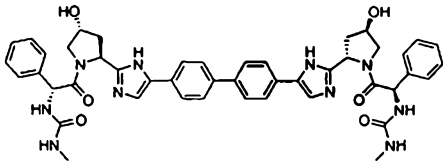
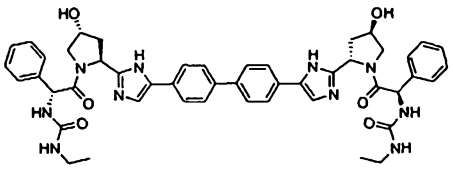
E-xem-plo	*Nome do Composto*	*Estrutura*	*Dados*
24-5	1,1'-(4,4'-bifenildiil-bis(1H-imidazol-5,2-diil((2S,4S)-4-flúor-2,1-pirrolidinadi-il)((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodi-il)))dipiperidina	 de 1-2e-2 e *Cap*-1	Gemini C-18 4,6 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 10,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 5% de acetonitrila, 95% de água, 10 mm de acetato de amônio, B = 95% de acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio. (TR = 4,163 min); Nominal/LRMS - Calcd. para $C_{46}H_{48}F_2N_8O_2$ 782,93; encontrado 783,40

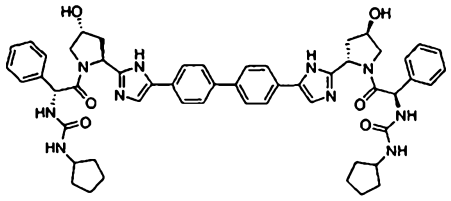
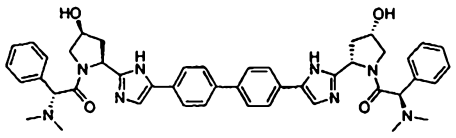
			$(M+H)^+$; Acurado/HRMS - Calcd. para $C_{46}H_{49}F_2N_8O_2$ 783,3946; 783,3934 $(M+H)^+$.
24-6	(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiil-bis(1H-imidazol-5,2-diil((2S,4S)-4-flúor-2,1-pirrolidinadiil)))bis(N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina)	 de 1-2e-2 e *Cap*-2	Gemini C-18 4,6 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 10,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 5% de acetonitrila, 95% de água, 10 mm de acetato de amônio, B = 95% de acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio. (TR = 3,76 min); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{56}F_2N_8O_2$ 839,04; encontrado: 839,49 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{57}F_2N_8O_2$

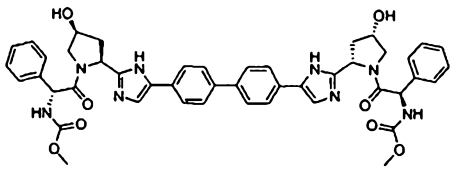
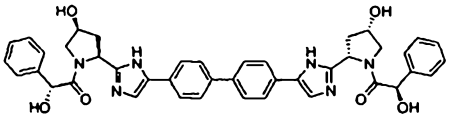
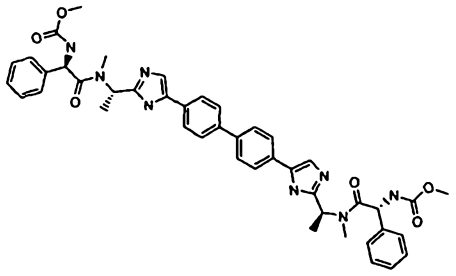
			839,4572; encontrado: 839,4590 $(M+H)^+$.
24-7	(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiil-bis(1H-imidazol-5,2-diil((2S,4S)-4-flúor-2,1-pirrolidinadiil)))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)	 de 1-2e-2 e *Cap*-14	Gemini C-18 4,6 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 10,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 5% de acetonitrila, 95% de água, 10 mm de acetato de amônio, B = 95% de acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio. TR = 3,99 min; LCMS: Anal. Calcd. para $C_{52}H_{56}F_2N_8O_2$ 863,06; encontrado: 863,47 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{52}H_{57}F_2N_8O_2$ 863,4572; encontrado: 863,4553 $(M+H)^+$.

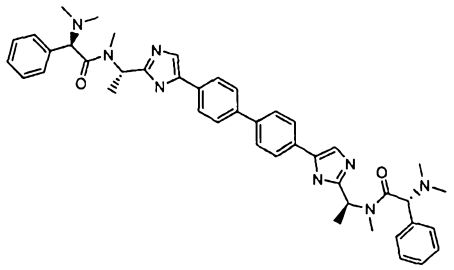
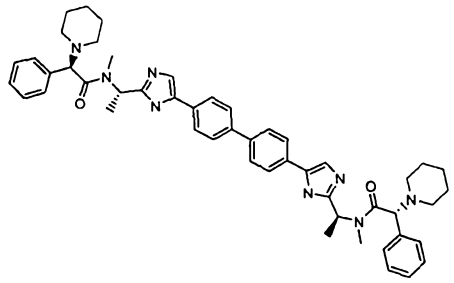
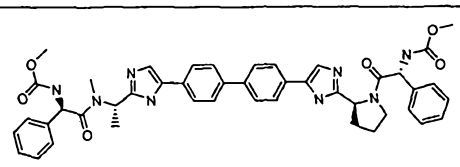
24-8	1,1'-(4,4'-bifenildiil-bis(1H-imidazol-4,2-diil((2S)-4,4-diflúor-2,1-pirrolidinadiil)((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))dipiperidina	 de 1-2e-3 e *Cap*-14	TR = 1,64 minuto, método B; LCMS: Anal. Calcd. para $C_{52}H_{54}F_4N_8O_6$: 898,43; encontrado: 899,46 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{52}H_{55}F_4N_8O_6$ 899,4384; encontrado: 899,4380 $(M+H)^+$.
24-9	(4,4'-bifenildiil-bis(1H-imidazol-4,2-diil((2S)-4,4-diflúor-2,1-pirrolidinadiil)((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila	 de 1-2e-3 e *Cap*-4	TR = 2,62 minutos, método C; LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{42}F_4N_8O_6$: 878,88; encontrado: 879,81 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{43}F_4N_8O_6$ 879,33242; encontrado: 879,3273 $(M+H)^+$.
24-10	1-((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-4,4-diflúor-1-	 de 1-3e e *Cap*-14.	TR = 1,54 minuto, método B; LCMS: Anal. Calcd. para

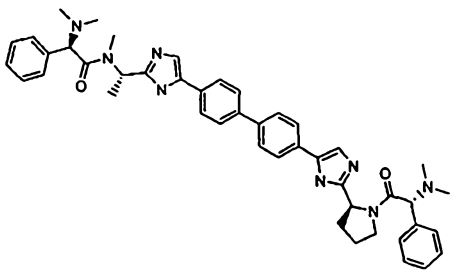
	((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-fenile-til)piperidina		$C_{52}H_{56}F_2N_8O_6$: 862,45; encontrado: 863,46 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{52}H_{57}F_2N_8O_6$ 863,4573; encontrado: 863,4572 $(M+H)^+$.
24-11	(4,4'-bifenildiil-bis(1H-imidazol-5,2-diil((2S,4R)-4-hidróxi-2,1-pirrolidinadi-il)((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodi-il)))biscarbamato de dimetila	 de 1-1e e *Cap*-4	TR = 8,54 minutos, método A; LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{46}N_8O_8$ 838,93; encontrado: 839,41 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{47}N_8O_8$ 839,9300; encontrado: 839,3527 $(M+H)^+$.
24-12	(3R,5S,3'R,5'S)-5,5'-(4,4'-bifenildiil-bis(1H-imidazol-5,2-	 de 1-1e e ácido mandélico	TR = 6,92 minutos , método A; LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{40}N_6O_6$

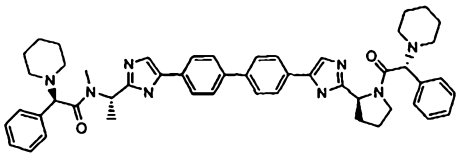
	diil))bis(1-((2R)-2-hidróxi-2-fenilacetil)-3-pirrolidinol)		724,81; encontrado: 725,43 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{41}N_6O_6$ 725,3087; encontrado: 725,3088 $(M+H)^+$.
24-13	N,N''-(4,4'-bifenildiil-bis(1H-imidazol-5,2-diil((2S,4R)-4-hidróxi-2,1-pirrolidinadiil)((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(3-metiluréia)	 Preparado de 1-1e e *Cap*-45	TR = 3,80 minutos, método C; LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{48}N_{10}O_6$ 836,95; encontrado: 837,52 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{49}N_{10}O_6$ 837,3836; encontrado: 837,3809 $(M+H)^+$.
24-14	N',N'''-(4,4'-bifenildiil-bis(1H-imidazol-5,2-diil((2S,4R)-4-hidróxi-2,1-pirrolidinadiil)((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-	 Preparado de 1-1e e *Cap*-46	TR = 4,39 minutos, método C; LRMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{52}N_{10}O_6$ 865,003; encontrado: 865,56 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para

	etanodi-il)))bis(1-etiluréia)		$C_{48}H_{53}N_{10}O_6$ 865,4149; encontrado: 865,4139 $(M+H)^+$.
24-15	N',N'''-(4,4'-bifenildiil-bis(1H-imidazol-5,2-diil((2S,4R)-4-hidróxi-2,1-pirrolidinadi-il)((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodi-il)))bis(1-ciclopentiluréia)	 Preparado de 1-1e e *Cap*-48	TR = 4,88 minutos, método B; LRMS: Anal. Calcd. para $C_{54}H_{60}N_{10}O_6$ 944,13; encontrado: 945,65 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{54}H_{61}N_{10}O_6$ 945,4775; encontrado: 945,4769 $(M+H)^+$.
24-16	(3S,5S,3'S,5'S)-5,5'-(4,4'-bifenildiil-bis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-3-pirrolidinol)	 Preparado de 1-2e e *Cap*-1	TR = 3,66 minutos, método D; LRMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{50}N_8O_4$ 778,39 encontrado: 779,39 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{51}N_8O_4$ 779,4033; encontrado: 779,4021

			$(M+H)^+$.
24-17	(4,4'-bifenildiil-bis(1H-imidazol-5,2-diil((2S,4S)-4-hidróxi-2,1-pirrolidinadiil)((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila	 Preparado de 1-2e e *Cap*-4	TR = 5,75 minutos, método C; LRMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{46}N_8O_8$ 838,93; encontrado: 839,44 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{47}N_8O_8$ 839,3517 encontrado: 839,3519 $(M+H)^+$.
24-18	(3S,5S,3'S,5'S)-5,5'-(4,4'-bifenildiil-bis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(1-((2R)-2-hidróxi-2-fenilacetil)-3-pirrolidinol)	 de 1-2e e ácido mandélico	TR = 4,41 minutos, método D; LRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{40}N_6O_6$ 724,81; encontrado: 725,13 $(M+H)^+$.
24-18-1	(4,4'-bifenildiil-bis(1H-imidazol-5,2-diil(1S)-1,1-etanodiil(metilimino)((1R)-2-oxo-1-	 de 1-7e e *Cap*-4	TR = 1,55 min[1]; LRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{46}N_8O_6$ 782,35; encontrado: 783,37 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para

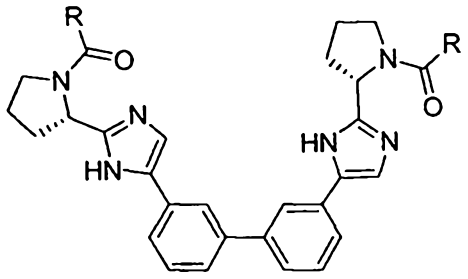
	fenil-2,1-etanodi-il)))biscarbamato de dimetila		$C_{44}H_{47}N_8O_6$ 783,3619 encontrado: 783,3630 $(M+H)^+$.
24-18-2	(2R,2'R)-N,N'-(4,4'-bifenildiil-bis(1H-imidazol-5,2-diil(1S)-1,1-etanodi-il))bis(2-(dimetilamino)-N-metil-2-fenilacetamida)	 de 1-7e e *Cap*-1	TR = 1,16 min[1]; LRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{50}N_8O_2$ 722,41; encontrado: 723,41 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{51}N_8O_2$ 723,4135 encontrado: 723,4152 $(M+H)^+$.
24-18-3	(2R,2'R)-N,N'-(4,4'-bifenildiil-bis(1H-imidazol-5,2-diil(1S)-1,1-etanodi-il))bis(N-metil-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetamida)	 de 1-7e e *Cap*-14	TR = 1,28 min[1]; LRMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{58}N_8O_2$ 802,47; encontrado: 803,50 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{59}N_8O_2$ 803,4761 encontrado: 803,4778 $(M+H)^+$.
24-18-4	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((1S)-1-(((2R)-		TR = 1,53 min[1]; LRMS: Anal. Calcd. para

	2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)(metil)amino)etil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	Preparado de 1-5e e *Cap*-4	$C_{45}H_{46}N_8O_6$ 794,35; encontrado: 795,39 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{47}N_8O_6$ 795,3619 encontrado: 795,3616 $(M+H)^+$.
24-18-5	(2R)-2-(dimetilamino)-N-((1S)-1-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)etil)-N-metil-2-fenilacetamida	 Preparado de 1-5e e *Cap*-1	TR = 1,21[1]; L-RMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{50}N_8O_2$ 734,41; encontrado: 735,46 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{51}N_8O_2$ 735,4135 encontrado: 735,4136 $(M+H)^+$.

24-18-6	(2R)-N-metil-2-fenil-N-((1S)-1-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)etil)-2-(1-piperidinil)acetamida	 Preparado de 1-5e e *Cap*-14	TR = 1,30[1]; L-RMS: Anal. Calcd. para $C_{51}H_{58}N_8O_2$ 814,47; encontrado: 815,48 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{51}H_{59}N_8O_2$ 815,4761 encontrado: 815,4744 $(M+H)^+$.

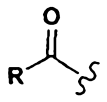
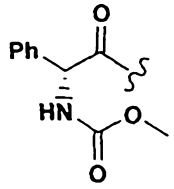
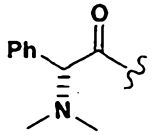
[1]Condições de LC para 24-18-1 até 24-18-6: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

Exemplos 24-19 a 24-20



Exemplos 24-19 e 24-20 foram preparados como sais de TFA de 1-2e-1 e os respectivos ácidos utilizando o mesmo método descrito para o exemplo 1.

Exemplo	*Nome do Composto*		*Dados*

			
24-19	((1*R*)-2-((2*S*)-2-(4-(3'-(2-((2*S*)-1-((2*R*)-2-((metoxicarbo-nil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1*H*-imidazol-5-il)-3-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap*-4	1H RMN (500 MHz, DM-SO-d_6) δ ppm 1,82-1,97 (m, 2H), 1,97-2,17 (m, 4H), 2,18-2,37 (m, 2H), 3,18 (d, *J* = 9,77 Hz, 2H), 3,44-3,58 (m, 6H), 3,79-4,04 (m, 2H), 5,09-5,46 (m, 2H), 5,45-5,84 (m, 2H), 6,97-7,49 (m, 10H), 7,61-7,74 (m, 4H), 7,75-7,93 (m, 4H), 8,10-8,32 (m, 4H), 14,48 (app br s, 2H); TR = 1,34 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{47}N_8O_6$: 807,36; encontrado 807,40
24-20	(1*R*)-2-((2*S*)-2-(4-(3'-(2-((2*S*)-1-((2*R*)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1*H*-imidazol-5-il)-3-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-*N*,*N*-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina	 *Cap*-1	1H RMN (500 MHz, DM-SO-d_6) δ ppm 1,71-2,32 (m, 8H), 3,33-3,68 (m, 2H), 3,89-4,16 (m, *J* = 2,75 Hz, 2H), 4,96 (app br s, 12H), 5,26 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,03-7,78 (m, 12H), 7,84 (s, 4H), 8,07-8,43 (m, 4H), 9,90-10,87 (m, 2H); TR = 1,10 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{51}N_8O_2$: 747,41; encontrado 747,45

Condições de LC para 24-19 e 24-20:

Coluna = Fenomenex-Luna 3,0 X 50 mm S10

%B inicial = 0

%B final = 100

Tempo de gradiente = 2 min

Tempo de interrupção = 3 min

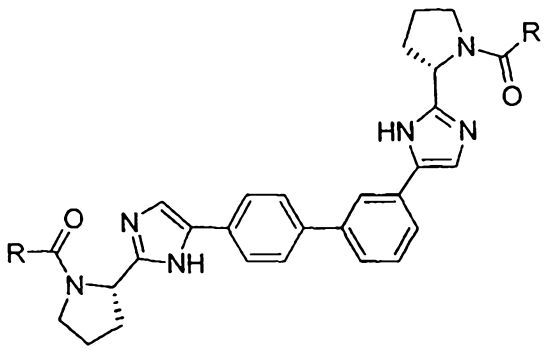
Taxa de fluxo = 4 mL/min

Comprimento de onda = 220 nm

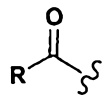
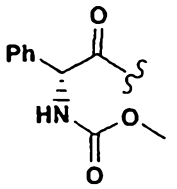
Solvente A = TFA a 0,1% em 10% de metanol/90% de H_2O

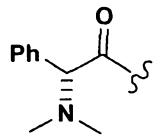
Solvente B = TFA a 0,1% em 90% de metanol/10% de H_2O

Exemplos 24-21 a 24-22



Exemplos 24-21 e 24-22 foram preparados como sais de TFA de 1-4e e os respectivos ácidos carboxílicos utilizando o mesmo método descrito para o exemplo 1.

Exemplo	*Nome do Composto*		*Dados*
24-21	((1*R*)-2-((2*R*)-2-(4-(3'-(2-((2*S*)-1-((2*R*)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1*H*-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap*-4	1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,73-2,37 (m, 8H), 3,13 (s, 2H), 3,36-4,29 (m, 8H), 5,26 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,99-8,61 (m, 22H), 14,51 (s, 2H); TR =

			1,33 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{47}N_8O_6$: 807,36; encontrado 807,58
24-22	(1*R*)-2-((2*R*)-2-(4-(3'-(2-((2*S*)-1-((2*R*)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1*H*-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-*N*,*N*-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina	 *Cap*-1	1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,84-2,32 (m, 8H), 2,92-3,10 (m, 2H), 3,92-4,08 (m, 2H), 4,43 (app br s, 12H), 5,16-5,37 (m, 2H), 5,39-5,58 (m, 2H), 7,16-8,24 (m, 20H), 9,60-10,46 (m, 2H); TR = 1,08 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{51}N_8O_2$: 747,41; encontrado 747,45

Condições de LC para 24-21 e 24-22:

Coluna = Fenomenex-Luna 3,0 X 50 mm S10

%B inicial = 0

%B final = 100

Tempo de gradiente = 2 min

Tempo de interrupção = 3 min

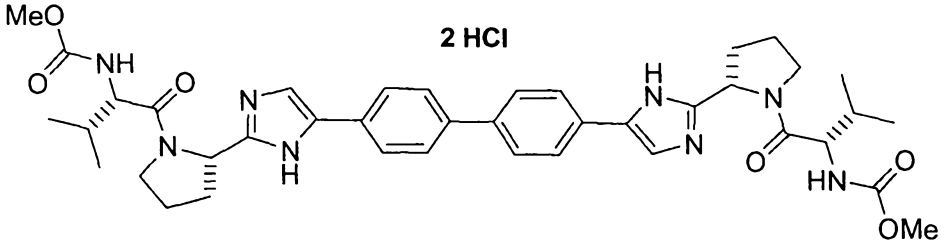
Taxa de fluxo = 4 mL/min

Comprimento de onda = 220 nm

Solvente A = TFA a 0,1% em 10% de metanol/90% de H_2O

Solvente B = TFA a 0,1% em 90% de metanol/10% de H_2O

Exemplo 24-23



((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila

Um frasco de 50 mL equipado com uma barra de agitação foi sequencialmente carregado com 2,5 mL de acetonitrila, 0,344 g (2,25 mmols, 2,5 equiv) de hidrato de benzotriazol de hidróxi, 0,374 g (2,13 mmols, 2,4 equiv) de *N*-(metoxicarbonil)-L-valina, 0,400 g (2,09 mmols, 2,4 equiv) de cloridrato de 1-(3-dimetiaminopropil)-3-etilcarbodiimida e um adicional de 2,5 mL de acetonitrila. A solução resultante foi agitada a 20 °C durante 1 hora e carregada com 0,501 g (0,88 mmol, 1 equiv) de Exemplo A-1e-4. A suspensão foi resfriada para cerca de 0 °C e 0,45 g (3,48 mmols, 4 equiv) de diisopropiletilamina foi adicionado durante 30 minutos ao mesmo tempo que mantendo uma temperatura abaixo de 10 °C. A solução foi lentamente aquecida para 15 °C durante 3 horas e mantida a 15 °C durante 16 horas. A temperatura foi aumentada para 20 °C e agitada durante 3,25 horas. A solução resultante foi carregada com 3,3 g de NaCl aquoso a 13 % em peso e aquecida para 50 °C durante 1 hora. Após resfriamento para 20 °C, 2,5 mL de acetato de isopropila foram adicionados. A fase orgânica rica foi lavada com 2 x 6,9 g de uma solução de NaOH a 0,5 N contendo 13 % em peso de NaCl seguida por 3,3 g de NaCl aquoso a 13 % em peso. A mistura foi em seguida permutada de solvente em acetato de isopropila por destilação a vácuo para um volume alvo de 10 mL. A solução turva resultante foi resfriada para 20 °C

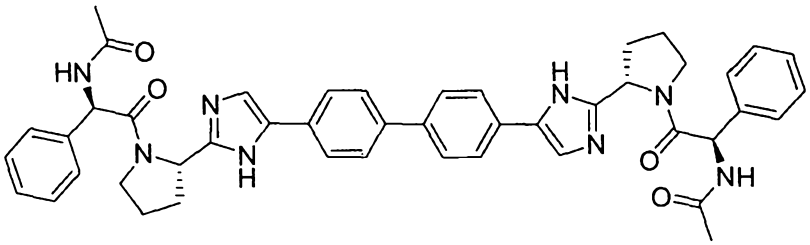
e filtrada através de um filtro de 0,45 μm. A solução clara foi em seguida permutada de solvente em etanol por destilação a vácuo com um volume alvo de 3 mL. 1,67 mL (2,02 mmols, 2,3 equiv) de HCl a 1,21 M em etanol foi adicionado. A mistura foi em seguida agitada a 25 °C durante 15 horas. A suspensão resultante foi filtrada e a massa úmida foi lavada com 2,5 mL de 2:1 de acetona:etanol. Os sólidos foram secados em um forno a vácuo a 50 °C para fornecer 0,550 g (0,68 mmol, 77 %) do produto desejado.

Recristalização de Exemplo 24-23

Uma solução de Exemplo 24-23 preparada acima foi preparada por dissolução de 0,520 g do produto acima em 3,65 mL de metanol. A solução foi em seguida carregada com 0,078 g de carbono livre Cuno Zeta tipo 3 e deixada agitar durante 0,25 hora. A mistura foi em seguida filtrada e lavada com 6 mL de metanol. A solução rica de produto foi concentrada para 2,6 mL por destilação a vácuo. 7,8 mL de acetona foram adicionados e deixados agitar a 25 °C durante 15 h. Os sólidos foram filtrados, lavados com 2,5 mL de 2:1 de acetona:etanol e secados em um forno a vácuo a 70 °C para fornecer 0,406 g (57,0%) do produto desejado como cristais brancos: 1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 80 °C): 8,02 (d, J = 8,34 Hz, 4 H), 7,97 (s, 2 H), 7,86 (d, J = 8,34 Hz, 4 H), 6,75 (s, 2 H), 5,27 (t, J = 6,44 Hz, 2 H), 4,17 (t, J = 6,95 Hz, 2 H), 3,97 - 4,11 (m, 2 H), 3,74 - 3,90 (m, 2 H), 3,57 (s, 6 H), 2,32 - 2,46 (m, 2 H), 2,09 - 2,31 (m, 6 H), 1,91 - 2,07 (m, 2 H), 0,88 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 0,79 (d, J = 6,32 Hz, 6 H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6): δ 170,9, 156,9, 149,3, 139,1, 131,7, 127,1, 126,5, 125,9, 115,0, 57,9, 52,8, 51,5, 47,2, 31,1, 28,9, 24,9, 19,6, 17,7; IR (puro, cm^{-1}): 3385, 2971, 2873, 2669, 1731, 1650. Anal. calcd para $C_{40}H_{52}N_8O_6Cl_2$: C, 59,18; H, 6,45; N, 13,80; Cl, 8,73. Encontrado C, 59,98; H, 6,80; N, 13,68; Cl, 8,77. pf 267 °C (decomposto). Posições de pico de difração características (graus 2θ ± 0,1) @ TR, baseadas em um padrão de qualidade elevado coletadas com um difratômetro (CuKα) com um capilar giratório com 2θ calibrado com um NIST outro padrão adequado são como segue: 10,3, 12,4, 12,8, 13,3, 13,6, 15,5, 20,3, 21,2, 22,4, 22,7, 23,7.

Exemplo 25

N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))diacetamida

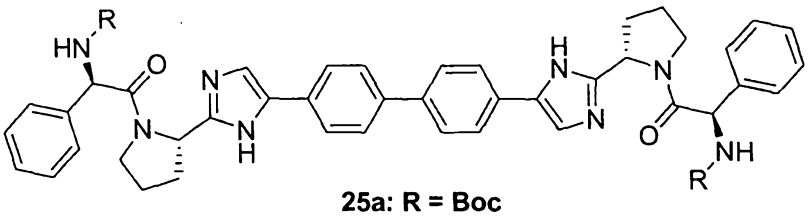


Exemplo 25 Etapa a:

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de di-terc-butila

e

Exemplo 25 Etapa b:



25a: R = Boc
25b: R = H

HATU (96,2 mg, 0,253 mmol) foi adicionado a uma mistura de pirrolidina 1e (52,6 mg, 0,124 mmol), diisopropiletilamina (100 μL, 0,57 mmol) e Boc-D-Phg-OH (69 mg, 0,275 mmol) em DMF (3,0 mL). A mistura reacional foi agitada durante 25 minutos, e em seguida diluída com metanol e purificada por um sistema de HPLC de fase reversa (H_2O/metanol/TFA). O eluído de HPLC foi neutralizado com excesso de 2,0 M/NH_3 em CH_3OH e o componente volátil foi removido em vácuo. O resíduo foi cuidadosamente dividido entre CH_2Cl_2 e $NaHCO_3$ saturado. A fase aquosa foi extraída com mais CH_2Cl_2 (2x). A fase orgânica combinada foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo para fornecer 25a como uma película de óleo semi-sólido (78,8 mg). LC (Cond. 1): TR = 1,99 min; >98% de índice de homogeneidade. LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{52}H_{59}N_8O_6$: 891,46; encontrado 891,55.

Carbamato 25a foi convertido em amina 25b de acordo com o procedimento descrito para a preparação de 1e. LC(Cond. 1): TR = 1,44 min; 97% de índice de homogeneidade. LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$

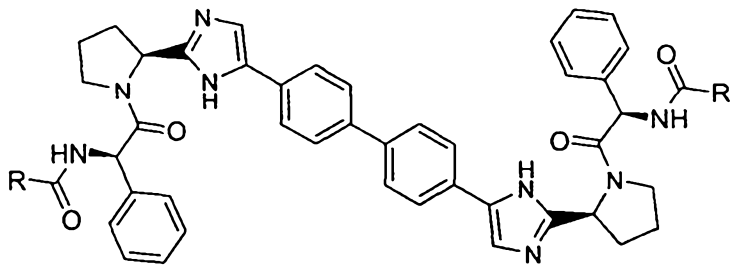
$C_{42}H_{43}N_8O_2$: 691,35; encontrado 691,32

Exemplo 25

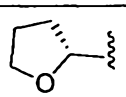
N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))diacetamida

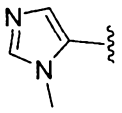
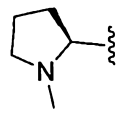
Anidrido acético (20 μL, 0,21 mmol) foi adicionado a uma solução de DMF (1,5 mL) de amina 25b (29 mg, 0,042 mmol) e trietilamina (30 μL, 0,22 mmol) e agitado durante 2,5 horas. A mistura reacional foi em seguida tratada com NH_3/metanol (1 mL de 2 M) e agitada durante um adicional de 1,5 horas. O componente volátil foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por um sistema de HPLC de fase reversa (H_2O/metanol/ TFA) para fornecer o sal de TFA de Exemplo 25 como uma espuma branca (28,1 mg). LC (Cond. 1): TR = 1,61 min; >98% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{47}N_8O_4$: 775,37; encontrado 775,40; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{47}N_8O_4$: 775,3720; encontrado 775,3723

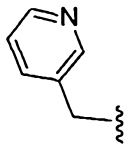
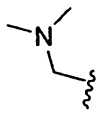
Exemplo 25-1 a 25-5

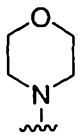
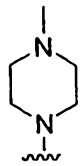


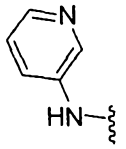
Exemplos 25-1 a 25-5 foram preparados de 25b e do ácido carboxílico apropriado utilizando condições de formação de amida padrão similares àquelas descritas para a preparação de exemplo 1 de 1e. Exemplos 25-6 a 25-8 foram preparados de 25b e do cloreto de carbamoíla apropriado ou isocianato.

Número do Exemplo	*Nome do Composto*	*R*	*TR (Cond. de LC); % de índice de homogeneidade; dados de MS*
25-1	(2R,2'R)-N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-		TR = 5,68 minutos; HPLC Xterra 4,6 X 50 mm, 0 a 100% de B durante 10

	pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))ditetraidro-2-furancarboxamida		minutos, um minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, B = 10% de água, 90% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%; LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{52}H_{54}N_8O_6$: 887,06; encontrado: 887,58 $(M+H)^+$
25-2	N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida)		TR = 3,54 minutos; HPLC Xterra 4,6 X 50 mm, 0 a 100% de B durante 10 minutos, um minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, B = 10% de água, 90% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%; LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{52}H_{50}N_{12}O_4$: 907,06; encontrado: 907,42 $(M+H)^+$
25-3	(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(1-metil-2-pirrolidinacarboxamida)		TR = 3,1 minutos; HPLC Xterra 4,6 X 50 mm, 0 a 100% de B durante 10 minutos, um minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, B = 10% de água, 90% de metanol, ácido

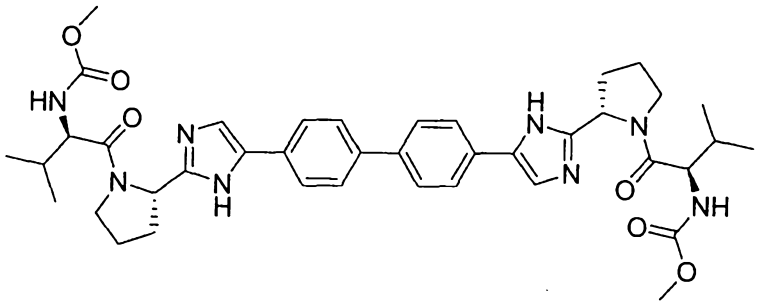
			fosfórico a 0,2%; LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{54}H_{60}N_{10}O_4$ 913,14; encontrado: 913,54 $(M+H)^+$
25-4	N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(2-(3-piridinil)acetamida)		TR = 3,37 minutos; HPLC Xterra 4,6 X 50 mm, 0 a 100% de B durante 10 minutos, um minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, B = 10% de água, 90% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%; LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{56}H_{52}N_{10}O_4$ 929,10 Encontrado: 929,42 $(M+H)^+$
25-5	N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(2-(dimetilamino)acetamida) (nome não preferido)		TR = 7,07 minutos; HPLC Xterra 4,6 X 50 mm, 0 a 100% de B durante 10 minutos, um minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, B = 10% de água, 90% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%; LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{50}H_{56}N_{10}O_4$ 861,07 Encontrado: 859,69 $(M+H)^+$

25-6	N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))di(4-morfolinacarboxamida)		1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,86-2,18 (m, 6H), 2,23-2,39 (m, 2H), 3,20-3,40 (m, 8H), 3,40-3,61 (m, 8H), 3,90-4,19 (m, 4H), 5,27 (dd, *J* = 8,09, 3,51 Hz, 2H), 5,37-5,63 (m, 2H), 6,92-7,11 (m, 3H), 7,30-7,45 (m, 5H), 7,44-7,56 (m, 4H), 7,83-8,04 (m, 8H), 8,15 (s, 2H), 14,29 (s, 2H); HPLC Xterra 4,6 X 50 mm, 0 a 100% de B durante 10 minutos, um minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, B = 10% de água, 90% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, TR = 6,01 minutos; LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{52}H_{56}N_{10}O_6$ 917,09; encontrado: 917,72 $(M+H)^+$
25-7	N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(4-metil-1-piperazinacarboxamida)		TR = 3,74 minutos; HPLC Xterra 4,6 X 50 mm, 0 a 100% de B durante 10 minutos, um minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, ácido fosfórico a

			0,2%, B = 10% de água, 90% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%; LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{54}H_{62}N_{12}O_4$ 943,17; encontrado: 943,84 $(M+H)^+$
25-8	N,N''-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(3-(3-piridinil)ureia)		1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,79-2,17 (m, 6H), 2,29 (d, J = 9,77 Hz, 2H), 3,06-3,39 (m, 2H), 3,72-4,14 (m, 2H), 5,27 (dd, J = 8,24, 2,75 Hz, 2H), 5,66 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 7,26-7,65 (m, 12H), 7,82-8,11 (m, 12H), 8,17 (s, 2H), 8,23-8,45 (m, 2H), 8,61-8,97 (m, 2H), 9,38 (s, 2H), 14,51 (s, 2H); HPLC Xterra 4,6 X 50 mm, 0 a 100% de B durante 10 minutos, um minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, B = 10% de água, 90% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, TR = 4,05 minutos; LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{54}H_{50}N_{12}O_4$ 931,08; encontrado: 931,78 $(M+H)^+$.

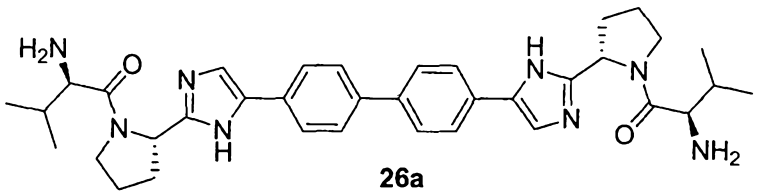
Exemplo 26

((1R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila



Exemplo 26, Etapa a

(2R,2'R)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(3-metil-1-oxo-2-butanamina)



26a

Diamina 26a foi preparada partindo de pirrolidina 1e e BOC-D-Val-OH de acordo com o procedimento descrito para a síntese de diamina 25b.

Exemplo 26

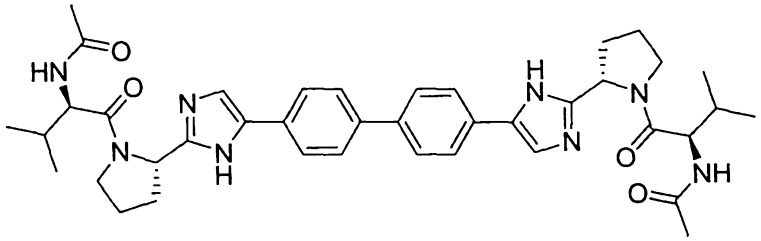
((1R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila

Cloroformiato de metila (18 μL, 0,23 mmol) foi adicionado a uma solução de THF (1,5 mL) de diamina 26a (30 mg, 0,048 mmol) e trietilamina (30 μL, 0,22 mmol), e a mistura reacional foi agitada em condição ambiente durante 3 horas. Os componentes voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi tratado com NH_3/metanol (2 mL de 2 M) e agitado em condições ambientes durante 15 minutos. Todo o componente volátil foi removido em vácuo, e o produto bruto foi purificado por HPLC prep. de fase reversa (H_2O/metanol/TFA) para fornecer o sal de TFA de Exemplo 26 como um sólido branco (13,6 mg). LC (Cond. 2): TR = 2,00 min; >98% de índice de ho-

mogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{51}N_8O_6$: 739,39; encontrado 739,67; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{51}N_8O_6$: 739,3932; encontrado 739,3966.

Exemplo 27

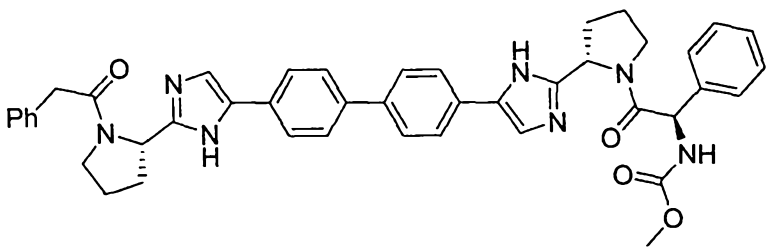
N-((1R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-acetamido-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)acetamida



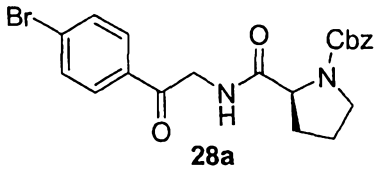
Diamina 26a foi convertida no Exemplo 27 (sal de TFA) de acordo com um método descrito na preparação do Exemplo 25. LC (Cond. 2): TR = 1,93 min; >98% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{51}N_8O_4$: 707,40; encontrado 707,59; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{51}N_8O_4$: 707,4033; encontrado 707,4054.

Exemplo 28

((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila



Exemplo 28, Etapa a

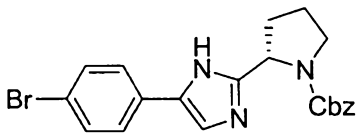


28a

HATU (19,868 g, 52,25 mmols) foi adicionado a uma mistura heterogênea de *N*-Cbz-L-prolina (12,436 g, 49,89 mmols) e o sal de HCl de 2-

amino-1-(4-bromofenil) etanona (12,157 g, 48,53 mmols) em DMF (156 mL). A mistura foi reduzida em um banho de água gelada, e imediatamente depois *N,N*-diisopropiletilamina (27 mL, 155 mmols) foi adicionada gota a gota a ela durante 13 minutos. Após a adição da base ser concluída, o banho de resfriamento foi removido e a mistura reacional foi agitada durante um adicional de 50 minutos. O componente volátil foi removido em vácuo; água (125 mL) foi adicionada ao sólido bruto resultante e agitada durante cerca de 1 hora. O sólido esbranquiçado foi filtrado e lavado com água abundante, e secado em vácuo para fornecer cetoamida 28a como um sólido branco (20,68 g). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 8,30 (m, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,5, 2H), 7,38-7,25 (m, 5H), 5,11-5,03 (m, 2H), 4,57-4,48 (m, 2H), 4,33-4,26 (m, 1H), 3,53-3,36 (m, 2H), 2,23-2,05 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 3H); LC (Cond. 1): TR = 1,65 min; 98% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{21}H_{22}BrN_2O_4$: 445,08; encontrado 445,31.

Exemplo 28, Etapa b



28b

Cetoamida 28a (10,723 g, 24,08 mmols) foi convertida em 28b de acordo com o procedimento descrito para a síntese de carbamato 1b, com a exceção de que o material bruto foi purificado por cromatografia instantânea (a amostra foi carregada com solvente de eluição; 50% de acetato de etila/hexanos). Brometo 28b foi recuperado como uma espuma esbranquiçada (7,622 g). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,23/12,04/11,97 (m, 1H), 7,73-6,96 (m, 10H), 5,11-4,85 (m, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,33-184(m, 4H). LC (Cond. 1): TR = 1,42 min; >95% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{21}H_{21}BrN_3O_2$: 426,08; encontrado 426,31; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{21}H_{21}BrN_3O_2$: 426,0817; encontrado: 426,0829. A pureza ótica de 28b foi avaliada utilizando os seguintes métodos de HPLC quiral, e um ee de 99% foi observado.

Coluna: Chiralpak AD, 10 um, 4,6 x 50 mm

Solvente: 20% de etanol/heptano (isocrático)

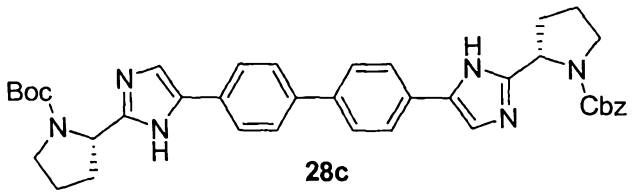
Taxa de fluxo: 1 mL/min

Comprimento de onda: 254 nm

Tempo de retenção relativo: 1,82 minuto (*R*), 5,23 minutos (*S*)

Exemplo 28, Etapa c

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil))di(1-pirrolidinacarboxilato) de terc-butila de benzila

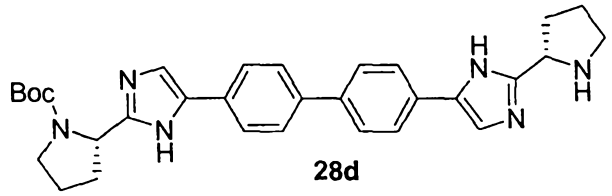


28c

$Pd(Ph_3P)_4$ (711,4 mg, 0,616 mmol) foi adicionado a uma mistura de éster de boronato 1c (7,582 g, ~ 17 mmol), brometo 28b (7,62 g, 17,87 mmols), $NaHCO_3$ (4,779 g, 56,89 mmols) em 1,2-dimetoxietano (144 mL) e água (48 mL). A mistura reacional foi purgada com N_2 e aquecida com um banho de óleo a 80 °C durante 15,5 horas, e em seguida o componente volátil foi removido em vácuo. O resíduo foi dividido entre CH_2Cl_2 e água, e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2. A fase orgânica combinada foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. O material resultante foi submetido à cromatografia instantânea (a amostra foi carregada como uma malha de sílica-gel; acetato de etila utilizado como eluente) para fornecer bifenila 28c como uma espuma esbranquiçada contendo impureza de Ph_3PO (7,5 g). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,24-12,19 (m, 0,36H), 12,00-11,82 (m, 1,64H), 7,85-6,98 (15H), 5,12-4,74 (4H), 3,68-3,34(4H), 2,34-1,79 (8H), 1,41/1,17 (dois br S, 9H); LC (Cond. 1): TR = 1,41 minuto; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{43}N_6O_4$: 659,34; encontrado 659,52; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{43}N_6O_4$: 659,3346; encontrado 659,3374.

Exemplo 28, Etapa d

(2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila



28d

K_2CO_3 (187,8 mg, 1,36 mmol) foi adicionado a uma mistura de catalisador (Pd a 10%/C; 205,3 mg), carbamato 28c (1,018 g, ~ 1,5 mmol), metanol (20 mL) e 3 gotas de pipeta de água. Um balão de H_2 foi ligado e a mistura foi agitada durante 6 horas. Em seguida, catalisador adicional (Pd a 10%/C, 100,8 mg) e K_2CO_3 (101,8 mg, 0,738 mmol) foram adicionados e a agitação continuada durante 3,5 horas. Durante o processo de hidrogenação, o balão de H_2 foi trocado em intervalos três vezes. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de terra diatomácea (Celite® 521), e o filtrado foi removido em vácuo. O material bruto resultante foi submetido à cromatografia instantânea utilizando uma coluna curta (a amostra foi carregada como uma malha de sílica-gel; 0-20% de metanol/CH_2Cl_2 utilizado como eluente) para fornecer 28d como uma espuma amarelo-claro (605,6 mg). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,18/11,89/11,82 (três br s, 2H), 7,83-7,29 (m, 10H), 4,89-4,73 (m, 1H), 4,19 (app t, J = 7,2, 1H), 3,55 (app br s, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 1H), 2,30-1,69 (m, 8H), 1,41/1,16 (dois br s, 9H). Observe: o sinal de pirrolidina NH parece ter sobreposto-se com sinais na região 3,6-3,2 ppm; LC (Cond. 1): TR = 1,21 min; >95% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{31}H_{37}N_6O_2$: 525,30; encontrado 525,40.

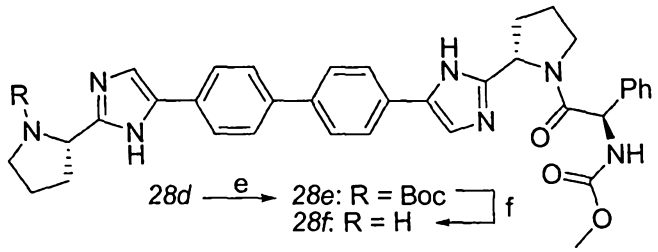
Exemplo 28, Etapa e-f

Exemplo 28 etapa e

(2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila

Exemplo 28 etapa f

((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila

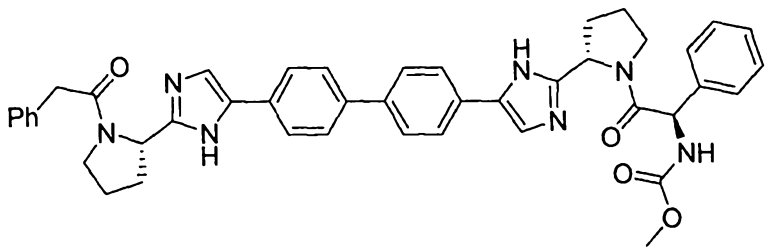


Etapa e: HATU (316,6 mg, 0,833 mmol) foi adicionado a uma solução de DMF (7,0 mL) de pirrolidina 28d (427 mg, 0,813 mmol), *Cap*-4 (177,6 mg, 0,849 mmol) e diisopropiletilamina (0,32 mL, 1,84 mmol), e a mistura reacional foi agitada durante 45 minutos. O componente volátil foi removido em vácuo, e o resíduo foi dividido entre CH_2Cl_2 (50 mL) e um meio aquoso (20 mL de H_2O + 1 mL de solução de $NaHCO_3$ saturada). A fase aquosa foi re-extraída com CH_2Cl_2, e a fase orgânica combinada foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. O óleo amarelo resultante foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel; acetato de etila) para fornecer 28e como uma espuma amarela (336 mg). LC (Cond. 1): TR = 1,68 min; 91% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{46}N_7O_5$: 716,35; encontrado 716,53.

Etapa f: Carbamato 28e foi elaborado para amina 28f empregando-se o procedimento descrito na conversão de 1d em 1e. LC (Cond. 1): TR = 1,49 min; >98% de índice de homogeneidade. LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{38}N_7O_3$: 616,30; encontrado 616,37; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{38}N_7O_3$: 616,3036; encontrado 616,3046.

Exemplo 28

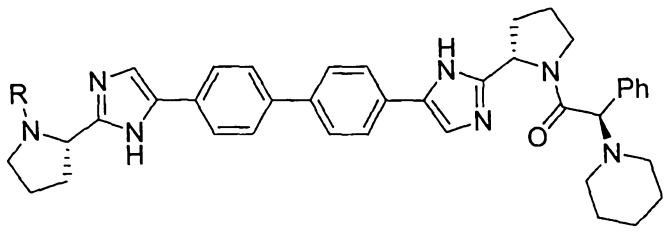
((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila



Amina 28f foi convertida no sal de TFA de Exemplo 28 empregando-se a última etapa da síntese de Exemplo 1. 1H RMN (DMSO-d_6, δ =

2,5 ppm, 400 MHz): δ 8,21-7,03 (m, 21H), 5,78-5,14 (3H), 3,98-3,13 (m, 9H; inclui o sinal para OCH_3 em 3,54 & 3,53), 2,45-1,72 (m, 8H). LC (Cond. 1): TR = 1,66 minuto, >98% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{44}N_7O_4$: 734,35; encontrado 734,48; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{44}N_7O_4$: 734,3455; 734,3455.

Exemplo 28-1 a 28-4



Exemplos 28-1 até 28-4 (grupos R mostrados na tabela abaixo) foram preparados em modelo similar ao exemplo 28 por meio do intermédio do intermediário 28d.

Exemplo 28-1

(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina

Cap-1 foi anexado, o carbamato de Boc foi removido com TFA ou HCl , e *Cap*-14 foi anexado.

Exemplo 28-2

1-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)piperidina

Ácido tetraidrofuróico foi anexado, o carbamato de Boc foi removido com TFA ou HCl , e *Cap*-14 foi anexado.

Exemplo 28-3

((1R)-1-(2-clorofenil)-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila

Cap-40 foi anexado, o carbamato de Boc foi removido com TFA ou HCl , e *Cap*-14 foi anexado.

Exemplo 28-4

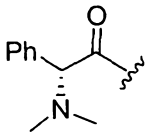
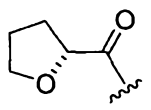
(1R)-1-(2-clorofenil)-N,N-dimetil-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina

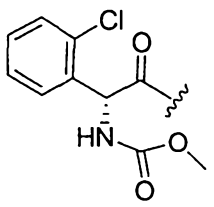
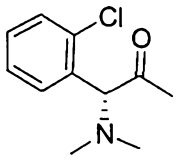
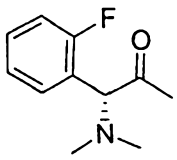
Cap-39 foi anexado, o carbamato de Boc foi removido com TFA ou HCl , e *Cap*-14 foi anexado.

Exemplo 28-5

(1R)-1-(2-fluorofenil)-N,N-dimetil-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina

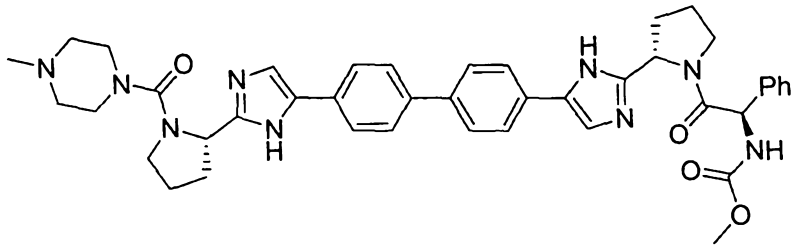
Cap-38 foi anexado, o carbamato de Boc foi removido com TFA ou HCl , e *Cap*-14 foi anexado.

Exemplo	*Nome do Composto*	*R*	*Dados*
28-1	(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{49}H_{54}N_8O_2$: 786; encontrado: 787 $(M+H)^+$.
28-2	1-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)piperidina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{49}N_7O_3$: 723; encontrado: 724 $(M+H)^+$.

28-3	((1R)-1-(2-clorofenil)-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{49}H_{51}ClN_8O_4$: 850; encontrado: 851 $(M+H)^+$.
28-4	(1R)-1-(2-clorofenil)-N,N-dimetil-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{49}H_{53}ClN_8O_2$: 820; encontrado: 821 $(M+H)^+$.
28-5	(1R)-1-(2-fluorofenil)-N,N-dimetil-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{49}H_{53}FN_8O_2$: 804; encontrado: 805 $(M+H)^+$.

Exemplo 29

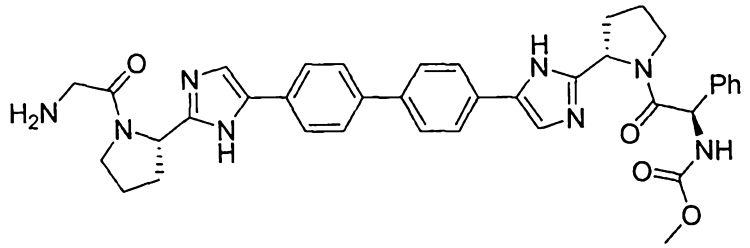
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-metil-1-piperazinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila



Cloreto de 4-metilpiperazina-1-carbonila/HCl (11,6 mg, 0,58 mmol) foi adicionado a uma mistura de 28f (30 mg, 0,049 mmol), trietilamina (15 µl, 0,11 mmol) e THF (1,0 mL), e agitado em condições ambientes durante 1 hora. O componente volátil foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado por uma HPLC de fase reversa (H_2O/metanol/TFA) para fornecer o sal de TFA de Exemplo 29 como uma espuma amarelo-claro (29,3 mg). LC (Cond. 2): TR = 1,82 minuto, >98% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{48}N_9O_4$: 742,38; encontrado 742,49.

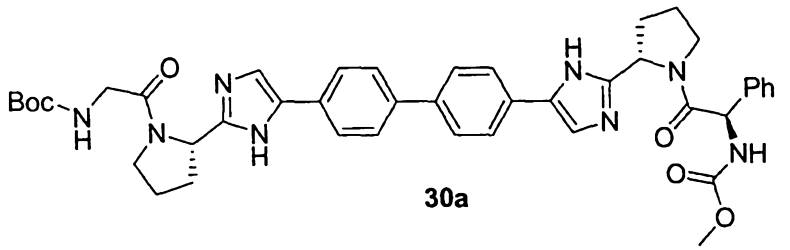
Exemplo 30

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-glicil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila



Exemplo 30, Etapa a

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(terc-butoxicarbonil)glicil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila



30a

Carbamato 30a foi preparado de pirrolidina 28f e Boc-Glicina utilizando-se o procedimento descrito para a preparação de 25a de 1e. LC (Cond. 2): TR = 2,12 minutos, >98% de índice de homogeneidade; LC/MS:

Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{49}N_8O_6$: 773,38; encontrado 773,46

Exemplo 30

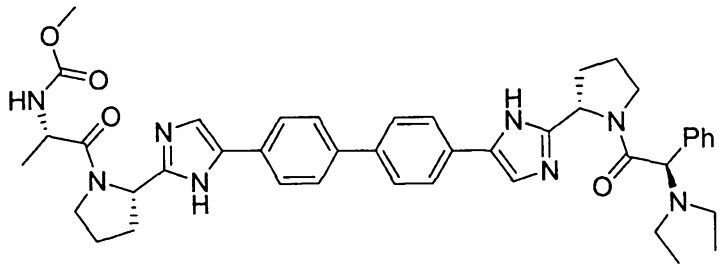
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-glicil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila

Carbamato 30a foi convertido no Exemplo 30 de acordo com o procedimento descrito para a preparação de 1e de 1d. LC (Cond. 2): TR = 1,81 minuto, >98% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{41}N_8O_4$: 673,33; encontrado 673,43

HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{41}N_8O_4$: 673,3251; encontrado 673,3262

Exemplo 30-1

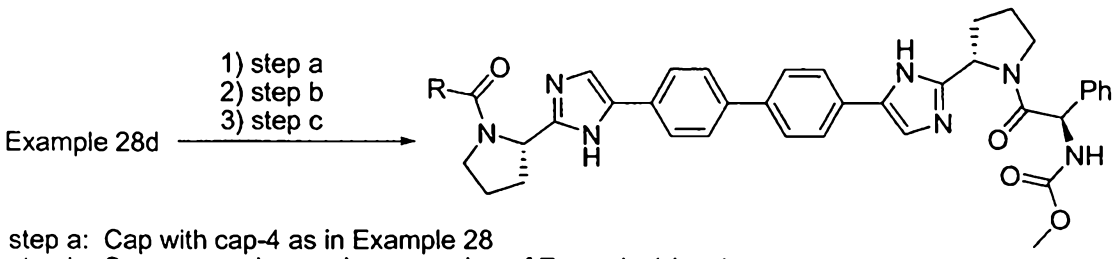
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila



Exemplo 30-1 foi preparado em três etapas do Exemplo 28d. Etapa um: Anexar *Cap*-2 utilizando o procedimento que descreve a síntese de 28e de 28d. Etapa dois: Hidrolisar o carbamato de Boc utilizando o procedimento que descreve a síntese de 28f de 28e. Etapa três: Anexar *Cap*-52 utilizando o procedimento que descreve a síntese de 28e de 28d. TR = 1,70 min (Cond. 1b); >95% de índice de homogeneidade. LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{51}N_8O_4$: 743,40; encontrado, 743,50. HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{51}N_8O_4$: 743,4033; encontrado, 743,4053

Substituição do cloreto ácido apropriado ou ácido carboxílico no Exemplo 29 ou 30, os seguintes compostos (Exemplo 31 a 84-87) foram preparados como sais de TFA.

Exemplo 31 a 84-88



step a: Cap with cap-4 as in Example 28
step b: Same procedure as in conversion of Example 1d to 1e
step c: As in the last step of Example 1 using 1.1 equiv. of the appropriate carboxylic acid and HATU

Legenda da figura:

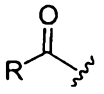
Exemplo;

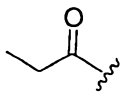
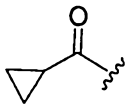
Etapa;

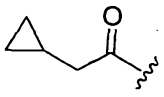
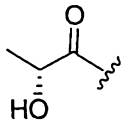
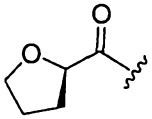
Cap com cap-4 como no Exemplo 28;

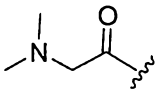
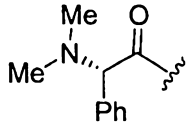
O mesmo procedimento como na conversão do Exemplo 1d em 1e;

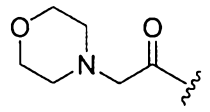
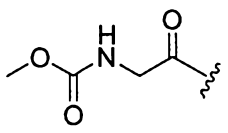
Como na última etapa do Exemplo 1 utilizando 1,1 equivalente do ácido carboxílico apropriado e HATU.

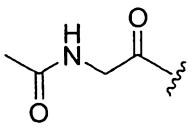
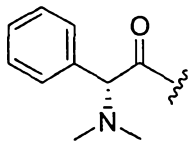
Exemplo	*Nome do Composto*		*Tempo de retenção (Condição de LC); índice de homogeneidade Dados de MS*
31	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-acetil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,54 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para [M+H]$^+$ $C_{38}H_{40}N_7O_4$: 658,31; encontrado 658,42; HRMS: Anal. Calcd. para

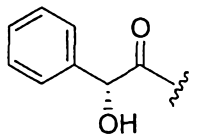
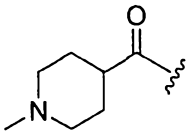
			$[M+H]^+$ $C_{38}H_{40}N_7O_4$: 658,3142; encontrado 658,3135
32	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-propionil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		1,57 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{42}N_7O_4$: 672,33; encontrado 672,46; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{42}N_7O_4$: 672,3298; encontrado 672,3299
33	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,59 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{42}N_7O_4$: 684,33; encontrado 684,44; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{42}N_7O_4$:

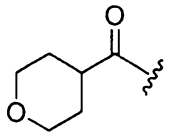
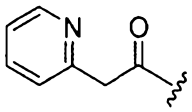
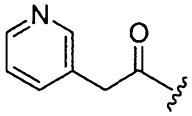
			684,3298; encontrado 684,3324
34	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(ciclopropilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,61 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{42}N_7O_4$: 698,35; encontrado 698,48; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{42}N_7O_4$: 698,3455; encontrado 698,3489
35	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-hidroxipropanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,54 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{42}N_7O_5$: 688,33; encontrado 688,47
36	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-		1,59 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$

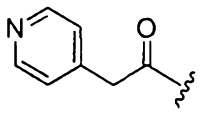
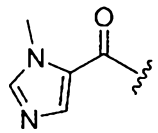
	2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		$C_{41}H_{44}N_7O_5$: 714,34; encontrado 714,49; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{44}N_7O_5$: 714,3404; encontrado 714,3430
37	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dimetilglicil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,48 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{45}N_8O_4$: 701,36; encontrado 701,49; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{45}N_8O_4$: 701,3564; encontrado 701,3553
38	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-	 *Cap-1*	1,20 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{49}N_8O_4$: 777,39; encon-

	feniletil)carbamato de metila		trado 777,61; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{49}N_8O_4$: 777,3877; encontrado 777,3909
39	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-morpholinilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,79 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{47}N_8O_5$: 743,37; encontrado 743,49; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{47}N_8O_5$: 743,3669; encontrado 743,3672
40	(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila		1,92 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{43}N_8O_6$: 731,33; encontrado 731,42; HRMS: Anal.

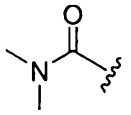
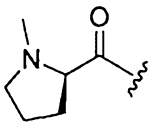
			Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{43}N_8O_6$: 731,3306; encontrado 731,3333
41	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-acetilglicil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,86 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{43}N_8O_5$: 715,34; encontrado 715,49; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{43}N_8O_5$: 715,3356; encontrado 715,3369
42	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,85 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{49}N_8O_4$: 777,39; encontrado 777,56

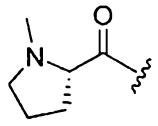
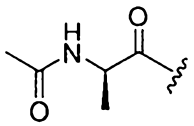
43	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-hidróxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,96 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{44}N_7O_5$: 750,34; encontrado 750,51; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{44}N_7O_5$: 750,3404; encontrado 750,3437
44	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-metil-4-piperidinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,78 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{49}N_8O_4$: 741,39; encontrado 741,55; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{49}N_8O_4$: 741,3877; encontrado 741,3893

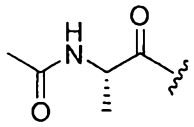
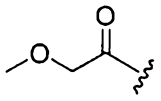
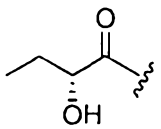
45	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		1,87 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{46}N_7O_5$: 728,36; encontrado 728,52; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{46}N_7O_5$: 728,3560; encontrado 728,3587
46	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-piridinilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		1,80 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{43}N_8O_4$: 735,34; encontrado 735,51; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{43}N_8O_4$: 735,3407; encontrado 735,3416
47	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-		1,76 minuto (Cond. 2);

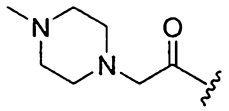
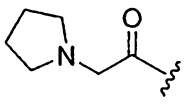
	piridinilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		>98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{43}N_8O_4$: 735,34; encontrado 735,52
48	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-piridinilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		1,77 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{43}N_8O_4$: 735,34; encontrado 735,50; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{43}N_8O_4$: 735,3407; encontrado 735,3405
49	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-metil-1H-imidazol-5-il)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,77 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{42}N_9O_4$: 724,34; encontrado 724,51; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$

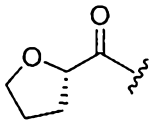
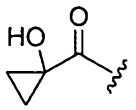
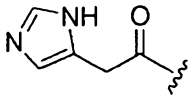
1054

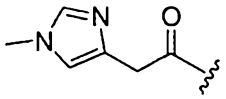
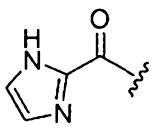
			$C_{41}H_{42}N_9O_4$: 724,3360; encontrado 724,3380
50	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(dimetilcarbamoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,91 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{43}N_8O_4$: 687,34; encontrado 687,49; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{43}N_8O_4$: 687,3407; encontrado 687,3414
51	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1-metil-D-prolil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap-10*	1,79 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{47}N_8O_4$: 727,37; encontrado 727,34; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{47}N_8O_4$: 727,3720; en-

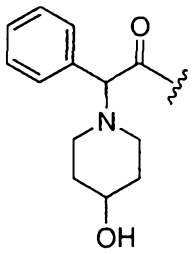
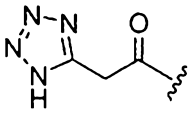
			contrado 727,3719
52	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1-metil-L-prolil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *enantiômero de Cap-10*	1,77 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{47}N_8O_4$: 727,37; encontrado 727,33; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{47}N_8O_4$: 727,3720; encontrado 727,3738
53	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-acetil-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,92 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{45}N_8O_5$: 729,35; encontrado 729,33; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{45}N_8O_5$: 729,3513; encontrado 729,3530

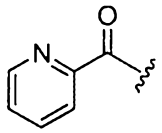
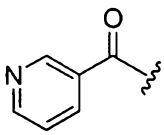
54	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-acetil-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,87 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{45}N_8O_5$: 729,35; encontrado 729,33
55	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(metoxiacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,89 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{42}N_7O_5$: 688,32; encontrado 688,28; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{42}N_7O_5$: 688,3247; encontrado 688,3231
56	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-hidroxibutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,91 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{44}N_7O_5$: 702,34; encontrado 702,30; HRMS: Anal.

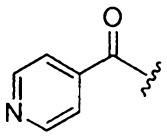
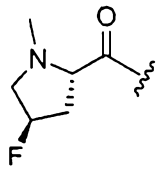
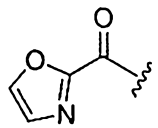
			Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{44}N_7O_5$: 702,3404; encontrado 702,3393
57	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-metil-1-piperazinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,80 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{50}N_9O_4$: 756,40; encontrado 756,36; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{50}N_9O_4$: 756,3986; encontrado 756,3965
58	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1-pirrolidinilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		1,82 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{47}N_8O_4$: 727,37; encontrado 727,33; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$

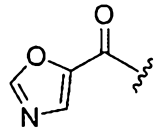
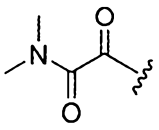
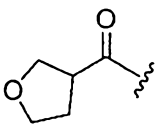
			$C_{42}H_{47}N_8O_4$: 727,3720; encontrado 727,3696
59	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		1,94 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{43}N_7O_5$: 714,34; encontrado 714,24
60	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-hidroxiciclopropil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,93 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{42}N_7O_5$: 700,32; encontrado 700,23; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{42}N_7O_5$: 700,3247; encontrado 700,3265
61	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-imidazol-5-ilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-		1,84 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. pa-

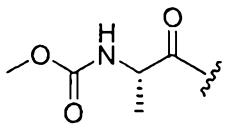
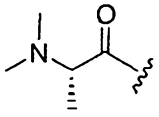
	1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		ra $[M+H]^+$ $C_{41}H_{42}N_9O_4$: 724,34; encontrado 724,21; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{42}N_9O_4$: 724,3360; encontrado 724,3365
62	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,85 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{44}N_9O_4$: 738,35; encontrado 738,22; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{44}N_9O_4$: 738,3516; encontrado 738,3539
63	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-imidazol-2-ilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-		1,95 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{41}N_9O_4$:

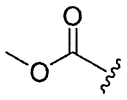
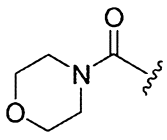
	feniletil)carbamato de metila		710,32; encontrado 710,17
64	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-hidróxi-1-piperidinil)(fenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap-8* Um único diastereômero	1,92 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{49}H_{53}N_8O_5$: 833,41; encontrado 833,32; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{49}H_{53}N_8O_5$: 833,4139; encontrado 833,4163
65	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-tetrazol-5-ilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		1,92 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{40}N_{11}O_4$: 726,33; encontrado 726,22; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{40}N_{11}O_4$: 726,3265; encontrado

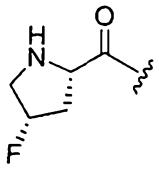
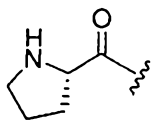
			726,3290
67	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-piridinilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		2,03 minutos (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{41}N_8O_4$: 721,33; encontrado 721,31; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{41}N_8O_4$: 721,3251; encontrado 721,3247
68	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-piridinilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		1,91 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{41}N_8O_4$: 721,33; encontrado 721,31; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{41}N_8O_4$: 721,3251; encontrado 721,3226

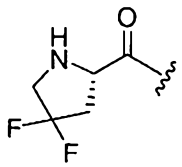
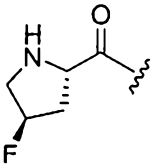
69	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-isonicotinoil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,89 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{41}N_8O_4$: 721,33; encontrado 721,29; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{41}N_8O_4$: 721,3251; encontrado 721,3251
70	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4R)-4-flúor-1-metil-L-prolil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap*-11	1,84 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{46}FN_8O_4$: 745,36; encontrado 745,27; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{46}FN_8O_4$: 745,3626; encontrado 745,3658
71	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-oxazol-2-		1,97 minuto (Cond. 2);

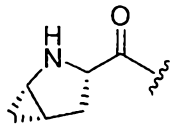
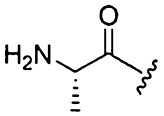
	ilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		>98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{39}N_8O_5$: 711,30; encontrado 711,27
72	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-oxazol-5-ilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,95 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{39}N_8O_5$: 711,30; encontrado 711,27; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{39}N_8O_5$: 711,3043; encontrado 711,3078
73	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((dimetilamino)(oxo)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,92 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{43}N_8O_5$: 715,34; encontrado 715,40
74	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(tetraidro-3-		1,91 minuto (Cond. 2); >98%;

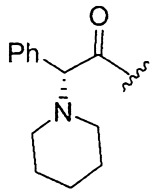
	furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{44}N_7O_5$: 714,34; encontrado 714,39; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{44}N_7O_5$: 714,3404; encontrado 714,3433
75	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap*-12	1,94 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{45}N_8O_6$: 745,35 encontrado 745,34; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{45}N_8O_6$: 745,3462; encontrado 745,3486
76	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dimetil-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-		1,80 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para-

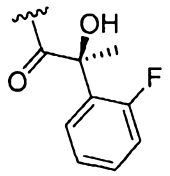
	1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		ra $[M+H]^+$ $C_{41}H_{47}N_8O_4$ 715,37; encontrado 715,35 ; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{47}N_8O_4$ 715,3720; encontrado 715,3737
77	(2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de metila		1,97 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{40}N_7O_5$: 674,31; encontrado 674,66; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{40}N_7O_5$: 674,3091; encontrado 674,3110
78	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-morfolinilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-		1,95 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{45}N_8O_5$:

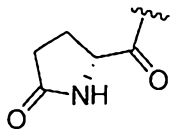
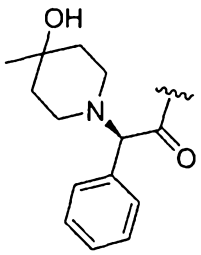
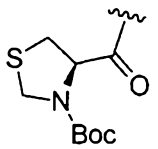
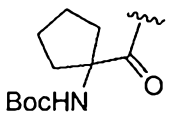
	feniletil)carbamato de metila		729,35; encontrado 729,40; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{45}N_8O_5$: 729,3513; encontrado 729,3502
79	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4S)-4-flúor-L-prolil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,80 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{44}FN_8O_4$: 731,84; encontrado 731,26
80	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-L-prolil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		1,84 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{45}N_8O_4$: 713,36; encontrado 713,36; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{45}N_8O_4$: 713,3564; encontrado 713,3563

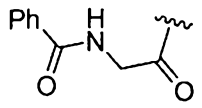
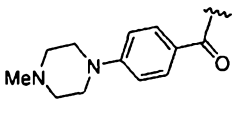
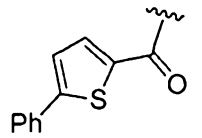
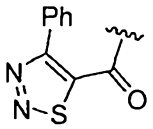
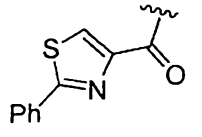
81	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4,4-diflúor-L-prolil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,88 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{43}F_2N_8O_4$: 749,34; encontrado 749,31; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{43}F_2N_8O_4$: 749,3375; encontrado 749,3390
82	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4R)-4-flúor-L-prolil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,83 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{44}FN_8O_4$: 731,35; encontrado 731,37; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{44}FN_8O_4$: 731,3470; encontrado 731,3502

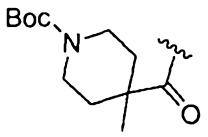
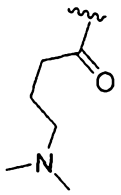
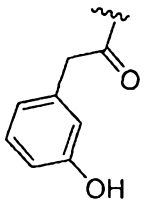
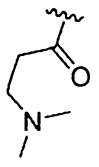
83	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1S,3S,5S)-2-azabiciclo[3,1,0]hex-3-ilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,82 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{45}N_8O_4$: 725,36; encontrado 725,39; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{45}N_8O_4$: 725,3564; encontrado 725,3574
84	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-L-alanil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,82 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{43}N_8O_4$: 687,34; encontrado 687,32; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{43}N_8O_4$: 687,3407; encontrado 687,3435

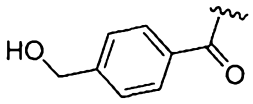
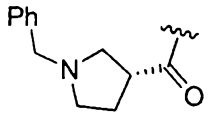
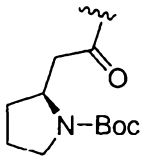
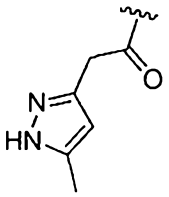
84-1	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila	 *Cap-14*	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90-7,85 (m, 9H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 5H), 7,45-7,32 (m, 6H), 5,51 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,33-5,29 (m, 2H), 4,06-4,01 (m, 2H), 3,63 (d, *J* = 4,04 Hz, 3H), 3,59-3,50 (m, 2H), 3,19-3,12 (m, 1H), 3,07-3,01 (m, 1H), 2,93-2,76 (m, 2H), 2,57-2,51 (m, 1H), 2,40-2,31 (m, 2H), 2,22-2,06 (m, 4H), 2,00-1,90 (m, 3H), 1,84-1,64 (m, 4H), 1,52-1,43 (m, 2H); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{49}H_{52}N_8O_4$: 816; encontrado: 817 $(M+H)^+$.

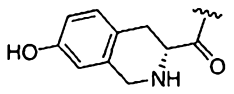
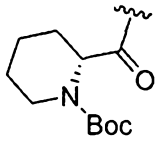
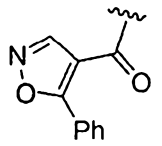
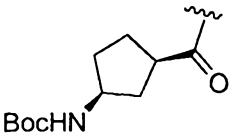
84-2	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(2-fluorofenil)-2-hidroxipropanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89-7,85 (m, 8H), 7,81-7,73 (2H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,45-7,26 (m, 7H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,94-6,89 (m, 0,5H), 6,72-6,67 (0,5H), 6,09-6,07 (m, 0,4H), 5,51 (s, 1H), 5,32-5,25 (m, 1,6H), 4,08-3,95 (m, 2H), 3,85-3,79 (1H), 3,64-3,63 (m, 3H), 3,56-3,49 (1H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,42-2,33 (m, 2H), 2,21-2,00 (m, 6H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,66 (d, *J* = 4,55 Hz, 3H); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{46}FN_7O_3$: 781; encontrado: 782 $(M+H)^+$.

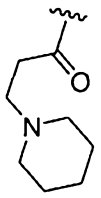
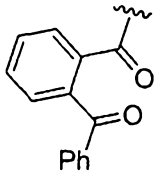
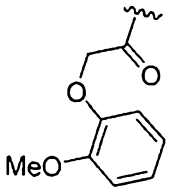
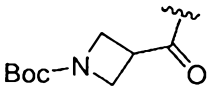
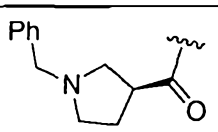
84-3	((1R)-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(5-oxo-D-prolil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{42}N_8O_5$: 726; encontrado: 727 $(M+H)^+$.
84-4	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(4-hidróxi-4-metil-1-piperidinil)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap*-15	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{54}N_8O_5$: 846; encontrado: 847 $(M+H)^+$.
84-5	(4R)-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de *terc*-butila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{50}N_8O_6S$: 830; encontrado: 831 $(M+H)^+$.
84-6	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{54}FN_8O_6$: 826; encontrado: 827 $(M+H)^+$.

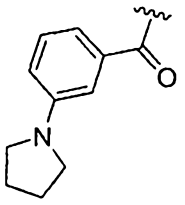
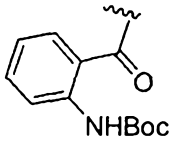
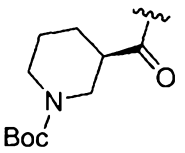
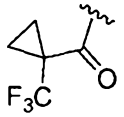
84-7	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-benzoilglicil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{44}FN_8O_5$: 776; encontrado: 777 $(M+H)^+$.
84-8	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(4-metil-1-piperazinil)benzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{51}N_9O_4$: 817; encontrado: 818 $(M+H)^+$.
84-9	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((5-fenil-2-tienil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{43}N_7O_4S$: 801; encontrado: 802 $(M+H)^+$.
84-10	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-il)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{41}N_9O_4S$: 803; encontrado: 804 $(M+H)^+$.
84-11	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{42}N_8O_4S$: 802; encontrado:

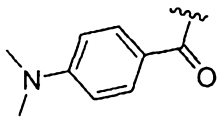
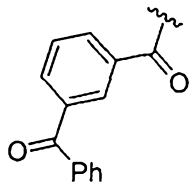
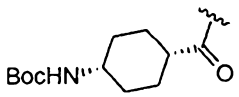
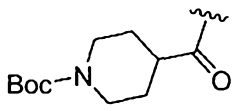
	4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		803 $(M+H)^+$.
84-12	4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-4-metil-1-piperidinacarboxilato de *terc*-butila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{56}N_8O_6$: 840; encontrado: 841 $(M+H)^+$.
84-13	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(dimetilamino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{48}N_8O_4$: 728; encontrado: 729 $(M+H)^+$.
84-14	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3-hidroxifenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{43}N_7O_5$: 749; encontrado: 750 $(M+H)^+$.
84-15	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dimetil-beta-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{46}N_8O_4$: 714; encontrado: 715 $(M+H)^+$.

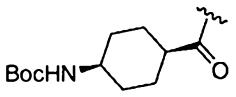
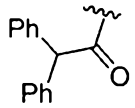
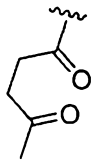
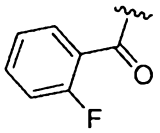
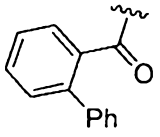
	metila		
84-16	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(hidroximetil)benzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{43}N_7O_5$: 749; encontrado: 750 $(M+H)^+$.
84-17	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((3R)-1-benzil-3-pirrolidinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{50}N_8O_4$: 802; encontrado: 803 $(M+H)^+$.
84-18	(2S)-2-(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)-1-pirrolidinacarboxilato de *terc*-butila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{54}N_8O_6$: 826; encontrado: 827 $(M+H)^+$.
84-19	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((5-metil-1H-pirazol-3-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{43}N_9O_4$: 737; encontrado: 738 $(M+H)^+$.

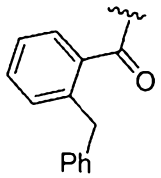
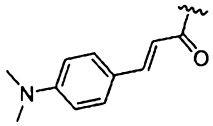
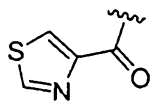
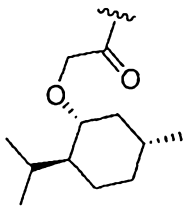
84-20	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((3S)-7-hidróxi-1,2,3,4-tetraidro-3-isoquinolinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{46}N_8O_5$: 790; encontrado: 791 $(M+H)^+$.
84-21	(2R)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-piperidinacarboxilato de *terc*-butila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{54}N_8O_6$: 826; encontrado: 827 $(M+H)^+$.
84-22	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((5-fenil-4-isoxazolil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{42}N_8O_5$: 786; encontrado: 787 $(M+H)^+$.
84-23	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1R,3S)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{54}N_8O_6$: 826; encontrado: 827 $(M+H)^+$.

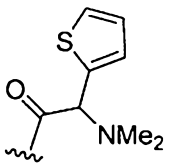
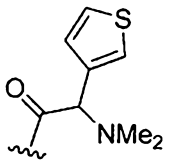
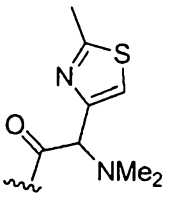
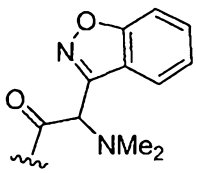
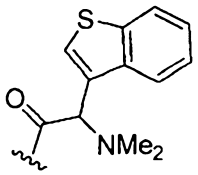
84-24	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-(1-piperidinil)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{50}N_8O_4$: 754; encontrado: 755 $(M+H)^+$.
84-25	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-benzoilbenzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{45}N_7O_5$: 823; encontrado: 824 $(M+H)^+$.
84-26	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-metoxifenóxi)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{45}N_7O_6$: 779; encontrado: 780 $(M+H)^+$.
84-27	3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-azetidinacarboxilato de *terc*-butila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{50}N_8O_6$: 798; encontrado: 799 $(M+H)^+$.
84-28	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((3S)-1-benzil-3-pirrolidinil)carbonil)-2-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{50}N_8O_4$:

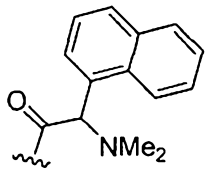
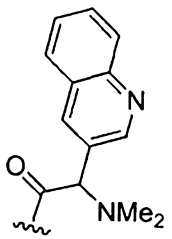
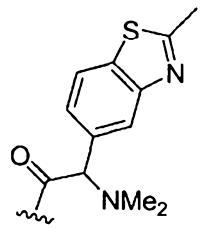
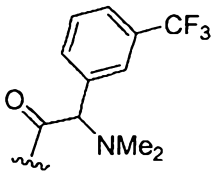
	pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		802; encontrado: 803 $(M+H)^+$.
84-29	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-(1-pirrolidinil)benzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{48}N_8O_4$: 788; encontrado: 789 $(M+H)^+$.
84-30	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-((*terc*-butoxicarbo-nil)amino)benzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{50}N_8O_6$: 834; encontrado: 835 $(M+H)^+$.
84-31	(3R)-3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-piperidinacarboxilato de *terc*-butila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{54}N_8O_6$: 826; encontrado: 827 $(M+H)^+$.
84-32	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-(trifluorome-til)ciclopropil)carbonil)-2-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{40}F_3N_7O_4$: 751; encontrado:

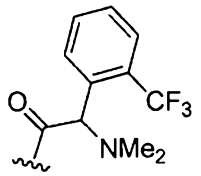
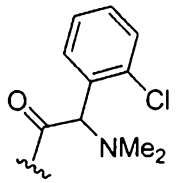
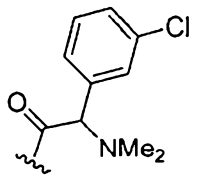
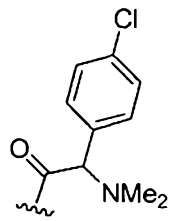
	pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		752 $(M+H)^+$.
84-33	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{46}N_8O_4$: 762; encontrado: 763 $(M+H)^+$.
84-34	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-benzoilbenzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{45}N_7O_5$: 823; encontrado: 824 $(M+H)^+$.
84-35	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((cis-4-((*terc*-butoxicarbo-nil)amino)cicloexil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{56}N_8O_6$: 840; encontrado: 841 $(M+H)^+$.
84-36	4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{54}N_8O_6$: 826; encontrado: 827 $(M+H)^+$.

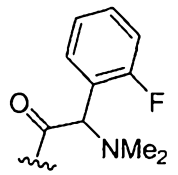
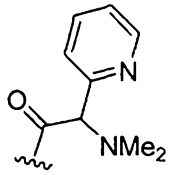
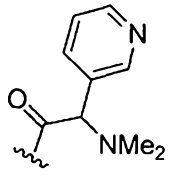
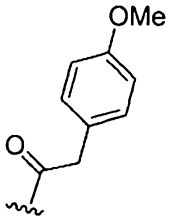
	piperidinacarboxilato de *terc*-butila		
84-37	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((cis-4-((*terc*-butoxicarbo-nil)amino)cicloexil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{56}N_8O_6$: 840; encontrado: 841 $(M+H)^+$.
84-38	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(difenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{47}N_7O_4$: 809; encontrado: 810 $(M+H)^+$.
84-39	((1R)-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-oxopentanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{43}N_7O_5$: 713; encontrado: 714 $(M+H)^+$.
84-40	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-fluorobenzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{40}FN_7O_4$: 737; encontrado: 738 $(M+H)^+$.
84-41	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-bifenililcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{49}H_{45}N_7O_4$: 795; encontrado:

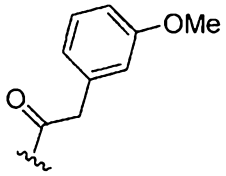
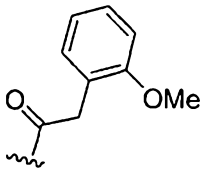
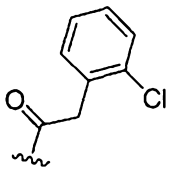
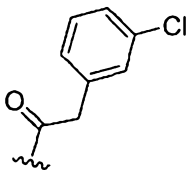
	il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		796 $(M+H)^+$.
84-42	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-benzilbenzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{47}N_7O_4$: 809; encontrado: 810 $(M+H)^+$.
84-43	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2E)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-2-propenoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{48}N_8O_4$: 788; encontrado: 789 $(M+H)^+$.
84-44	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{38}N_8O_4S$: 726; encontrado: 727 $(M+H)^+$.
84-45	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilcicloexil)óxi)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{57}N_7O_5$: 811; encontrado: 812 $(M+H)^+$.

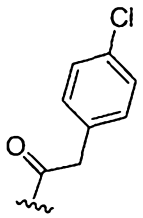
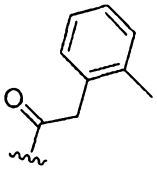
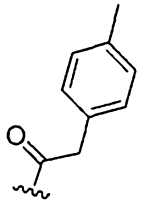
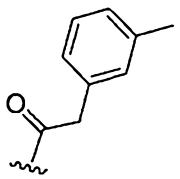
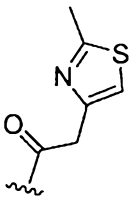
84-46	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((dimetilamino)(2-tienil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap*-32	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{46}N_8O_4S$: 782; encontrado: 782 $(M+H)^+$.
84-47	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((dimetilamino)(3-tienil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap*-33	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{46}N_8O_4S$: 782; encontrado: 782 $(M+H)^+$.
84-48	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((dimetilamino)(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap*-31	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{47}N_9O_4S$: 797; encontrado: 798 $(M+H)^+$.
84-49	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,2-benzisoxazol-3-il(dimetilamino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap*-34	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{47}N_9O_5$: 817; encontrado: 818 $(M+H)^+$.
84-50	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1-benzotiofen-3-il(dimetilamino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-	 *Cap*-35	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{48}N_8O_4S$: 832; encontrado:

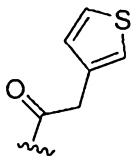
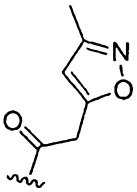
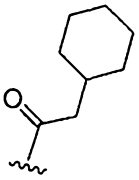
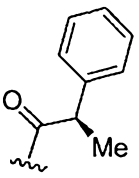
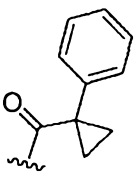
	4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		833 $(M+H)^+$.
84-51	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((dimetilamino)(1-naftil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap*-23	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{50}N_8O_4$: 826; encontrado: 827 $(M+H)^+$.
84-52	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((dimetilamino)(3-quinolinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap*-37	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{49}H_{49}N_9O_4$: 827; encontrado: 828 $(M+H)^+$.
84-53	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((dimetilamino)(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap*-36	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{49}N_9O_4S$: 847; encontrado: 848 $(M+H)^+$.
84-54	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((dimetilamino)(3-(trifluorometil)fenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap*-24	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{47}F_3N_8O_4$: 844; encontrado: 845 $(M+H)^+$.

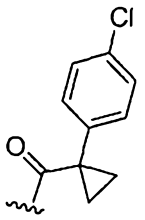
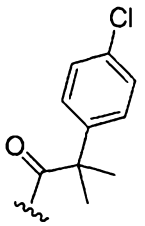
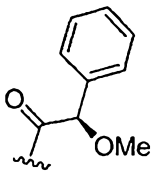
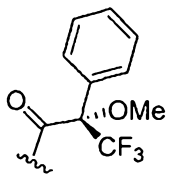
84-55	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((dimetilamino)(2-(trifluorometil)fenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap*-25	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{47}F_3N_8O_4$: 844; encontrado: 845 $(M+H)^+$.
84-56	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-clorofe-nil)(dimetilamino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap*-29	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{47}ClN_8O_4$: 810; encontrado: 811 $(M+H)^+$.
84-57	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3-clorofe-nil)(dimetilamino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap*-28	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{47}ClN_8O_4$: 810; encontrado: 811 $(M+H)^+$.
84-58	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-clorofe-nil)(dimetilamino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap*-30	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{47}ClN_8O_4$: 810; encontrado: 811 $(M+H)^+$.

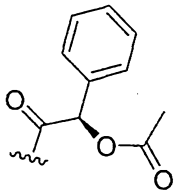
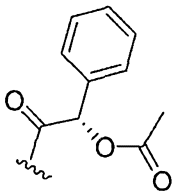
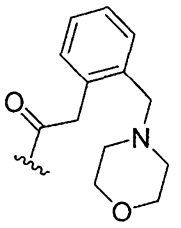
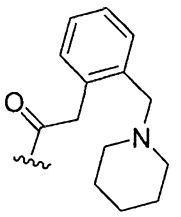
84-59	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((dimetilamino)(2-fluorofenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap*-26	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{47}FN_8O_4$: 794; encontrado: 795 $(M+H)^+$.
84-60	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((dimetilamino)(3-fluorofenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap*-27	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{47}FN_8O_4$: 794; encontrado: 795 $(M+H)^+$.
84-61	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((dimetilamino)(2-piridinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap*-20	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{47}N_9O_4$: 777; encontrado: 778 $(M+H)^+$.
84-62	((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((dimetilamino)(3-piridinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap*-19	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{47}N_9O_4$: 777; encontrado: 778 $(M+H)^+$.
84-63	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-metoxifenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{45}N_7O_5$: 763; encontrado:

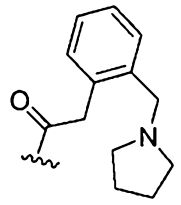
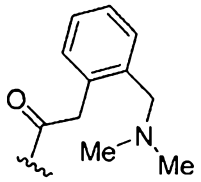
	4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		764 $(M+H)^+$.
84-64	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3-metoxifenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{45}N_7O_5$: 763; encontrado: 764 $(M+H)^+$.
84-65	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-metoxifenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{45}N_7O_5$: 763; encontrado: 764 $(M+H)^+$.
84-66	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-clorofenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{42}ClN_7O_4$: 767; encontrado: 768 $(M+H)^+$.
84-67	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3-clorofenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{42}ClN_7O_4$: 767; encontrado: 768 $(M+H)^+$.

84-68	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-clorofenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{42}ClN_7O_4$: 767; encontrado: 768 $(M+H)^+$.
84-69	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-metilfenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{45}N_7O_4$: 747; encontrado: 748 $(M+H)^+$.
84-70	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-metilfenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{45}N_7O_4$: 747; encontrado: 748 $(M+H)^+$.
84-71	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3-metilfenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{45}N_7O_4$: 747; encontrado: 748 $(M+H)^+$.
84-72	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-metil-1,3-tiazol-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{42}N_8O_4S$: 754; encontrado: 755 $(M+H)^+$.

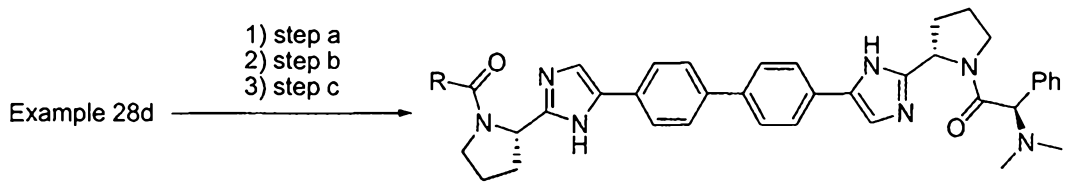
84-73	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-tienilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{41}N_7O_4S$: 739; encontrado: 740 $(M+H)^+$.
84-74	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3-metil-5-isoxazolil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{42}N_8O_5$: 738; encontrado: 739 $(M+H)^+$.
84-75	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(cicloexilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{49}N_7O_4$: 739; encontrado: 740 $(M+H)^+$.
84-76	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenilpropanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{45}N_7O_4$: 747; encontrado: 748 $(M+H)^+$.
84-77	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-fenilciclopropil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{45}N_7O_4$: 759; encontrado: 760 $(M+H)^+$.

	1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		
84-78	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-(4-clorofe-nil)ciclopropil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{44}ClN_7O_4$: 793; encontrado: 794 $(M+H)^+$.
84-79	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{46}ClN_7O_4$: 795; encontrado: 796 $(M+H)^+$.
84-80	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-metóxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{45}N_7O_5$: 763; encontrado: 764 $(M+H)^+$.
84-81	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3,3,3-triflúor-2-metóxi-2-fenilpropanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{44}F_3N_7O_5$: 831; encontrado: 832 $(M+H)^+$.

84-82	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletilacetato		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{45}N_7O_6$: 791; encontrado: 792 $(M+H)^+$.
84-83	(1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletilacetato		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{45}N_7O_6$: 791; encontrado: 792 $(M+H)^+$.
84-84	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-(4-morfolinilmetil)fenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap-41*	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{49}H_{52}N_8O_5$: 832; encontrado: 833 $(M+H)^+$.
84-85	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-(1-piperidinilmetil)fenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila	 *Cap-42*	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{54}N_8O_4$: 830; encontrado: 831 $(M+H)^+$.

84-86	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-(1-pirrolidinilmetil)fenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila	 *Cap-43*	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{49}H_{52}N_8O_4$: 816; encontrado: 816 $(M+H)^+$.
84-87	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-((dimetilamino)metil)fenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap-44*	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{50}N_8O_4$: 790; encontrado: 791 $(M+H)^+$.

Exemplos 85-94



step a: Cap with cap-1 as in Example 28
step b: Same procedure as in conversion of Example 1d to 1e
step c: As in the last step of Example 1 using 1.1 equiv. of the appropriate carboxylic acid and HATU

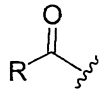
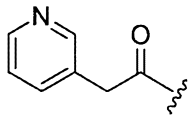
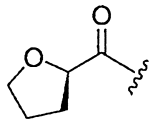
Legenda da figura:

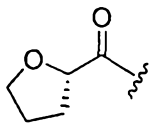
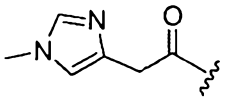
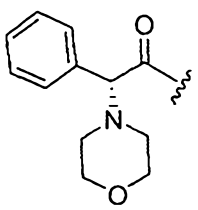
Exemplo;

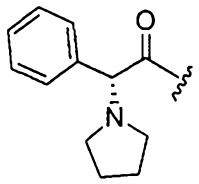
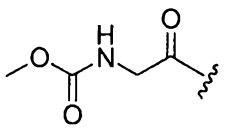
Etapa a: Cap com cap-1 como no Exemplo 28;

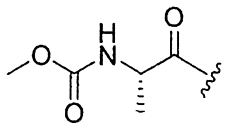
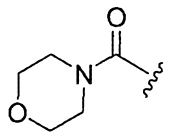
Etapa b: O mesmo procedimento como na conversão do Exemplo 1d em 1e;

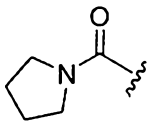
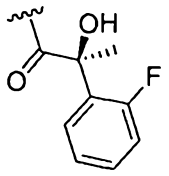
Etapa c: Como na última etapa do Exemplo 1 utilizando 1,1 equivalente do ácido carboxílico apropriado e HATU.

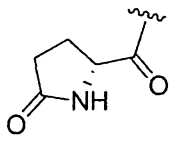
Exemplo	*Nome do Composto*		*Tempo de retenção (Condição de LC); índice de homogeneidade Dados de MS*
85	(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-piridinilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina		1,64 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{45}N_8O_2$: 705,37; encontrado 705,43; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{45}N_8O_2$: 705,3665; encontrado 705,3675
86	(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina		1,73 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{46}N_7O_3$: 684,37; encontrado 684,44; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$

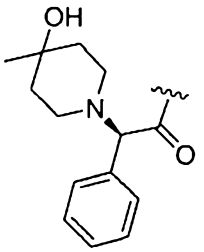
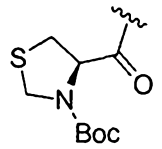
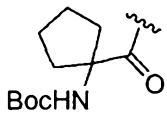
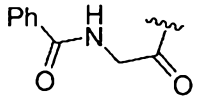
			$C_{41}H_{46}N_7O_3$: 684,3662; encontrado 684,3671
87	(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina		1,12 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{46}N_7O_3$: 684,37; encontrado 684,68; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{46}N_7O_3$: 684,3662; encontrado 684,3692
88	(1R)-N,N-dimetil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanamina		1,66 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{46}N_9O_2$: 708,38; encontrado 708,36
89	(1R)-N,N-dimetil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(4-morfolinil)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-	 *Cap-6*	1,70 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$

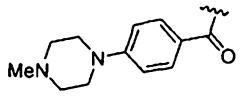
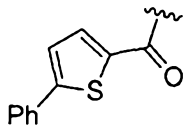
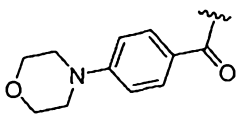
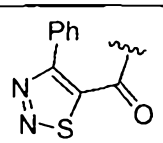
	bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanamina		$C_{40}H_{45}N_8O_4$: 701,36; encontrado 701,34; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{45}N_8O_4$: 701,3564; encontrado 701,3576
90	(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-pirrolidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina	 *Cap-5*	1,80 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{48}H_{53}N_8O_2$: 773,43; encontrado 773,42; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{48}H_{53}N_6O_2$: 773,4291; encontrado 773,4309
91	(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-		1,66 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{46}N_9O_2$: 708,38; encon-

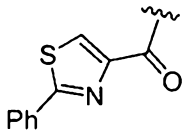
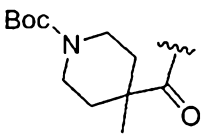
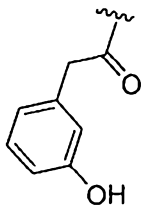
	oxoetil)carbamato de metila		trado 708,36; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{46}N_9O_2$: 708,3744; encontrado 708,3770
92	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	 *Cap-12*	1,73 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{47}N_8O_4$: 715,37; encontrado 715,41; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{47}N_8O_4$: 715,3720; encontrado 715,3729
93	(1R)-N,N-dimetil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-morfolinilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanamina		1,76 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{47}N_8O_3$: 699,38; encontrado 699,45; HRMS: Anal.

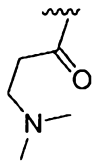
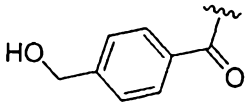
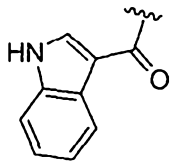
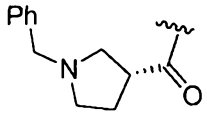
			Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{47}N_8O_3$: 699,3771; encontrado 699,3803
94	(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1-pirrolidinilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina		1,86 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{47}N_8O_2$: 683,38; encontrado 683,46; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{47}N_8O_2$: 683,3822; encontrado 683,3835
94-1	(2S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-(2-fluorofenil)-1-oxo-2-propanol		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90-7,84 (m, 9H), 7,79-7,73 (m, 2H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,63-7,52 (m, 5H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,13-7,08 (m,

			1H), 6,93-6,88 (m, 0,5H), 6,72-6,67 (m, 0,5H), 5,51 (s, 0,2H), 5,46 (s, 0,8H), 5,33-5,30 (m, 1H), 5,28-5,24 (m, 1H), 4,05-3,94 (m, 2H), 3,84-3,73 (m, 1H), 3,69-3,55 (m, 1H), 3,21-3,04 (m, 2H), 2,79 (br s, 6H), 2,39-2,33 (m, 2H), 2,21-1,93 (m, 5H), 1,65 (d, *J* = 4,55 Hz, 3H).; LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{46}FN_7O_3$: 751; encontrado: 752 $(M+H)^+$.
94-2	(5R)-5-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{44}N_8O_3$: 696; encontrado: 697 $(M+H)^+$.

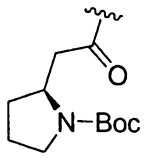
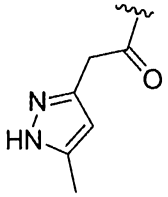
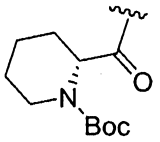
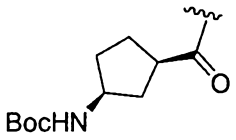
	1-pirrolidinil)carbonil)-2-pirrolidinona		
94-3	1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)-4-metil-4-piperidinol	 *Cap-15*	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{56}N_8O_3$: 816; encontrado: 817 $(M+H)^+$.
94-4	(4R)-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de *terc*-butila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{52}N_8O_4S$: 800; encontrado: 801 $(M+H)^+$.
94-5	(1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)ciclopentil)carbamato de *terc*-butila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{56}FN_8O_4$: 796; encontrado: 797 $(M+H)^+$.
94-6	N-(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-		LCMS: Anal. Calcd. para

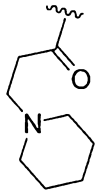
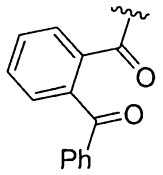
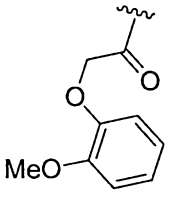
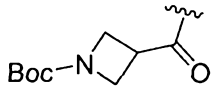
	(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)benzamida		$C_{45}H_{46}FN_8O_3$: 746; encontrado: 747 $(M+H)^+$.
94-7	(1R)-N,N-dimetil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(4-metil-1-piperazinil)benzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{53}N_9O_2$: 787; encontrado: 788 $(M+H)^+$.
94-8	(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((5-fenil-2-tienil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{45}N_7O_2S$: 771; encontrado: 772 $(M+H)^+$.
94-9	(1R)-N,N-dimetil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(4-morfolinil)benzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{50}N_8O_3$: 774; encontrado: 775 $(M+H)^+$.
94-10	(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-fenil-1,2,3-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{43}N_9O_2S$:

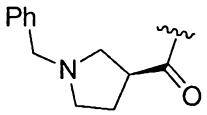
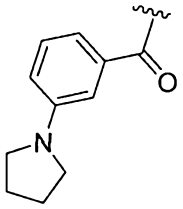
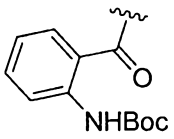
	tiadiazol-5-il)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina		773; encontrado: 774 $(M+H)^+$.
94-11	(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{44}N_8O_2S$: 772; encontrado: 773 $(M+H)^+$.
94-12	4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-4-metil-1-piperidinacarboxilato de *terc*-butila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{58}N_8O_4$: 810; encontrado: 811 $(M+H)^+$.
94-13	3-(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)fenol		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{45}N_7O_3$: 719; encontrado: 720 $(M+H)^+$.

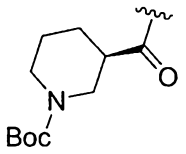
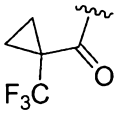
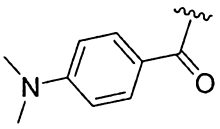
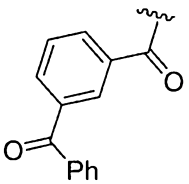
94-14	3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-3-oxo-1-propanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{48}N_8O_2$: 684; encontrado: 685 $(M+H)^+$.
94-15	(4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)fenil)metanol		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{45}N_7O_3$: 719; encontrado: 720 $(M+H)^+$.
94-16	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-indol-3-ilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{44}N_8O_2$: 728; encontrado: 729 $(M+H)^+$.
94-17	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((3R)-1-benzil-3-pirrolidinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{52}N_8O_2$: 772; encontrado: 773 $(M+H)^+$.

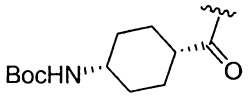
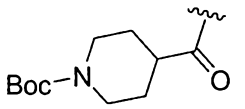
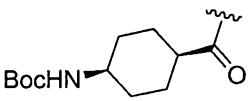
1101

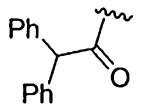
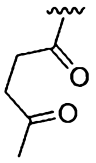
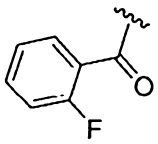
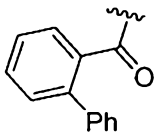
94-18	(2S)-2-(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)-1-pirrolidinacarboxilato de *terc*-butila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{56}N_8O_4$: 796; encontrado: 797 $(M+H)^+$.
94-19	(1R)-N,N-dimetil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((5-metil-1H-pirazol-3-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{45}N_9O_2$: 707; encontrado: 708 $(M+H)^+$.
94-20	(2R)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-piperidinacarboxilato de *terc*-butila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{56}N_8O_4$: 796; encontrado: 797 $(M+H)^+$.
94-21	((1S,3R)-3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{56}N_8O_4$: 796; encontrado: 797 $(M+H)^+$.

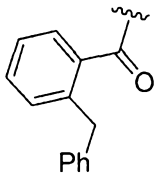
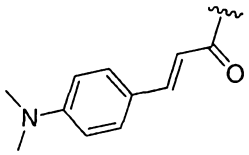
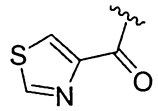
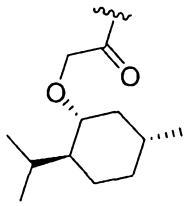
	1-pirrolidinil)carbonil)ciclopentil)carbamato de *terc*-butila		
94-22	(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-(1-piperidinil)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{52}N_8O_2$: 724; encontrado: 725 $(M+H)^+$.
94-23	(2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)fenil)(fenil)metanona		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{47}N_7O_3$: 793; encontrado: 794 $(M+H)^+$.
94-24	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-metoxifenóxi)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{47}N_7O_4$: 749; encontrado: 750 $(M+H)^+$.
94-25	3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-		LCMS: Anal. Calcd. para

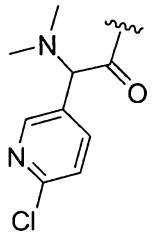
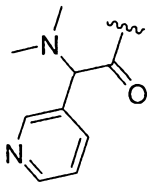
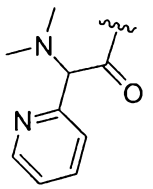
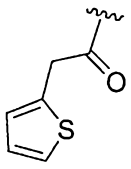
	2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-azetidinacarboxilato de *terc*-butila		$C_{45}H_{52}N_8O_4$: 768; encontrado: 769 $(M+H)^+$.
94-26	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((3S)-1-benzil-3-pirrolidinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{52}N_8O_2$: 772; encontrado: 773 $(M+H)^+$.
94-27	(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-(1-pirrolidinil)benzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{50}N_8O_2$: 758; encontrado: 759 $(M+H)^+$.
94-28	(2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)fenil)carbama		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{52}N_8O_4$: 804; encontrado: 805 $(M+H)^+$.

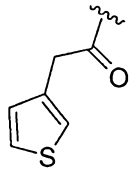
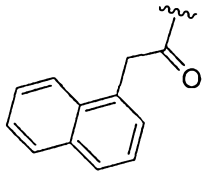
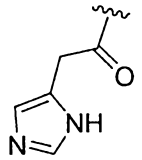
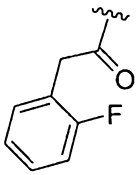
	to de *terc*-butila		
94-29	(3R)-3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-piperidinacarboxilato de *terc*-butila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{56}N_8O_4$: 796; encontrado: 797 $(M+H)^+$.
94-30	(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{42}F_3N_7O_2$: 721; encontrado: 722 $(M+H)^+$.
94-31	4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-N,N-dimetilanilina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{48}N_8O_2$: 732; encontrado: 733 $(M+H)^+$.
94-32	(3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{47}N_7O_3$: 793; encontrado: 794

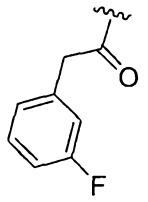
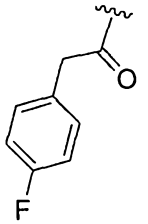
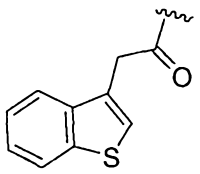
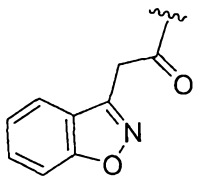
	bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidi-nil)carbonil)fenil)(fenil)metanona		$(M+H)^+$.
94-33	(cis-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidi-nil)carbonil)cicloexil)carbamato de *terc*-butila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{58}N_8O_4$: 810; encontrado: 811 $(M+H)^+$.
94-34	4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-piperidinacarboxilato de *terc*-butila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{56}N_8O_4$: 796; encontrado: 797 $(M+H)^+$.
94-35	(cis-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidi-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{58}N_8O_4$: 810; encontrado: 811 $(M+H)^+$.

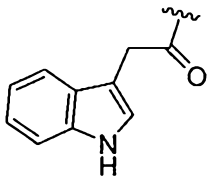
	nil)carbonil)cicloexil)carbamato de *terc*-butila		
94-36	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(difenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{49}N_7O_2$: 779; encontrado: 780 $(M+H)^+$.
94-37	5-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-5-oxo-2-pentanona		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{45}N_7O_3$: 683; encontrado: 684 $(M+H)^+$.
94-38	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-fluorobenzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{42}FN_7O_2$: 707; encontrado: 708 $(M+H)^+$.
94-39	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-bifenililcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{49}H_{47}N_7O_2$: 765; encontrado: 766 $(M+H)^+$.

94-40	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-benzilbenzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{49}N_7O_2$: 779; encontrado: 780 $(M+H)^+$.
94-41	4-((1E)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-3-oxo-1-propen-1-il)-N,N-dimetilanilina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{50}N_8O_2$: 758; encontrado: 759 $(M+H)^+$.
94-42	(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{40}N_8O_2S$: 696; encontrado: 697 $(M+H)^+$.
94-43	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilcicloexil)óxi)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{59}N_7O_3$: 781; encontrado: 782 $(M+H)^+$.

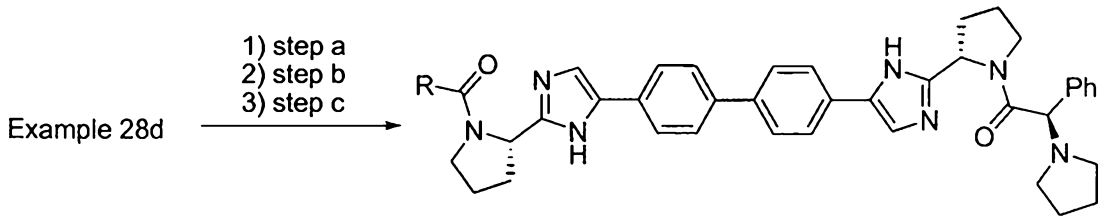
94-44	1-(6-cloro-3-piridinil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxoetanamina	 *Cap-21*	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{48}ClN_9O_2$: 781; encontrado: 782 $(M+H)^+$.
94-45	2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-(3-piridinil)etanamina	 *Cap-19*	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{49}N_9O_2$: 747; encontrado: 748 $(M+H)^+$.
94-46	2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-(2-piridinil)etanamina	 *Cap*-20	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{49}N_9O_2$: 747; encontrado: 748 $(M+H)^+$.
94-47	(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-tienilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{43}N_7O_2S$: 709; encontrado: 710 $(M+H)^+$.

	pirrolidinil)etanamina		
94-48	(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-tienilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{43}N_7O_2S$: 709; encontrado: 710 $(M+H)^+$.
94-49	(1R)-N,N-dimetil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1-naftilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{47}N_7O_2$: 753; encontrado: 754 $(M+H)^+$.
94-50	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-imidazol-5-ilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{43}N_9O_2$: 693; encontrado: 694 $(M+H)^+$.
94-51	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-fluorofenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{44}FN_7O_2$: 721; encontrado: 722 $(M+H)^+$.

94-52	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3-fluorofenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{44}FN_7O_2$: 721; encontrado: 722 $(M+H)^+$.
94-53	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-fluorofenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{44}FN_7O_2$: 721; encontrado: 722 $(M+H)^+$.
94-54	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1-benzotiofen-3-ilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{45}N_7O_2S$: 759; encontrado: 760 $(M+H)^+$.
94-55	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,2-benzisoxazol-3-ilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{44}N_8O_3$: 744; encontrado: 745 $(M+H)^+$.

94-56	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-indol-3-ilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{46}N_8O_2$: 742; encontrado: 743 $(M+H)^+$.

Exemplos 95-103



step a: Cap w/ cap-5 as in Example 28
step b: Same procedure as in conversion of Example 1d to 1e
step c: As in the last step of Example 1 using 1.1 equiv. of the appropriate carboxylic acid and HATU

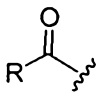
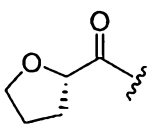
Legenda da figura:

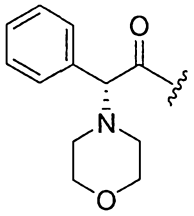
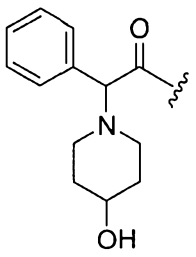
Exemplo;

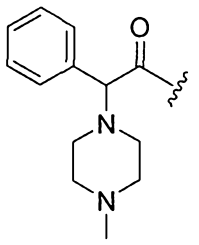
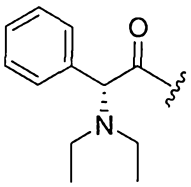
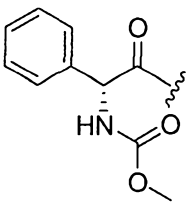
Etapa a: Cap w/ cap-5 como no Exemplo 28;

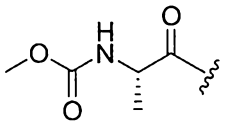
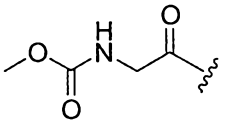
Etapa b: O mesmo procedimento como na conversão do Exemplo 1d em 1e;

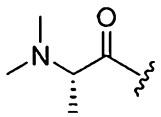
Etapa c: Como na última etapa do Exemplo 1 utilizando 1,1 equivalente do ácido carboxílico apropriado e HATU.

Exemplo	*Nome do Composto*		*Tempo de retenção (Condição de LC); índice de homogeneidade Dados de MS*
95	2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-pirrolidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-		1,16 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$

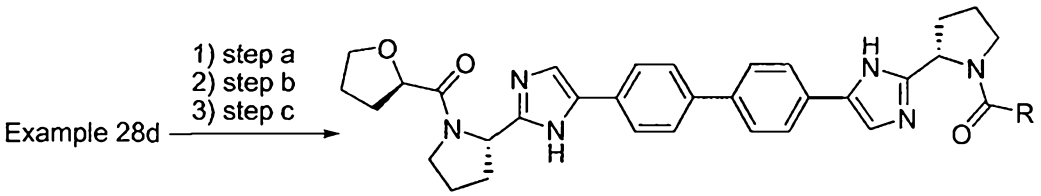
	pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol		$C_{43}H_{48}N_7O_3$: 710,38; encontrado 710,60
96	4-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-pirrolidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)morfolina	 *Cap-6*	1,82 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{50}H_{55}N_8O_3$: 815,44; encontrado 815,45; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{50}H_{55}N_8O_3$: 815,4397; encontrado 815,4395
97	1-(2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-pirrolidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-4-piperidinol	 Um único diastereômero *Cap-8*	1,79 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{51}H_{57}N_8O_3$: 829,46; encontrado 829,43; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{51}H_{57}N_8O_3$: 829,4554; encontrado 829,4585

98	1-metil-4-(2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-pirrolidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)piperazina	 Um único diastereômero *Cap-17c*	1,84 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{51}H_{58}N_9O_2$: 828,47; encontrado 828,45; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{51}H_{58}N_9O_2$: 828,4713; encontrado 828,4722
99	(1R)-N,N-dietil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-pirrolidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina	 *Cap-2*	1,86 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{50}H_{57}N_8O_2$: 801,46; encontrado 801,44; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{50}H_{57}N_8O_2$: 801,4604; encontrado 801,4595
100	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-pirrolidinil)acetil)-2-		1,93 minuto (Cond. 2); LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$

	pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila	*Cap-4*	$C_{48}H_{51}N_8O_4$: 803,40; encontrado 803,47 ; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{48}H_{51}N_8O_4$: 803,4033; encontrado 803,4058
101	((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-pirrolidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila	 *Cap*-12	1,80 minuto (Cond. 2); LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{49}N_8O_4$: 741,39; encontrado 741,33; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{49}N_8O_4$: 741,3877; encontrado 741,3900
102	(2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-pirrolidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		1,80 minuto (Cond. 2); LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{47}N_8O_4$: 727,37; encontrado 727,24; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$

			$C_{42}H_{47}N_8O_4$: 727,3720; encontrado 727,3743
103	(2S)-N,N-dimetil-1-oxo-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-pirrolidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-propanamina	 *Cap*-13	1,69 minutos (Cond. 2); LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{51}N_8O_2$: 711,41; encontrado 711,37; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{51}N_8O_2$: 711,4135; encontrado 711,4154

Exemplos 103-1 a 103-12



step a: Cap with (R)-2-tetrahydrofuroic acid as in Example 28
step b: Same procedure as in the conversion of Example 1d to 1e
step c: As in the last step of Example 1 using 1.1 equiv. of the appropriate carboxylic acid and HATU

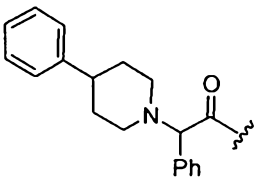
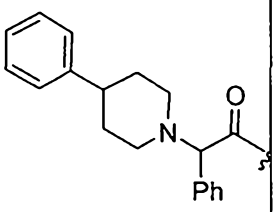
Legenda da figura:

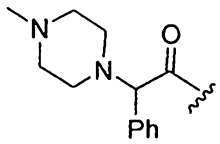
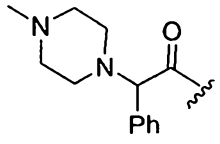
Exemplo;

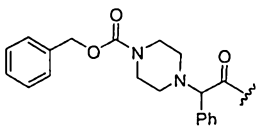
Etapa a: Cap com ácido (R)-2-tetraidrofuróico como no Exemplo 28;

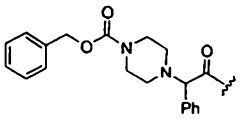
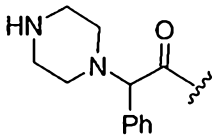
Etapa b: O mesmo procedimento como na conversão do Exemplo 1d em 1e;

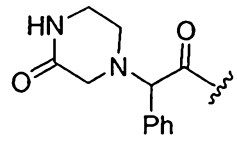
Etapa c: Como na última etapa do Exemplo 1 utilizando 1,1 equivalente do ácido carboxílico apropriado e HATU.

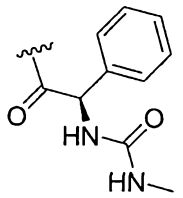
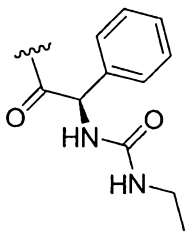
103-1	1-(2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-4-fenilpiperidina	 Diastereômero 1 *Cap-17d*	TR = 4,80 minutos; HPLC Xterra 4,6 X 50 mm, 0 a 100% de B durante 10 minutos, um minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, B = 10% de água, 90% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%; LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{50}H_{53}N_7O_3$ 800,03 Encontrado: 800,49 $(M+H)^+$
103-2	1-(2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-4-fenilpiperidina	 Diastereômero 2 *Cap-17d*	TR = 4,59 minutos; HPLC Xterra 4,6 X 50 mm, 0 a 100% de B durante 10 minutos, um minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, B = 10% de água, 90% de

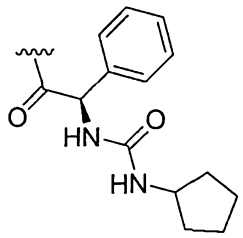
			metanol, ácido fosfórico a 0,2%; LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{50}H_{53}N_7O_3$ 800,03 Encontrado: 800,48 $(M+H)^+$
103-3	1-metil-4-(2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)piperazina	 Diastereômero 1 *Cap-17c*	TR = 3,36; HPLC Xterra 4,6 X 50 mm, 0 a 100% de B durante 10 minutos, um minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, B = 10% de água, 90% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%; LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{44}H_{50}N_8O_3$ 738,94 Encontrado: 739,49 $(M+H)^+$
103-4	1-metil-4-(2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-	 Diastereômero 2 *Cap-17c*	TR = 3,47 minutos; HPLC Xterra 4,6 X 50 mm, 0 a 100% de B durante 10 minutos, um

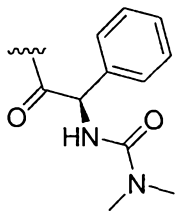
	il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)piperazina		minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, B = 10% de água, 90% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%; LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{44}H_{50}N_8O_3$ 738,94 Encontrado: 739,51 $(M+H)^+$
103-5	4-(2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-1-piperazinacarboxilato de benzila	 Diastereômero 1 *Cap-17a*	TR = 5,00 minutos; HPLC Xterra 4,6 X 50 mm, 0 a 100% de B durante 10 minutos, um minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, B = 10% de água, 90% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%; LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{51}H_{54}N_8O_5$

			859,05 Encontrado: 859,51 $(M+H)^+$
103-6	4-(2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-1-piperazinacarboxilato de benzila	 Diastereômero 2 *Cap-17a*	TR = 5,10 minutos; HPLC Xterra 4,6 X 50 mm, 0 a 100% de B durante 10 minutos, um minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, B = 10% de água, 90% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%; LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{51}H_{54}N_8O_5$ 859,05 Encontrado: 859,49 $(M+H)^+$
103-7	1-(2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)piperazina	 Preparado por hidrogenólise 103-5	TR = 3,61 minutos; HPLC Xterra 4,6 X 50 mm, 0 a 100% de B durante 10 minutos, um minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol,

			ácido fosfórico a 0,2%, B = 10% de água, 90% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%; LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{43}H_{48}N_8O_3$ 724,91 Encontrado: 725,47 $(M+H)^+$
103-8	4-(2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-2-piperazinona	 *Cap-17b*	TR = 3,97; HPLC Xterra 4,6 X 50 mm, 0 a 100% de B durante 10 minutos, um minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, B = 10% de água, 90% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%; LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{43}H_{46}N_8O_4$ 738,90 Encontrado: 739,56 $(M+H)^+$

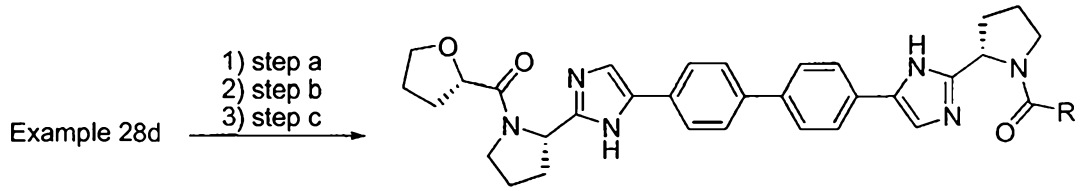
103-9	1-metil-3-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)ureia	 *Cap-45* empregado	HPLC XTERRA C-18 4,6 × 30 mm, 0 a 100% de B durante 4 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, B = 10% de água, 90% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, TR = 1,81 minuto, 96% de índice de homogeneidade.; LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{44}N_8O_4$: 712,84; encontrado: 713,37 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{45}N_8O_4$ 713,3564; encontrado: 713,3564 $(M+H)^+$.
103-10	1-etil-3-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-	 *Cap-46* empre-	HPLC XTERRA C-18 4,6 × 30 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de

	il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)ureia	gado	tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, B = 10% de água, 90% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, TR = 1,88 minutos, 95% de índice de homogeneidade; LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{46}N_8O_4$: 726,87; encontrado: 727,71 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{47}N_8O_4$ 727,3720; encontrado: 727,3695 $(M+H)^+$.
103-11	1-ciclopentil-3-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)ureia	 *Cap-48* empregado	HPLC XTERRA C-18 4,6 × 30 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, B = 10%

			de água, 90% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, TR = 2,11 minutos, 96% de índice de homogeneidade; LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{50}N_8O_4$: 766,93; encontrado: 767,45 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{51}N_8O_4$ 767,4033; encontrado: 767,4032 $(M+H)^+$.
103-12	1,1-dimetil-3-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)ureia	 *Cap-47* empregado	HPLC XTERRA C-18 4,6 × 30 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, B = 10% de água, 90% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, TR = 1,87 minuto, 97% de índice de homo-

			geneidade; LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{46}N_8O_4$: 726,87; encontrado: 727,38 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{47}N_8O_4$ 727,3720; encontrado: 727,3723 $(M+H)^+$.

Exemplos 104-107



step a: Cap with (S)-2-tetrahydrofuroic acid as in Example 28
step b: Same procedure as in the conversion of Example 1d to Example 1e
step c: As in the last step of Example 1 using 1.1 equiv. of the appropriate carboxylic acid and HATU

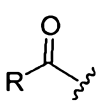
Legenda da figura:

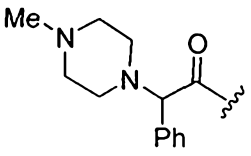
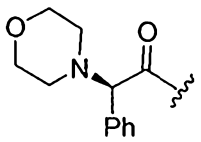
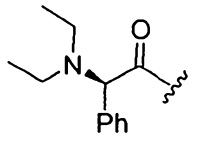
Exemplo;

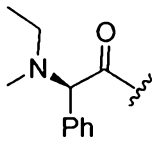
Etapa a: Cap com ácido (S)-2-tetraidrofuróico como no Exemplo 28;

Etapa b: O mesmo procedimento como na conversão do Exemplo 1d em 1e;

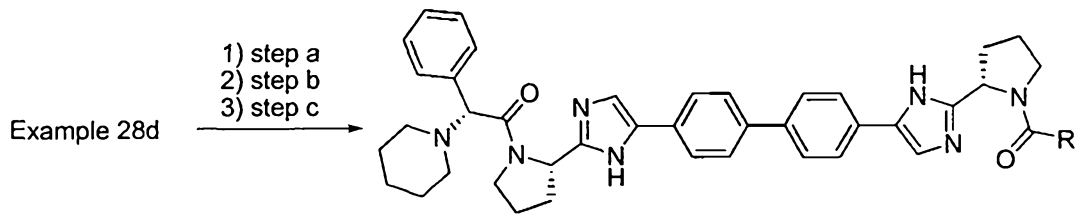
Etapa c: Como na última etapa do Exemplo 1 utilizando 1,1 equivalente do ácido carboxílico apropriado e HATU.

Exemplo	*Nome do Composto*		*Tempo de retenção (Condição de LC); índice de homogeneidade Dados de MS*

104	1-metil-4-(2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)piperazina	 Um único diastereômero *Cap-17c*	1,12 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{51}N_8O_3$: 739,41; encontrado 739,63; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{51}N_8O_3$: 739,4084; encontrado 739,4054
105	4-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)morfolina	 *Cap-6*	1,13 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{48}N_7O_4$: 726,38; encontrado 726,63; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{48}N_7O_4$: 726,3768; encontrado 726,3803
106	(1R)-N,N-dietil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-	 *Cap-2*	1,12 minuto (Cond. 1); 97%; LC/MS: Anal. Calcd. para

	pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina		$[M+H]^+$ $C_{43}H_{50}N_7O_3$: 712,40; encontrado 712,45; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{50}N_7O_3$: 712,3975; encontrado 712,3998
107	(1R)-N-etil-N-metil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina	 *Cap-3*	1,10 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{48}N_7O_3$: 698,38; encontrado 698,45; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{48}N_7O_3$: 698,3819; 698,3823

Exemplos 107-1 a 107-30



step a: Cap with cap-14 as in Example 28
step b: Same procedure as in the conversion of Example 1d to 1e
step c: As in the last step of Example 1 using 1.1 equiv. of the appropriate carboxylic acid and HATU

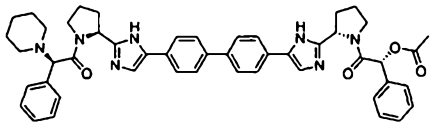
Legenda da figura:

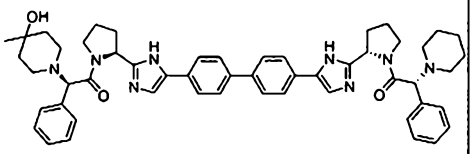
Exemplo;

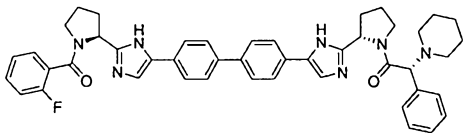
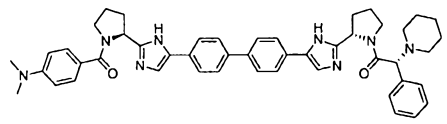
Etapa a: Cap com cap-14 como no Exemplo 28;

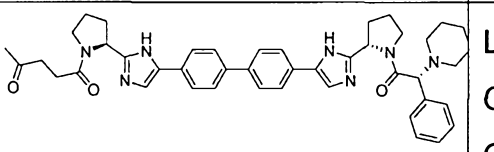
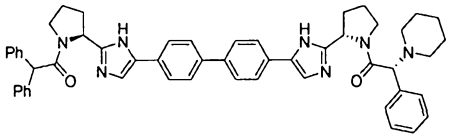
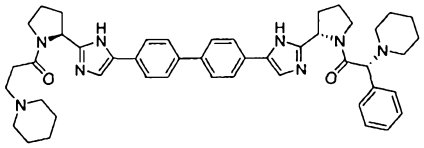
Etapa b: O mesmo procedimento como na conversão do Exemplo 1d em 1e;

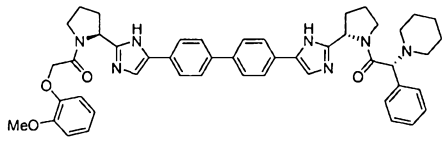
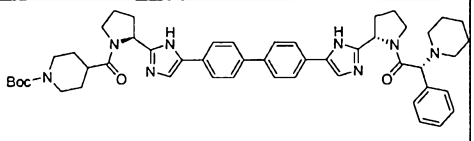
Etapa c: Como na última etapa do Exemplo 1 utilizando 1,1 equivalente do ácido carboxílico apropriado e HATU.

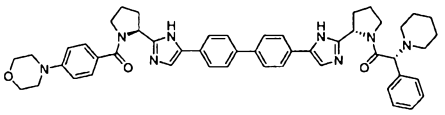
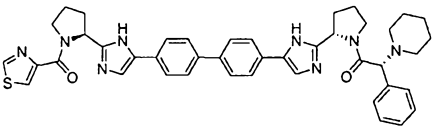
Número do Exemplo	*Nome do Composto*	*Estrutura*	*Data*
Exemplo 107-1	acetato de (1S)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil		^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63-7,85 (m, 8H), 7,48- 7,54 (m, 2H), 7,26-7,46 (m, 7H), 6,94- 7,17 (m, 3H), 6,22 e 6,18 (s, 1H, rotâmeros, 1:1), 5,99 e 5,68 (s, 1H, rotâmeros, 1:1), 5,61 e 5,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, rotâmeros, 1:1), 5,20- 5,23 e 5,10- 5,13 (m, 1H, rotâmeros, 1:1), 4,46 e 4,43 (s, 1H, rotâmeros, 1:1), 3,97-4,06 (m, 1H),

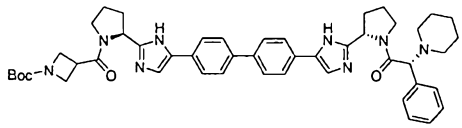
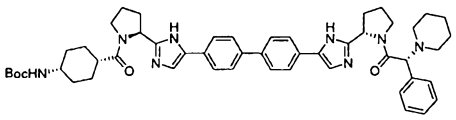
			3,89- 3,93 e 3,78- 3,84 (m, 1H, rotâmeros, 1:1), 3,63- 3,72 e 3,46- 3,60 (m, 1H, rotâmeros, 1:1), 3,23-3,32 (m, 2H), 2,41-2,59 (m, 4H), 2,13- 2,26 (m, 2H), 2,11 e 2,10 (s, 3H, rotâmeros, 1:1), 2,05-2,09 (m, 2H), 1,97-1,98 (m, 1H), 1,82-1,90 (m, 1H), 1,58 (br s, 4H), 1,45 (br s, 2H); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{49}H_{51}N_7O_4$: 801; encontrado: 802 $(M+H)^+$.
Exemplo 107-2	4-metil-1-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{53}H_{60}N_8O_3$: 856; encontrado: 857 $(M+H)^+$.

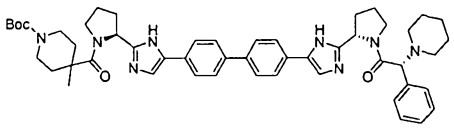
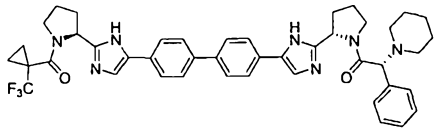
	pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-4-piperidinol		
Exemplo 107-3	1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-fluorobenzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-fenile-til)piperidina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{56}FN_7O_2$: 747; encontrado: 748 $(M+H)^+$.
Exemplo 107-4	N,N-dimetil-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidi-nil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{52}N_8O_2$: 772; encontrado: 773 $(M+H)^+$.

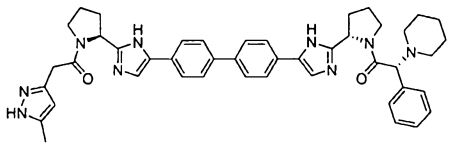
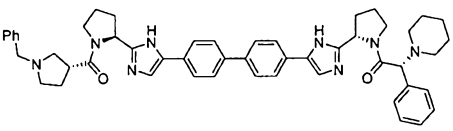
	pirrolidi-nil)carbonil)ani lina		
Exem-plo 107-5	5-oxo-5-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidi-nil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-pentanona		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{49}N_7O_3$: 723; encontra-do: 724 $(M+H)^+$.
Exem-plo 107-6	1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(difenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-fenile-til)piperidina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{53}H_{53}N_7O_2$: 819; encontra-do: 820 $(M+H)^+$.
Exem-plo 107-7	1-(3-oxo-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{56}N_8O_2$: 764; encontra-

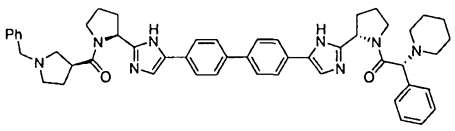
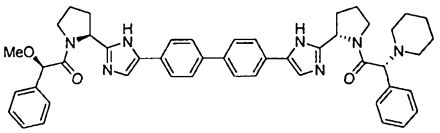
	(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)propil)piperidina		do: 765 $(M+H)^+$.
Ejemplo 107-8	1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-metoxifenóxi)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)piperidina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{51}N_7O_4$: 789; encontrado: 790 $(M+H)^+$.
Ejemplo 107-9	4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{60}N_8O_4$: 836; encontrado: 837 $(M+H)^+$.

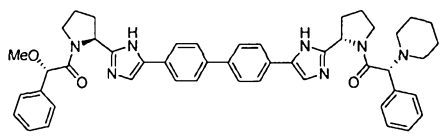
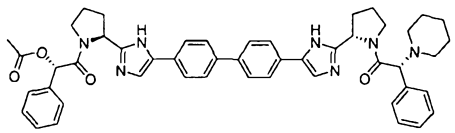
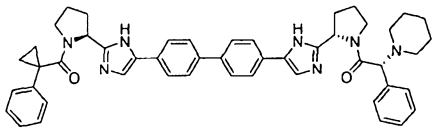
	4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-piperidinacarboxilato de *terc*-butila		
Ejemplo 107-10	4-(4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)fenil)morfolina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{54}N_8O_3$: 814; encontrado: 815 $(M+H)^+$.
Ejemplo 107-11	1-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{44}N_8O_2S$: 736; encontrado: 737$(M+H)^+$.

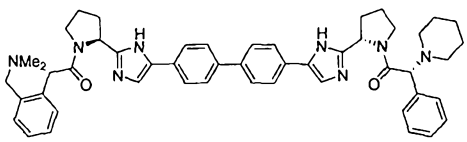
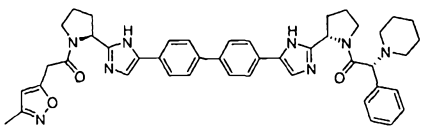
	1-pirrolidinil)etil)piperidina		
Ejemplo 107-12	3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-azetidinacarboxilato de *terc*-butila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{56}N_8O_4$: 808; encontrado: 809 $(M+H)^+$.
Ejemplo 107-13	(cis-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidi-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{51}H_{62}N_8O_4$: 850; encontrado: 851 $(M+H)^+$.

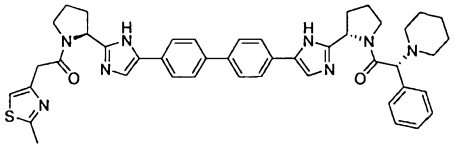
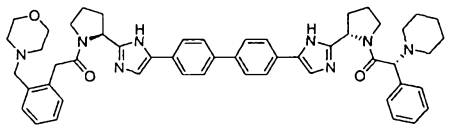
	nil)carbonil)cicloe-xil)carbamato de *terc*-butila		
Exemplo 107-14	4-metil-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-piperidinacarboxilato de *terc*-butila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{51}H_{62}N_8O_4$: 850; encontrado: 851 $(M+H)^+$.
Exemplo 107-15	1-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{46}F_3N_7O_2$: 761; encontrado: 762 $(M+H)^+$.

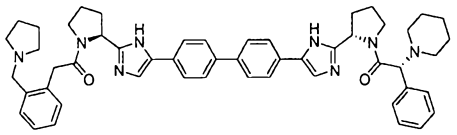
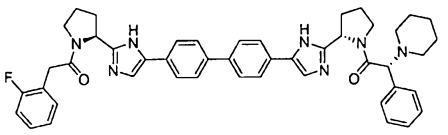
	1-pirrolidinil)etil)piperidina		
Exemplo 107-16	1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((5-metil-1H-pirazol-3-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-fenile-til)piperidina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{49}N_9O_2$: 747; encontrado: 748 $(M+H)^+$.
Exemplo 107-17	1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((3R)-1-benzil-3-pirrolidinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-fenile-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{51}H_{56}N_8O_2$: 812; encontrado: 813 $(M+H)^+$.

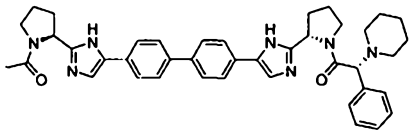
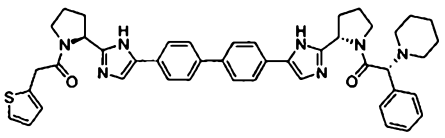
	til)piperidina		
Exemplo 107-18	1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((3S)-1-benzil-3-pirrolidinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)piperidina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{51}H_{56}N_8O_2$: 812; encontrado: 813 $(M+H)^+$.
Exemplo 107-19	1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-metóxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)piperidina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{51}N_7O_3$: 773; encontrado: 774 $(M+H)^+$.

Exemplo 107-20	1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-metóxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-fenile-til)piperidina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{51}N_7O_3$: 773; encontrado: 774 $(M+H)^+$.
Exemplo 107-21	acetato de (1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidi-nil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{49}H_{51}N_7O_4$: 801; encontrado: 802 $(M+H)^+$.
Exemplo 107-22	1-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{49}H_{51}N_7O_2$: 769; encontra-

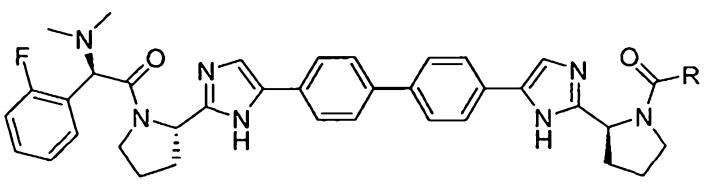
	fenilciclopropil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)piperidina		do: 770 $(M+H)^+$.
Ejemplo 107-23	N,N-dimetil-1-(2-(2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)fenil)metanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{56}N_8O_2$: 800; encontrado: 801 $(M+H)^+$.
Ejemplo 107-24	1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3-metil-5-isoxazolil)acetil)-2-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{48}N_8O_3$: 748; encontrado: 749 $(M+H)^+$.

	pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-fenile-til)piperidina		
Exemplo 107-25	1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-metil-1,3-tiazol-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-fenile-til)piperidina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{48}N_8O_2S$: 764; encontrado: 765 $(M+H)^+$.
Exemplo 107-26	4-(2-(2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{52}H_{58}N_8O_3$: 842; encontrado: 843 $(M+H)^+$.

	imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)benzil) morfolina		
Ejemplo 107-27	1-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-(1-pirrolidinilmetil)fenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)piperidina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{52}H_{58}N_8O_2$: 826; encontrado: 827 $(M+H)^+$.
Ejemplo 107-28	1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-fluorofenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)piperidina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{48}FN_7O_2$: 800; encontrado: 801 $(M+H)^+$.

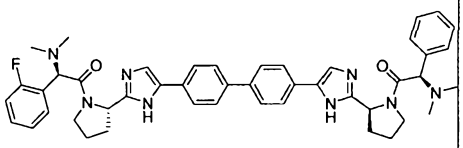
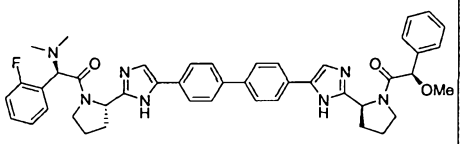
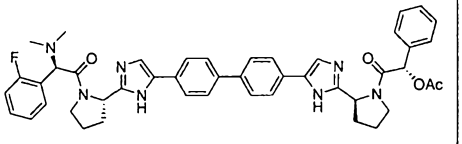
Exemplo 107-29	1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-acetil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-fenile-til)piperidina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{45}FN_7O_2$: 667; encontrado: 668 $(M+H)^+$.
Exemplo 107-30	1-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-tienilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)piperidina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{47}N_7O_2S$: 749; encontrado: 750 $(M+H)^+$.

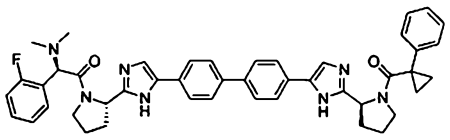
Exemplo 107-31 a 107-34



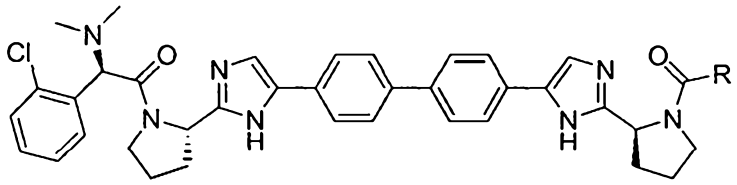
Exemplos 107-31 até 107-34 foram preparados em modelo similar ao exemplo 28. *Cap*-38 foi anexado ao intermediário 28d, o carbamato de

Boc foi removido com TFA ou HCl e o ácido carboxílico apropriado foi acoplado.

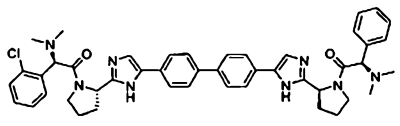
Exemplo	*Nome do Composto*	*Estrutura*	*Data*
Exemplo 107-31	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{49}FN_8O_2$: 764; encontrado: 765 $(M+H)^+$.
Exemplo 107-32	(1R)-1-(2-fluorofenil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-metóxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxoetanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{46}FN_7O_3$: 751; encontrado: 752 $(M+H)^+$.
Exemplo 107-33	acetato de (1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{46}FN_7O_4$: 779; encontrado:

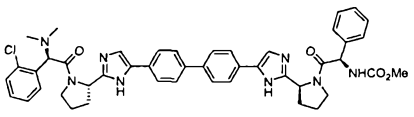
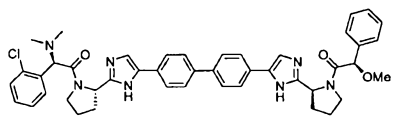
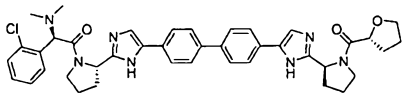
	il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil		780 $(M+H)^+$.
Exemplo 107-34	(1R)-1-(2-fluorofenil)-N,N-dimetil-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-fenilciclopropil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{46}FN_7O_2$: 747; encontrado: 748 $(M+H)^+$.

Exemplo 107-35 ao 107-38



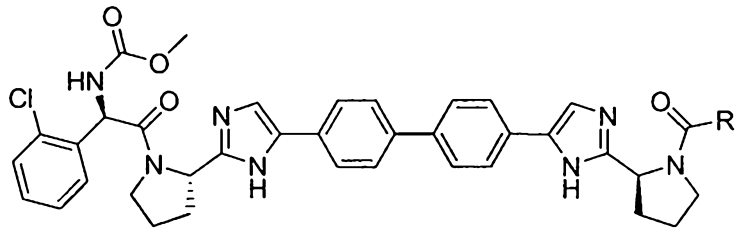
Exemplos 107-35 até 107-38 foram preparados em modelo similar ao exemplo 28. *Cap*-39 foi anexado ao intermediário 28d, o carbamato de Boc foi removido com TFA ou HCl e o ácido carboxílico apropriado foi acoplado.

Exemplo	*Nome do Composto*	*Estrutura*	*Dados*
Exemplo 107-35	(1R)-1-(2-clorofenil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{49}ClN_8O_2$: 780; encontrado:

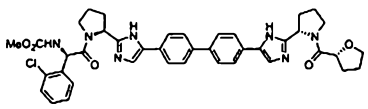
	imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxoetanamina		781 $(M+H)^+$.
Exemplo 107-36	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(2-clorofenil)-2-(dimetilamino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{47}ClN_8O_4$: 810; encontrado: 811 $(M+H)^+$.
Exemplo 107-37	(1R)-1-(2-clorofenil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-metóxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxoetanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{46}ClN_7O_3$: 767; encontrado: 768 $(M+H)^+$.
Exemplo 107-38	(1R)-1-(2-clorofenil)-N,N-dimetil-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{44}ClN_7O_3$: 717; encontrado:

	pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina		718 $(M+H)^+$.

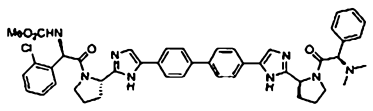
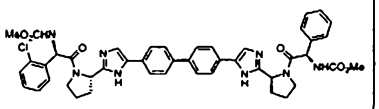
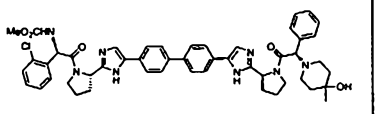
Exemplo 107-39 ao 107-43

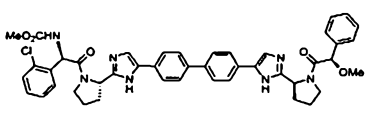
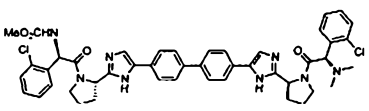


Exemplos 107-39 até 107-44 foram preparados em modelo similar ao exemplo 28. *Cap*-40 foi anexado ao intermediário 28d, o carbamato de Boc foi removido com TFA ou HCl e o ácido carboxílico apropriado foi acoplado.

Exemplo	*Nome do Composto*	*Estrutura*	*Data*
Exemplo 107-39	((1R)-1-(2-clorofenil)-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,58-7,77 (m, 8H), 7,42-7,55 (m, 2H), 7,19-7,39 (m, 4H), 5,94 e 5,89 (s, 1H, rotâmeros, 1:1), 5,80 e 5,61 (s, 1H, rotâmeros, 1:1), 5,43-5,47 e 5,35-5,38

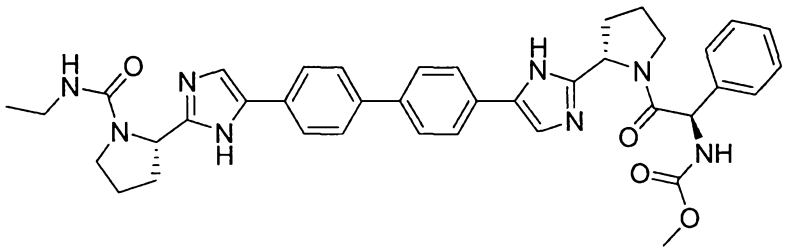
			(m, 1H, rotâmeros, 1:1), 5,20-5,24 (m, 1H), 5,15-5,18 (m, 1H), 4,67-4,70 e 4,39-4,42 (m, 1H, rotâmeros, 1:1), 3,92-3,98 (m, 1H), 3,85-3,90 (m, 1H), 3,69-3,84 (m, 2H), 3,64 e 3,63 (s, 3H, rotâmeros, 1:1), 3,53-3,59 (m, 1H), 2,35-2,46 (m, 1H), 2,21-2,29 (m, 2H), 2,06-2,17 (m, 3H), 1,84-2,01 (m, 4H), 1,66-1,76 e 1,41-1,47 (m, 1H, rotâmeros, 1:1); LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{42}ClN_7O_5$: 747; encontrado: 748 $(M+H)^+$.

Exemplo 107-40	((1R)-1-(2-clorofenil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{47}ClN_8O_4$: 810; encontrado: 811 $(M+H)^+$.
Exemplo 107-41	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(2-clorofenil)-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{45}ClN_8O_6$: 840; encontrado: 841 $(M+H)^+$.
Exemplo 107-42	((1R)-1-(2-clorofenil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(4-hidróxi-4-metil-1-piperidinil)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{53}ClN_8O_5$: 880; encontrado: 881 $(M+H)^+$.

	oxoetil)carbamato de metila		
Exemplo 107-43	((1R)-1-(2-clorofenil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-metóxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{44}ClN_7O_5$: 797; encontrado: 798 $(M+H)^+$.
Exemplo 107-44	((1R)-1-(2-clorofenil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(2-clorofenil)-2-(dimetilamino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{46}Cl_2N_8O_4$: 844; encontrado: 845 $(M+H)^+$.

Exemplo 108

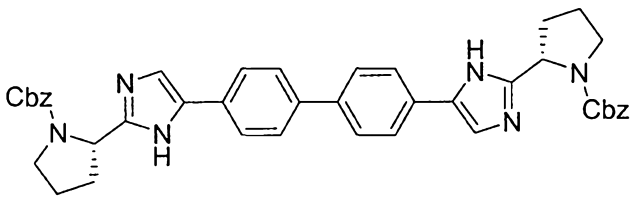
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(etilcarbamoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila



Isocianato de etila (5 μL, 0,063 mmol) foi adicionado a uma solução de metanol (1,0 mL) de 28f (30 mg, 0,049 mmol) e agitado em condição ambiente durante 1,8 hora. O resíduo foi tratado com 2,0 M de NH_3/metanol (2 mL) e agitado durante um adicional de 30 minutos, e todos os componentes voláteis foram removidos em vácuo. O material resultante foi purificado por uma HPLC de fase reversa (H_2O/metanol/TFA) para fornecer o sal de TFA de Exemplo 108 como uma espuma amarelo-claro (16,7 mg) LC: 1,95 minuto (Cond. 2); >98% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para [M+H]+ $C_{39}H_{43}N_8O_4$: 687,34; encontrado 687,53; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{43}N_8O_4$: 687,3407; encontrado 687,3417.

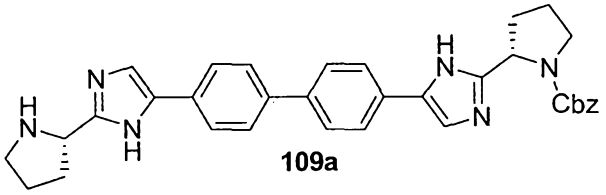
Exemplo 109

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil))di(1-pirrolidinacarboxilato) de dibenzila



Exemplo 109, Etapa a

(2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de benzila

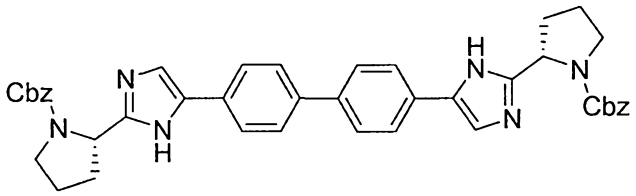


109a

A desproteção de Boc de 28c utilizando o procedimento descrito para a síntese de pirrolidina 1e de carbamato 1d forneceu 109a. TR = 1,92 minuto (Cond 2); > 98% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. $C_{34}H_{35}N_6O_2$: 559,28; encontrado 559,44

Exemplo 109

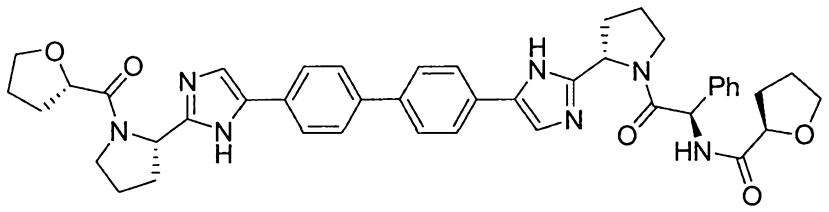
(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil))di(1-pirrolidinacarboxilato) de dibenzila



Cloroformiato de benzila (10,5 μL, 0,0736 mmol) foi adicionado a uma solução de THF (2,0 mL) de 109a (37,1 mg, 0,664 mmol) e trietilamina (15 μl, 0,107 mmol), e agitado sob condições ambientes durante 6 horas. O componente volátil foi removido em vácuo, e o resíduo foi tratado com 2N de NH_3/metanol (2 mL) e agitado durante 15 minutos. O componente volátil foi removido em vácuo, e o resíduo purificado por uma HPLC de fase reversa (H_2O/metanol/TFA) para fornecer o sal de TFA de Exemplo 109 como uma espuma esbranquiçada (37,9 mg). LC (Cond. 2): TR = 2,25 min; >98% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{41}N_6O_4$: 693,32; encontrado 693,59; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{41}N_6O_4$: 693,3189; encontrado 693,3220.

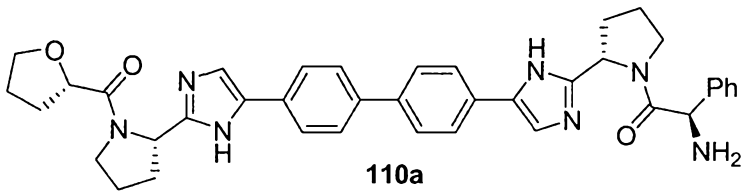
Exemplo 110

(2R)-N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)tetraidro-2-furancarboxamida



Exemplo 110, Etapa a

(1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina

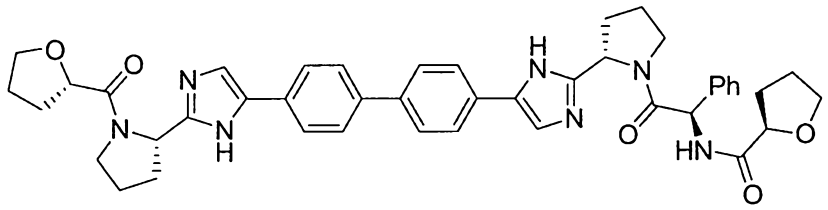


110a

Amina 110a foi sintetizada partindo de 28d e (*S*)-tetraidrofuran-2-carboxílico sequencialmente empregando-se procedimentos descritos na preparação de 28f (de 28d) e 25b (de 1e). LC (Cond. 1): TR = 1,13 min; >98% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{42}N_7O_3$: 656,34; encontrado 656,49; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{42}N_7O_3$: 656,3349; encontrado 656,3377.

Exemplo 110

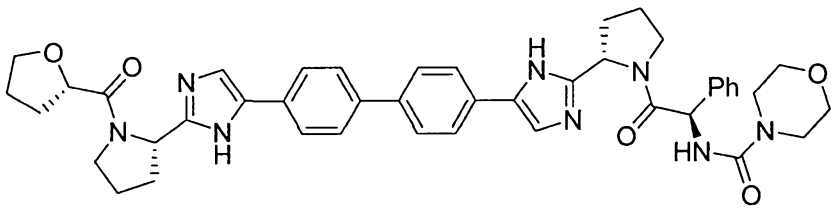
(2R)-N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)tetraidro-2-furancarboxamida



Exemplo 110 (sal de TFA) foi preparado de Exemplo 110a e ácido (S)-tetraidrofuran-2-carboxílico utilizando as condições descritas para a síntese de Exemplo 1 de amina 1e. LC (Cond. 1): TR = 1,28 min; >98% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{48}N_7O_5$: 754,37; encontrado 754,60; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{48}N_7O_5$: 754,3717; encontrado 754,3690.

Exemplo 111

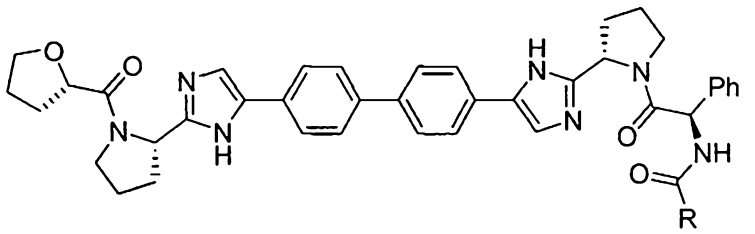
N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-4-morfolinacarboxamida

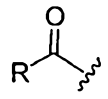
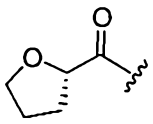


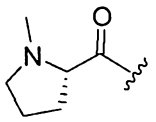
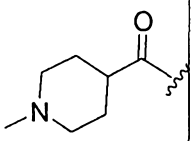
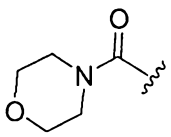
Exemplo 111 (sal de TFA) foi preparado de amina 110a e cloreto de 4-carbonila de morfolina utilizando o procedimento descrito para a síntese de Exemplo 29 de amina 28f. LC (Cond. 1): TR = 1,28 min; >98% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{49}N_8O_5$: 769,38; encontrado 769,60.

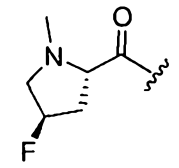
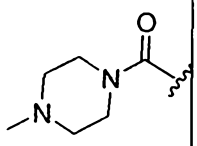
Utilizando métodos similares descritos para a preparação de Exemplo 111, os seguintes compostos (Exemplo 112-120) foram sintetizados como sais de TFA.

Exemplo 112-117

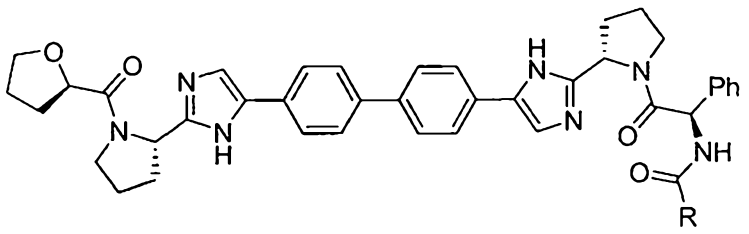


Exemplo	*Nome do Composto*		*Tempo de retenção (Condição de LC); índice de homogeneidade Dados de MS*
112	(2S)-N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)tetraidro-2-furancarboxamida		1,28 minutos (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{48}N_7O_5$: 754,37; encontrado 754,59; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{48}N_7O_5$: 754,3717; encontrado 754,3731

113	1-metil-N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-L-prolinamida		1,14 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{51}N_8O_4$: 767,40; encontrado 767,68; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{51}N_8O_4$: 767,4033; encontrado 767,4035
114	1-metil-N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-4-piperidinacarboxamida		1,12 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{53}N_8O_4$: 781,42; encontrado 781,67; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{53}N_8O_4$: 781,4190; encontrado 781,4195
115	N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidi-		1,24 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{50}N_7O_5$: 768,39; encontrado 768,66; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{50}N_7O_5$: 768,3873; encontrado 768,3897

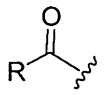
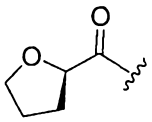
	nil)etil)tetraidro-2H-piran-4-carboxamida		
116	(4R)-4-flúor-1-metil-N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-L-prolinamida	 *Cap*-11	1,16 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{50}FN_8O_4$: 785,39; encontrado 785,63; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{50}FN_8O_4$: 785,3939; encontrado: 785,3940
117	4-metil-N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-1-piperazinacarboxamida		1,15 minuto (Cond. 1); 97,6%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{52}N_9O_4$: 782,41; encontrado 782,64; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{52}N_9O_4$: 782,4142; encontrado 782,4161

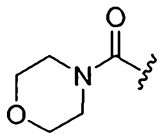
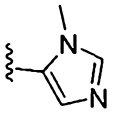
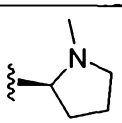
Exemplos 118 ao 120-9

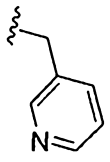
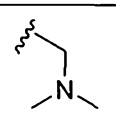


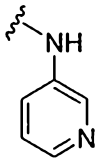
Exemplos 118 ao 120-9 foram preparados como descritos na preparação de Exemplo 110a substituindo ácido (R)-tetraidrofuril carboxílico

e o ácido carboxílico apropriado, cloreto de ácido carboxílico, cloreto de carbamoíla, ou isocianato.

Exemplo	*Nome do Composto*		*Tempo de retenção (Condição de LC); índice de homogeneidade; dados de MS*
118	N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)acetamida		1,89 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{44}N_7O_4$: 698,35; encontrado 698,25; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{44}N_7O_4$: 698,3455; encontrado 698,3474
119	(2R)-N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)tetraidro-2-furancarboxamida		1,99 minuto (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{48}N_7O_5$: 754,37; encontrado 754,28; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{48}N_7O_5$: 754,3717; encontrado 754,3705

120	N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-4-morfolinacarboxamida		2,00 minutos (Cond. 2); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{49}N_8O_5$: 769,38; encontrado 769,32
120-5	1-metil-N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-1H-imidazol-5-carboxamida		TR = 4,02 (97%); HPLC XTERRA C-18 4,6 × 30 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, B = 10% de água, 90% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, TR = 1,87 minuto, 97% de índice de homogeneidade; LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{44}H_{45}N_9O_4$ 763,91; encontrado: 764,52 $(M+H)^+$
120-6	1-metil-N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-		TR = 3,68 (99%); HPLC XTERRA C-18 4,6 × 30 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de tempo de reten-

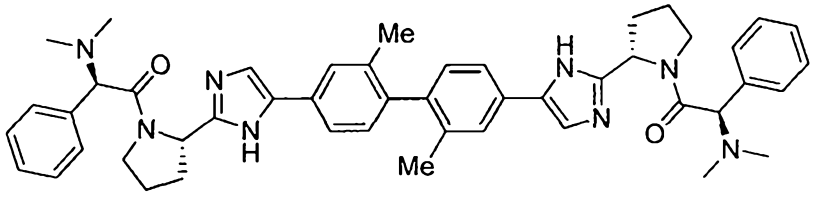
	pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-L-prolinamida		ção, A = 90% de água, 10% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, B = 10% de água, 90% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, TR = 1,87 minuto, 97% de índice de homogeneidade; LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{45}H_{50}N_8O_4$ 766,95; encontrado: 767,47 $(M+H)^+$
120-7	N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-2-(3-piridinil)acetamida		TR = 3,81 (99%); HPLC XTERRA C-18 4,6 × 30 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, B = 10% de água, 90% de metanol, 0,2% de H_3PO_4, TR = 1,87 minuto, 97% de índice de homogeneidade; LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{46}H_{46}N_8O_4$ 774,93; encontrado: 775,47 $(M+H)^+$
120-8	N^2,N^2-dimetil-N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-		1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,71-2,44 (m, 12H), 2,65-2,89 (m, 6H), 3,04-3,21 (m, *J* = 8,55 Hz, 1H), 3,46-

	pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)glicinamida		3,68 (m, 1H), 3,64-4,07 (m, 6H), 4,64 (dd, *J* = 8,09, 5,34 Hz, 1H), 5,09-5,30 (m, 2H), 5,66-5,86 (m, 1H), 7,32-7,49 (m, 4H), 7,82-8,22 (m, 10H), 9,15-9,38 (m, 1H), 9,68 (s, 1H), 14,60 (s, 2H); HPLC Xterra 4,6 X 50 mm, 0 a 100% de B durante 10 minutos, um minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, B = 10% de água, 90% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, TR = 3,61 min; LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{52}H_{56}N_{10}O_6$ 740,91; encontrado: 741,48 $(M+H)^+$.
120-9	1-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-3-(3-piridinil)ureia		1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,64-2,40 (m, 12H), 3,11-3,27 (m, 1H), 3,51-3,65 (m, 1H), 3,80 (dd, *J* = 18,46, 6,87 Hz, 3H), 3,96-4,11 (m, 1H), 4,64 (dd, *J* = 7,78, 5,34 Hz, 1H), 5,13-5,23 (m, 1H), 5,21-5,35 (m, 1H), 5,66 (d, *J* =

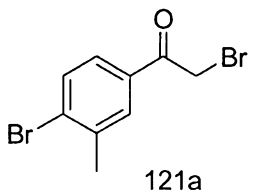
			7,02 Hz, 1H), 7,29-7,57 (m, 7H), 7,82-8,07 (m, 10H), 8,14 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 4,58 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 14,46 (s, 2H); H-PLC Xterra 4,6 X 50 mm, 0 a 100% de B durante 10 minutos, um minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, B = 10% de água, 90% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, TR = 3,83 min; LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{45}H_{45}N_9O_4$ 775,92; encontrado: 776,53 $(M+H)^+$.

Exemplo 121

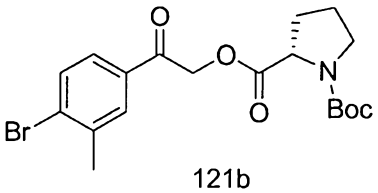
(1R,1'R)-2,2'-((2,2'-dimetil-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)



Exemplo 121, Etapa a-b



121a



121b

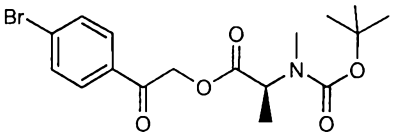
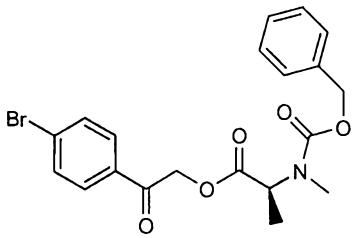
$PdCl_2(Ph_3P)_2$ (257 mg, 0,367 mmol) foi adicionado a uma solução de dioxano (45 mL) de 1-bromo-4-iodo-2-metilbenzeno (3,01 g, 10,13 mmols) e tri-*n*-butil(1-etoxivinil)estanano (3,826 g, 10,59 mmols) e aquecido a 80 °C durante ~17 horas. A mistura reacional foi tratada com água (15 mL), resfriada para ~0 °C (gelo/água), e em seguida NBS (1,839 g, 10,3 mmols) foi adicionado em bateladas durante 7 minutos. Após cerca de 25 minutos de agitação, o componente volátil foi removido em vácuo, e o resíduo foi dividido entre CH_2Cl_2 e água. A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2, e a fase orgânica combinada foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. O material bruto resultante foi purificado por uma cromatografia por gravidade (sílica-gel; 4% de acetato de etila/hexanos) para fornecer brometo 121a como um sólido amarelo amarronado (2,699 g); a amostra é impura e contém impurezas derivadas de estanano, entre outras. 1H RMN ($CDCl_3$, δ = 7,24, 400 MHz): 7,83 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

Uma solução de CH_3CN (15 mL) de 121a (2,69 g, < 9,21 mmols) foi adicionada gota a gota durante 3 minutos a uma solução de CH_3CN (30 mL) de (*S*)-Boc-prolina (2,215 g, 10,3 mmols) e trietilamina (1,40 mL, 10,04 mmols), e agitada durante 90 minutos. O componente volátil foi removido em vácuo, e o resíduo foi dividido entre água e CH_2Cl_2, e a fase orgânica foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. O material bruto resultante foi purificado por uma cromatografia instantânea (sílica-gel; 15-20% de acetato de etila/hexanos) para fornecer 121b como um óleo viscoso incolor (2,74g). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,50, 400 MHz): δ 7,98 (m, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 5,61-5,41 (m, 2H), 4,35-4,30 (m, 1H), 3,41-3,30 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,33-2,08 (m, 2H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,40/1,36 (s, 9H); LC (Cond. 1): TR = 1,91 min; >95% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+Na]^+$ $C_{19}H_{24}BrNNaO_5$ 448,07; encontrado 448,10.

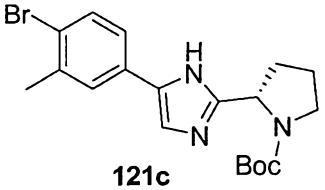
Ceto-ésteres adicionais podem ser preparados em modelo análogo.

Condições de LC: *Condição 1*: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

Condição 2: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

Exemplo	*Estrutura*	*Data*
121b-1		TR = 2,15 minutos (condição 2, 98%); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{17}H_{22}NO_5$ 399,07; encontrado: 400,10 $(M+H)^+$.
121b-2		TR = 2,78 minutos (condição 1, >90%); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{20}H_{20}{}^{37}BrNO_5$ 435,05 encontrado: 458,02 $(M+Na)^+$.

Exemplo 121, Etapa c

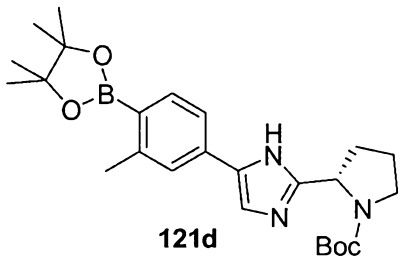


121c

Uma mistura de cetoéster 121b (1,445 g, 3,39 mmols) e NH_4OAc (2,93 g, 38,0 mmols) em xilenos (18 mL) foi aquecida com um microondas a

140 °C durante 80 minutos. O componente volátil foi removido em vácuo, e o resíduo foi cuidadosamente dividido entre CH_2Cl_2 e água, onde bastante solução de NaHCO3 saturada foi adicionada para neutralizar o meio aquoso. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2, e a fase orgânica combinada foi seca- da ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por a cromatografia instantânea (sílica-gel, 40% de acetato de etila/hexanos) para fornecer imidazol 121c como um sólido esbranquiçado (1,087 g). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,50, 400 MHz): 12,15/11,91/11,84 (br s, 1H), 7,72-7,24 (m, 4H), 4,78 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,28- 1,77 (m, 4H), 1,40/1,14 (s, 9H); LC (Cond. 1): TR = 1,91 min; >98% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{19}H_{25}BrN_3O_2$ 405,96; encontrado 406,11.

Exemplo 121, Etapa d



121d

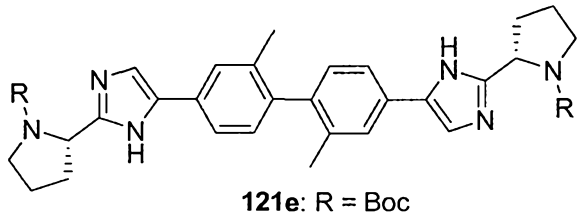
$PdCl_2dppf{\cdot}CH_2Cl_2$ (50,1 mg, 0,061 mmol) foi adicionado a um tubo de pressão contendo uma mistura de brometo 121c (538,3 mg, 1,325 mmol), bis(pinacolato)diboro (666,6 mg, 2,625 mmols), acetato de potássio (365,8 mg, 3,727 mmols) e DMF (10 mL). A mistura reacional foi inundada com N_2 e aquecida a 80 °C durante 24,5 horas. O componente volátil foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre CH_2Cl_2 e água, onde bastante solução de NaHCO3 saturada foi adicionada para tornar o pH do meio aquoso neutro. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2, e a fase orgânica combinada foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. O material resultante foi purificado por um sistema Biotage (sílica-gel, 40-50% de acetato de etila/hexanos) para fornecer boronato 121d como uma espuma branca (580 mg). De acordo com 1H RMN a amostra contém pinacol residual em uma relação de produto/pinacol de ~3. 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,50, 400 MHz): δ 12,16/11,91/11,83 (br s, 1H), 7,63-7,25 (m, 4H), 4,78 (m, 1H), 3,53

(m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 2,48/2,47 (s, 3H), 2,28-1,78 (m, 4H), 1,40/1,14/1,12 (br s, 9H), 1,30 (s, 12H); LC (Cond. 1): TR = 1,62 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{25}H_{37}BN_3O_4$ 454,29; encontrado 454,15

Exemplo 121, Etapa e

e

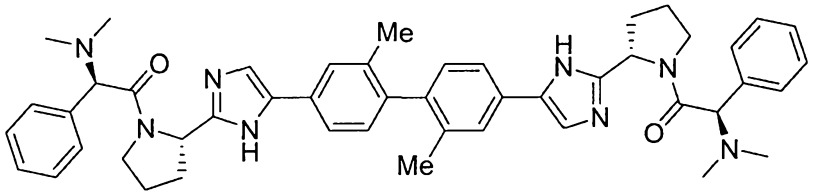
Exemplo 121, Etapa f



121e: R = Boc
121f: R = H

Carbamato 121e foi preparado de brometo 121c e boronato 121d de acordo com a preparação de dímero 1d; LC (Cond. 1): TR = 1,43 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{49}N_6O_4$ 653,38; encontrado 653,65.

A desproteção de carbamato 121e, de acordo com a preparação de pirrolidina 1e, forneceu 121f como uma espuma esbranquiçada. 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,50, 400 MHz): 11,79 (br s, 2H), 7,66 (s, 2H), 7,57 (d, J = 7,8, 2H), 7,41 (br s, 2H), 7,02 (d, J = 7,8, 2H), 4,15 (app t, J = 7,2, 2H), 3,00-2,94 (m, 2H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,09-2,01 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,82-1,66 (m, 4H). Observe: embora sinais amplos correspondendo à NH de pirrolidina apareçam na região 2,8-3,2 ppm, a faixa real para seu deslocamento químico não pode ser determinada. LC (Cond. 1): TR = 1,03 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{28}H_{33}N_6$ 453,28; encontrado 453,53



Exemplo 121

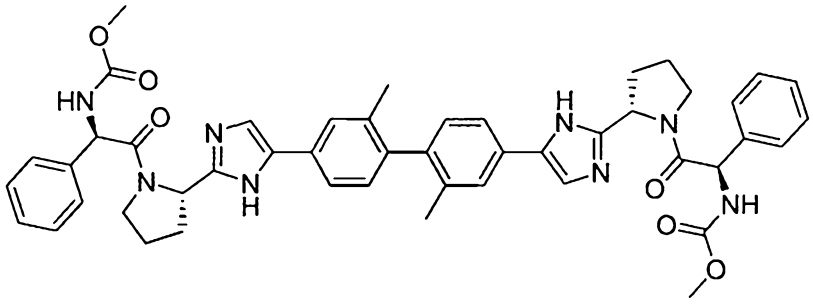
(1R,1'R)-2,2'-((2,2'-dimetil-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)

Exemplo 121 (sal de TFA) foi sintetizado de 121f de acordo com a preparação de Exemplo 1 de 1e; LC (Cond. 1): TR = 1,14 min; >98% de

índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{48}H_{55}N_8O_2$ 775,45; 775,75; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{48}H_{55}N_8O_2$ 775,4448; encontrado 775,4473

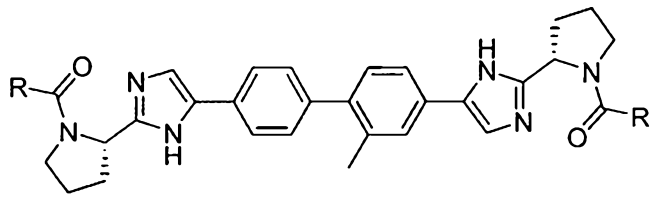
Exemplo 122

((2,2'-dimetil-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila

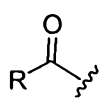


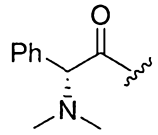
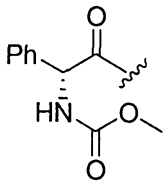
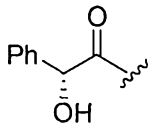
Exemplo 122 (sal de TFA) foi preparado de pirrolidina 121f e *Cap*-4 utilizando-se o procedimento descrito para a preparação de Exemplo 1 de pirrolidina 1e. LC (Cond. 1): TR = 1,35 min; >98% de índice de homogeneidade; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{48}H_{51}N_8O_6$ 835,3932; encontrado 835,3954

Exemplo 123-125

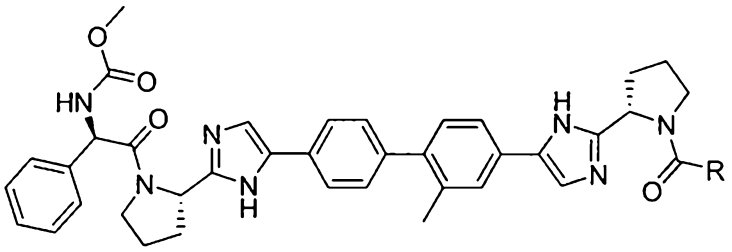


Exemplos 123-125 foram preparados partindo de boronato 1c e brometo 121c utilizando-se os métodos descritos no Exemplo 1, etapa d, Exemplo 1, etapa e, e na etapa descrevendo a preparação final de Exemplo 1.

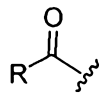
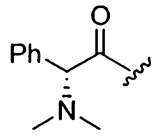
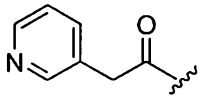
Exemplo	*Nome do Composto*		*TR (Cond. de LC); % de índice de homogeneidade; Dados de MS*

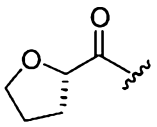
123	(1R,1'R)-2,2'-((2-metil-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)	 *Cap-1*	1,12 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{47}H_{53}N_8O_2$: 761,43; encontrado 761,49; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{47}H_{53}N_8O_2$: 761,4291; encontrado 761,4311
124	((2-metil-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila	 *Cap-4*	1,34 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{47}H_{49}N_8O_6$: 821,38; encontrado 821,45; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{47}H_{49}N_8O_6$: 821,3775; encontrado 821,3785
125	(1R,1'R)-2,2'-((2-metil-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(2-oxo-1-feniletanol)		1,23 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{43}N_6O_4$: 707,34; encontrado 707,38; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{43}N_6O_4$: 707,3346; encontrado 707,3356

Exemplos 126-128



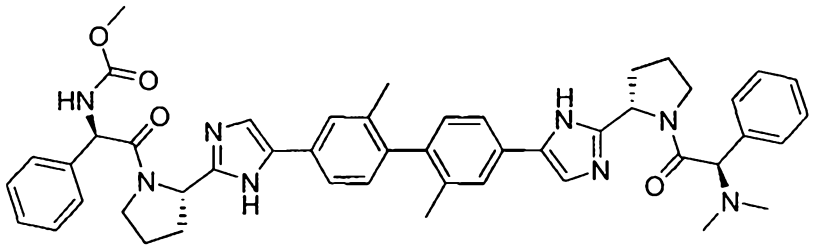
Exemplo 126-128 foram preparados partindo de brometo 28b e boronato 121d utilizando-se os métodos descritos no Exemplo 28 iniciando com a etapa c.

Exemplo	*Nome do Composto*		*TR (Cond. de LC); % de índice de homogeneidade; Dados de MS*
126	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2'-metil-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap-1*	1,22min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{47}H_{51}N_8O_4$: 791,40; encontrado 791,70; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{47}H_{51}N_8O_4$: 791,4033; encontrado 791,4061
127	((1R)-2-((2S)-2-(5-(2'-metil-4'-(2-((2S)-1-(3-piridinilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-		1,19 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{45}N_8O_4$: 749,36; encontrado 749,62; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{45}N_8O_4$:

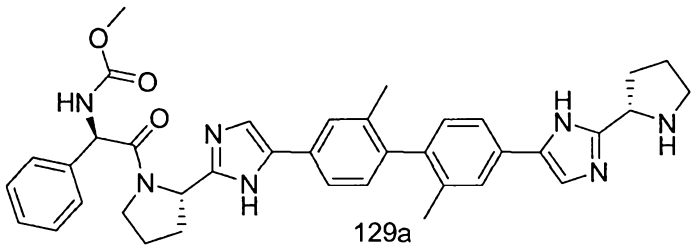
	bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		749,3564; encontrado 749,3592
128	((1R)-2-((2S)-2-(5-(2'-metil-4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,27 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{46}N_7O_5$: 728,36; encontrado 728,59; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{46}N_7O_5$: 728,3560; encontrado 728,3593

Exemplo 129

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2,2'-dimetil-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila



Exemplo 129, Etapa a

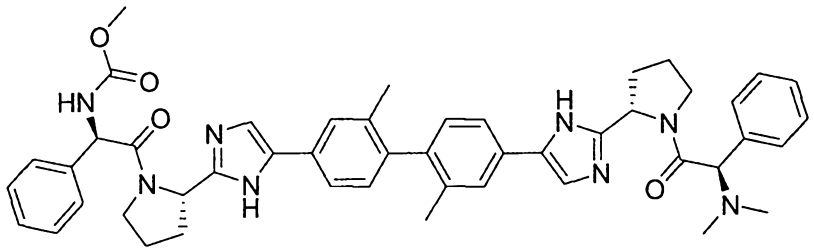


129a

HATU (104,3 mg, 0,274 mmol) foi adicionado a uma mistura de 121f, *Cap*-4 (58,8 mg, 0,281 mmol) e diisopropiletilamina (110 μL, 0,631 mmol) em DMF (6,0 mL), e agitado durante 90 minutos. O componente volátil foi removido em vácuo e o material bruto resultante foi purificado por H-PLC de fase reversa (H_2O/metanol/TFA), e de base livre por coluna MCX (lavagem de metanol; 2,0 M de NH_3/metanol) para fornecer 129a (89,9 mg). LC (Cond. 1): TR = 1,22 min; 95% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{42}N_7O_3$ 644,34; encontrado 644,55.

Exemplo 129

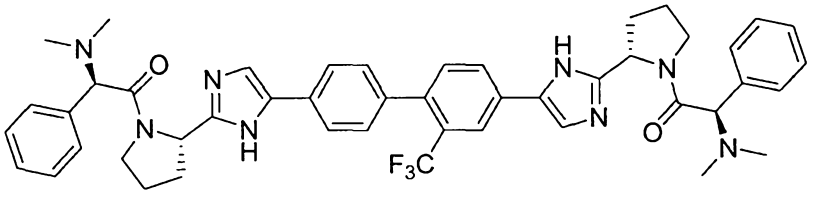
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2,2'-dimetil-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila



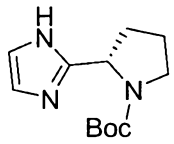
Exemplo 129 (sal de TFA) foi preparado de 129a pelo método utilizado para converter o Exemplo 1e no Exemplo 1. LC (Cond. 1): TR = 1,27 min; 97% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{48}H_{53}N_8O_4$ 805,42; encontrado 805,61.

Exemplo 130

(1R,1'R)-2,2'-((2-(trifluorometil)-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)



Exemplo 130, Etapa a



130a

Glioxal (2,0 mL de 40% em água) foi adicionado gota a gota durante 11 minutos a uma solução de metanol de NH_4OH (32 mL) e (S)-Boc-prolinal (8,564 g, 42,98 mmols) e agitado em temperatura ambiente durante 19 horas. O componente volátil foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por a cromatografia instantânea (sílica-gel, acetato de etila) seguido por uma recristalização (etilacetato, temperatura ambiente) para fornecer imidazol 130a como um sólido macio branco (4,43g). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,50, 400 MHz): 11,68/11,59 (br s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,35-3,29 (m, 1H), 2,23-1,73 (m, 4H), 1,39/1,15 (s, 9H). LC (Cond. 1): TR = 0,87 min; >95% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{20}N_3O_2$ 238,16; encontrado 238,22. Imidazol 130a teve um ee de 98,9% quando analisado sob condição de HPLC quiral observada abaixo.

Coluna: Chiralpak AD, 10 um, 4,6 x 50 mm

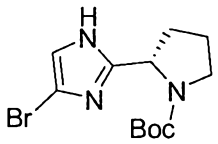
Solvente: 1,7% de etanol/heptano (isocrático)

Taxa de fluxo: 1 mL/min

Comprimento de onda: 220 ou 256 nm

Tempo de retenção relativo: 3,25 min (*R*), 5,78 minutos (*S*)

Exemplo 130, Etapa b

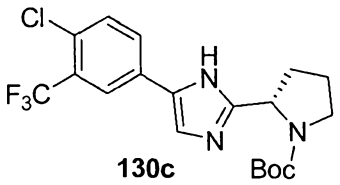


130b

N-Bromossuccinimida (838,4 mg, 4,71 mmols) foi adicionada em bateladas, durante 15 minutos, a uma solução de CH_2Cl_2 (20 mL) resfriada (gelo/água) de imidazol 130a (1,0689 g, 4,504 mmols), e agitada em temperatura similar durante 75 minutos. O componente volátil foi removido em vácuo. O material bruto foi purificado por um sistema de HPLC de fase reversa

(H_2O/metanol/TFA) para separar brometo 130b de seu análogo de dibromo e do material de partida não consumido. O eluído de HPLC foi neutralizado com excesso de NH_3/metanol e o componente volátil foi removido em vácuo. O resíduo foi dividido entre CH_2Cl_2 e água, e a camada aquosa foi extraída com água. A fase orgânica combinada foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo para fornecer 130b como um sólido branco (374 mg). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,50, 400 MHz): 12,12 (br s, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,31 (m, 1H; sobreposto com sinal de água), 2,25-1,73 (m, 4H), 1,39/1,17 (s, 3,8H + 5,2H). LC (Cond. 1): TR = 1,10 min; >95% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{12}H_{19}BrN_3O_2$ 316,07; encontrado 316,10.

Exemplo 130, Etapa c

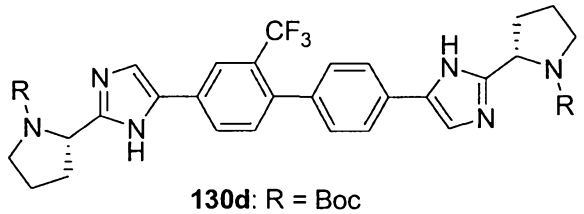


130c

$Pd(Ph_3P)_4$ (78,5 mg, 0,0679 mmol) foi adicionado a uma mistura de brometo 130b (545 mg, 1,724 mmol), 2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (542,8 mg, 1,771 mmol) (comercialmente disponível), $NaHCO_3$ (477 mg, 5,678 mmols) em 1,2-dimetoxietano (12,5 mL) e água (4,2 mL). A mistura reacional foi purgada com nitrogênio, aquecida com um banho de óleo a 80 °C durante 27 horas, e em seguida o componente volátil foi removido em vácuo. O resíduo foi dividido entre CH_2Cl_2 e água, e a camada orgânica foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. O material bruto resultante foi purificado por um sistema Biotage (sílica-gel, 40-50% de acetato de etila/hexanos) seguida por uma HPLC de fase reversa (água/ metanol/TFA). O eluído de HPLC foi tratado com excesso de NH_3/metanol e concentrado. O resíduo foi dividido entre água e CH_2Cl_2, e a camada orgânica foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo para fornecer 130c como uma espuma branca (317,4 mg). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,50, 400 MHz): 12,36/12,09/12,03 (br s, 1H), 8,15 (d, J = 1,8, 0,93H), 8,09 (br s, 0,07H), 8,01 (dd, J = 8,3/1,3, 0,93H), 7,93 (m, 0,07H), 7,74 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,3, 0,93H), 7,46 (m, 0,07H), 4,80 (m, 1H),

3,53 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,30-1,77 (m, 4h), 1,40/1,15 (s, 3,8H+5,2H). LC (Cond. 1): TR = 1,52 min; >95% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{19}H_{22}ClF_3N_3O_2$ 416,14; encontrado 416,17.

Exemplo 130, Etapa d-e



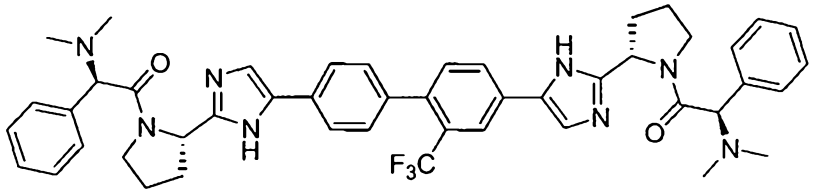
130d: R = Boc
130e: R = H

$Pd[P(t\text{-}Bu)_3]_2$ (48 mg, 0,094 mmol) foi adicionado a uma mistura de cloreto 130c (245 mg, 0,589 mmol), boronato 1c (277,1 mg, 0,631 mmol), KF (106,7 mg, 1,836 mmol) em DMF (6 mL), e aquecido a 110 °C durante ~30 horas. O componente volátil foi removido em vácuo, e o resíduo foi dividido entre CH_2Cl_2 (50 mL), água (20 mL) e $NaHCO_3$ saturado (1 mL). A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2x), e a fase orgânica combinada foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. O material resultante foi purificado por um sistema Biotage (sílica-gel, acetato de etila) para fornecer carbamato 130d como uma espuma esbranquiçada (297 mg). LC (Cond. 1): TR = 1,44 min; >95% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{37}H_{44}F_3N_6O_4$ 693,34; encontrado 693,34.

A desproteção de 130d, que foi conduzida de acordo com a preparação de pirrolidina 1e, forneceu 130e como uma espuma amarelo-claro. 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,50, 400 MHz): 11,88 (br s, 2H), 8,16 (d, J = 1,5, 1H), 8,02 (d, J = 7,8, 1H), 7,78 (d, J = 8,1, 2H), 7,66 (br s, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,37 (d, J = 8,1, 1H), 7,28 (d, J = 8,3, 2H), 4,18 (m, 2H), 2,99-2,93 (m, 2H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,82-1,67 (m, 4H). Observe: embora sinais amplos correspondendo à NH de pirrolidina apareçam na região 2,8-3,2 ppm, a faixa real para seu deslocamento químico não pode ser determinada. LC (Cond. 1): TR = 1,12 min; >95% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{27}H_{28}F_3N_6$ 493,23; encontrado 493,14.

Exemplo 130

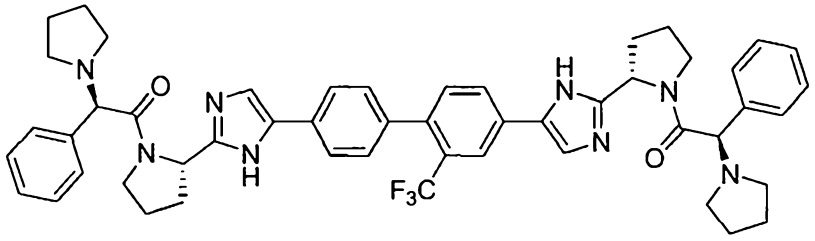
(1R,1'R)-2,2'-((2-(trifluorometil)-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)



Exemplo 130 (sal de TFA) foi preparado de 130e e *Cap*-1 de acordo com a preparação de Exemplo 1 de pirrolidina 1e. LC (Cond. 1): TR = 1,17 min; >98% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{47}H_{50}F_3N_8O_2$ 815,40; encontrado 815,44; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{47}H_{50}F_3N_8O_2$ 815,4009; encontrado 815,4013

Exemplo 131

5,5'-(2-(trifluorometil)-4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-pirrolidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol)



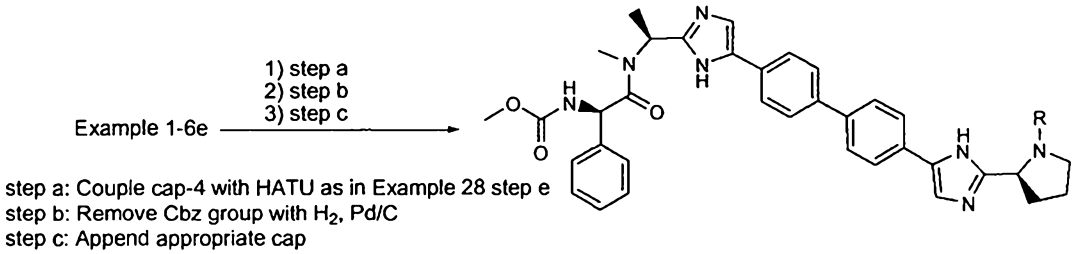
Exemplo 131 (sal de TFA) foi sintetizado de 130e e *Cap*-5 de acordo com a preparação de Exemplo 130.

LC (Cond. 1): TR = 1,19 min; >98% de índice de homogeneidade

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{51}H_{54}F_3N_8O_2$ 867,43; encontrado 867,51

HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{51}H_{54}F_3N_8O_2$ 867,4322; encontrado 867,4315

Exemplo 131,1-1 a 131,1-2



Legenda da figura:

Exemplo;

Etapa a: Acoplar cap-4 com HATU como no Exemplo 28 etapa e;

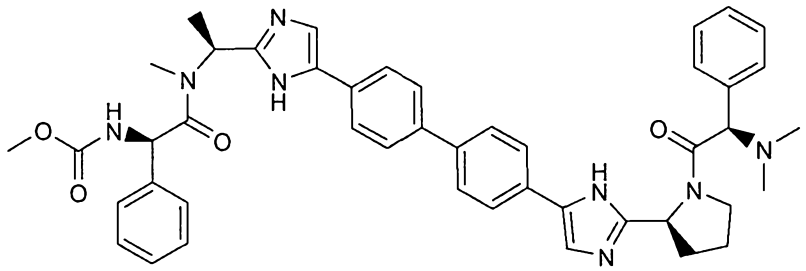
Etapa b: Remover o grupo Cbz com H_2, Pd/C;

Etapa c: Anexar o cap apropriado.

Exemplos 131,1-1 até 131,1-2 foram preparados em modelo similar ao exemplo 28 por meio do intermédio de intermediário 1-6e após anexar o *Cap*-4.

Exemplo 131,1-1

((1R)-2-(((1S)-1-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)etil)(metil)amino)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila



Cap-1 foi anexado após o carbamato de CBz ser removido de 1-6e com $Pd/C/H_2$.

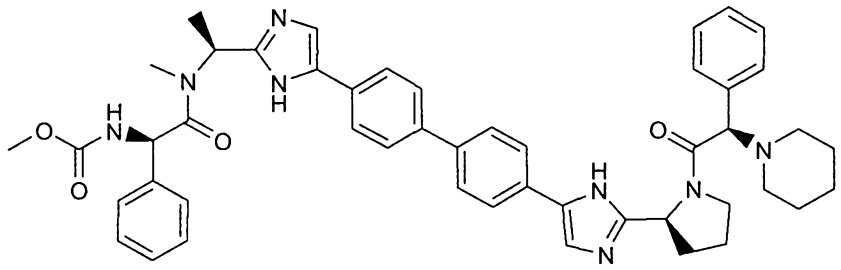
Condições de LCMS: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção. t_R = 1,42 min

LRMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{49}N_8O_4$ 765,39; encontrado: 765,38 $(M+H)^+$.

HRMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{49}N_8O_4$ Calcd 765,3877 encontrado: 765,3905 $(M+H)^+$.

Exemplo 131,1-2

((1R)-2-(metil((1S)-1-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)etil)amino)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila



Cap-14 foi anexado após o carbamato de CBz ser removido de 1-6e com Pd/C/H_2.

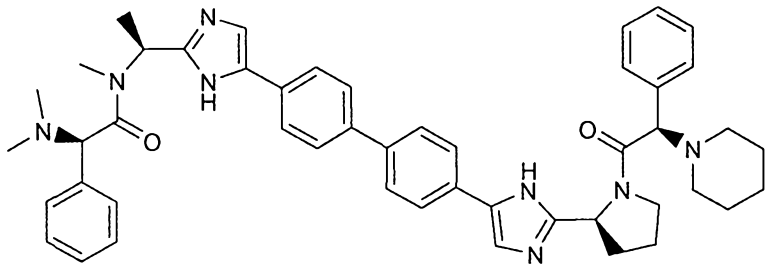
Condições de LCMS: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção. t_R = 1,45 min (>95 %)

LRMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{52}N_8O_4$ 805,42; encontrado: 805,41 $(M+H)^+$.

HRMS: Anal. Calcd. $C_{48}H_{52}N_8O_4$ Calcd 805,4190 encontrado: 805,4214 $(M+H)^+$.

Exemplo 131,2

(2R)-2-(dimetilamino)-N-metil-2-fenil-N-((1S)-1-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)etil)acetamida



Exemplo 131. 2 foi preparada em modelo similar ao exemplo 131,1-1 e exemplo 131,1-2 por meio do intermédio de intermediário 1-6e após anexar o *Cap*-1.

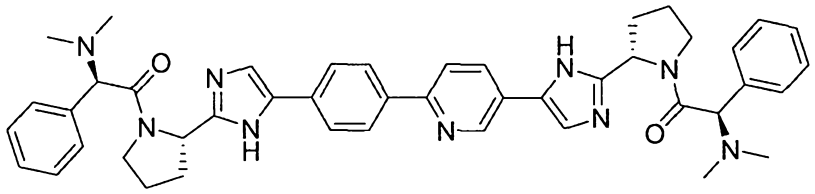
Cap-14 foi anexado após o carbamato de CBz ser removido com Pd/C/H_2.

Condições de LCMS: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção. t_R = 1,28 min

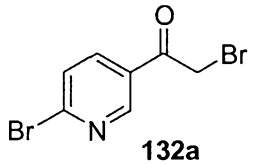
LRMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{54}N_8O_2$ 775,44; encontrado: 775,45 $(M+H)^+$.
HRMS: Anal. Calcd. $C_{48}H_{54}N_8O_2$ Calcd 775,4448 encontrado: 775,4460 $(M+H)^+$.

Exemplo 132

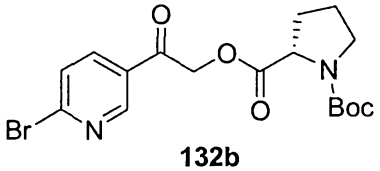
(1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina



Exemplo 132, Etapa a-b



132a



132b

Uma solução de CH_2Cl_2 (10 mL) de Br_2 (7,63 g, 47,74 mmols) foi adicionada gota a gota durante 5 min a uma solução de CH_2Cl_2 (105 mL) resfriada (gelo/água) de 1-(6-bromopiridina-3-il)etanona (9,496 g, 47,47 mmols) e 48% de HBr (0,4 mL). O banho de resfriamento foi removido 40 min mais tarde, e a agitação foi continuada em temperatura ambiente durante cerca de 66 h. A massa de sólido que formou foi filtrada, lavada com CH_2Cl_2 e secada em vácuo para fornecer 132a impuro como um sólido esbranquiçado (15,94 g).

Boc-L-prolina (9,70 g, 45,06 mmols) foi adicionada em uma batelada a uma mistura heterogênea de 132a bruto (15,4 g) e CH_3CN (150 mL), e imediatamente depois Et_3N (13,0 mL, 93,2 mmols) foi adicionado gota a gota durante 6 min. A mistura reacional foi agitada durante 50 min, o componente volátil foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre CH_2Cl_2 e água. A camada de CH_2Cl_2 foi secada ($MgSO_4$), filtrada e concentrada em vácuo, e o material resultante foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel; a amostra foi carregada com solvente de eluição; 25% de EtOAc/hexanos) para fornecer 132b como um óleo amarelo altamente viscoso

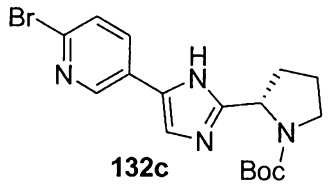
(11,44g). 1H RMN (DMSO, δ = 2,5 ppm; 400 MHz): 8,95 (m, 1H), 8,25-8,21 (m, 1H), 7,88 (d, J = 8,3, 1H), 5,65-5,46 (m, 2H), 4,36-4,31 (m, 1H), 3,41-3,29 (m, 2H), 2,36-2,22 (m, 1H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,40 & 1,36 (dois s, 9H).

LC (Cond. 1): TR = 2,01 min; >90% de índice de homogeneidade

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+Na]^+$ $C_{17}H_{21}NaBrN_2O_5$: 435,05; encontrado 435,15

HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{17}H_{22}BrN_2O_5$: 413,0712; encontrado 413,0717

Exemplo 132, Etapa c



132c

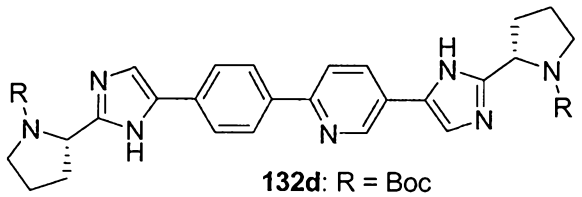
Uma mistura de cetoéster 132b (1,318 g, 3,19 mmols) e NH_4OAc (2,729 g, 35,4 mmols) em xilenos (18 mL) foi aquecida com um microondas a 140 °C durante 90 min. O componente volátil foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre CH_2Cl_2 e água, onde bastante solução de NaHCO3 saturada foi adicionada para neutralizar o meio aquoso. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2, e a fase orgânica combinada foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. O material bruto resultante foi purificado por um sistema Biotage (sílica-gel; 50% de EtOAc/hexanos) para fornecer imidazol 132c como uma espuma esbranquiçada (1,025 g). 1H RMN (DMSO, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,33/12,09/12,02 (br m, 1H), 8,74 (d, J = 2,3, 0,93H), 8,70 (app br s, 0,07H), 8,03/7,98 (dd para o primeiro pico, J = 8,3, 1H), 7,69/7,67 (br m, 1H), 7,58/7,43 (d para o primeiro pico, J = 8,3, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,33-2,11 (m, 1H), 2,04-1,79 (m, 3H), 1,39/1,15 (app br s, 3,9H+5,1H).

LC (Cond. 1): TR = 1,52 min; >98% de índice de homogeneidade

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{17}H_{22}BrN_4O_2$: 393,09; encontrado 393,19

HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{17}H_{22}BrN_4O_2$: 393,0926; encontrado 393,0909

Exemplo 132, Etapa d-e



132d: R = Boc
132e: R = H

$Pd(Ph_3P)_4$ (115,1 mg, 0,10 mmol) foi adicionado a uma mistura de brometo 132c (992mg, 2,52 mmols), boronato 1c (1,207 g, 2,747 mmols), $NaHCO_3$ (698,8 mg, 8,318 mmols) em 1,2-dimetoxietano (18 mL) e água (4 mL). A mistura reacional foi inundada com nitrogênio, aquecida com um banho de óleo a 90 °C durante 37 h e deixada resfriar para a temperatura ambiente. A suspensão que formou foi filtrada e lavada com água seguida por 1,2-dimetoxietano, e secada em vácuo. Uma malha de sílica-gel foi preparada do sólido bruto e submetida à cromatografia instantânea (sílica-gel; EtOAc) para fornecer carbamato 132d como um sólido branco, que amarelou levemente em repouso em condições ambientes (1,124g). 1H RMN indicou que a amostra contém MeOH residual em uma relação molar de produto/MeOH de 1,3.

LC (Cond. 1): TR = 1,71 min; >98% de índice de homogeneidade

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{35}H_{44}N_7O_4$: 626,35; encontrado 626,64

HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{35}H_{44}N_7O_4$: 626,3455; 626,3479

Carbamato 132d (217 mg) foi tratado com TFA a 25%/CH_2Cl_2 (3,6 mL) e agitado em condição ambiente durante 6 h. O componente volátil foi removido em vácuo, e o material resultante foi de base livre por coluna MCX (Lavagem de MeOH; 2,0 M de eluição de NH_3/MeOH) para fornecer 132e como uma espuma amarela fosca que se solidificou gradualmente em repouso (150,5 mg; a massa é acima da produção teórica). 1H RMN (DMSO, δ = 2,5 ppm; 400 MHz): 11,89 (very broad, 2H), 9,01 (d, J = 1,8, 1H), 8,13 (dd, J = 8,3, 2,2, 1H), 8,07 (d, J = 8,6, 2H), 7,92 (d, J = 8,3, 1H), 7,83 (d, J = 8,5, 2H), 7,61 (br s, 1H), 7,50 (br s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,00-2,93 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,83-1,67 (m, 4H). [Observe: os hidrogênios de pirrolidina permutáveis não foram observados]

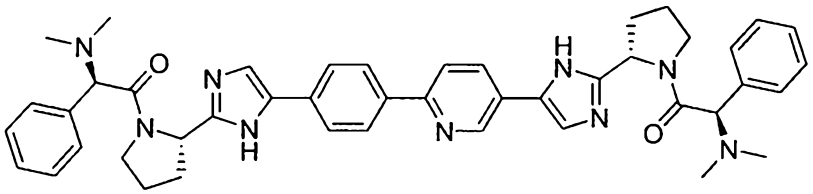
LC (Cond. 1): TR = 1,21min; >98% de índice de homogeneidade

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{25}H_{28}N_7$: 426,24; encontrado 426,40

HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{25}H_{28}N_7$: 426,2406; encontrado 426,2425

Exemplo 132

(1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina



HATU (41,4 mg, 0,109 mmol) foi adicionado a uma mistura de pirrolidina 132e (23,1 mg, 0,054 mmol), (i-Pr)$_2$EtN (40 μL, 0,23 mmol) e *Cap*-1 (25,3 mg, 0,117 mmol) em DMF (1,5 mL), e a mistura foi agitada em ambiente durante 1 h. O componente volátil foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado primeiro por MCX (lavagem de MeOH; 2,0 M de eluição de NH_3/MeOH) e em seguida por uma HPLC de fase reversa (H_2O/MeOH/TFA) para fornecer o sal de TFA de Exemplo 132 como uma espuma amarela (39,2 mg).

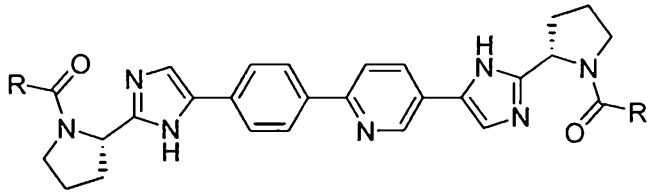
LC (Cond. 1): TR = 1,37min; >98% de índice de homogeneidade

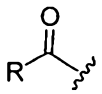
LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{50}N_9O_2$: 748,41; encontrado 748,53

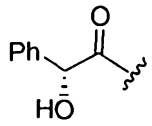
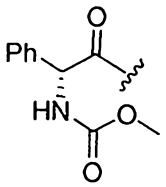
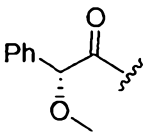
HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{50}N_9O_2$: 748,4087; encontrado 748,4090

Exemplo 133-135 foram preparados como sais de TFA de 132e utilizando-se o mesmo método de preparações como no Exemplo 132 e reagentes apropriados.

Exemplo 133-135



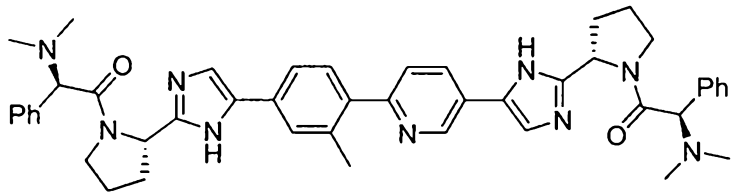
Exemplo	*Nome do Composto*		*TR (Cond. de LC); % de índice de homogeneidade;*

			Dados de MS
133	(1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-hidróxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanol		1,49 min (Cond. 1); >98% LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{40}N_7O_4$: 694,31; encontrado 694,42 HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{40}N_7O_4$: 694,3142, encontrado: 694,3164
134	((1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 *Cap-4*	1,60 min (Cond. 1); >98% LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{46}N_9O_6$: 808,36; encontrado 808,51 HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{46}N_9O_6$: 808,3571; encontrado 808,3576
135	5-(2-((2S)-1-((2R)-2-metóxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-metóxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)piridina		1,60 min (Cond. 1); >98% LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{44}N_7O_4$: 722,35; encontrado 722,40 HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{44}N_7O_4$: 722,3455;

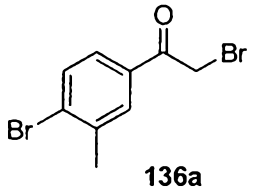
			encontrado 722,3464

Exemplo 136

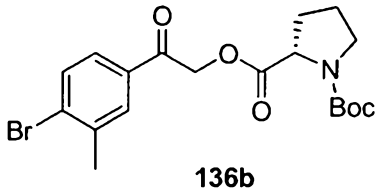
(1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-metilfenil)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina



Exemplo 136, Etapa a e b



136a



136b

$PdCl_2(Ph_3P)_2$ (257 mg, 0,367 mmol) foi adicionado a uma solução de dioxano (45 mL) de 1-bromo-4-iodo-2-metilbenzeno (3,01 g, 10,13 mmols) e tri-*n*-butil(1-etoxivinil)estanano (3,826 g, 10,59 mmols) e aquecido a 80 °C durante ~17 h. A mistura reacional foi tratada com água (15 mL), resfriada para ~0 °C (gelo/água), e em seguida NBS (1,839 g, 10,3 mmols) foi adicionado em bateladas durante 7 min. Cerca de 25 min de agitação, o componente volátil foi removido em vácuo, e o resíduo foi dividido entre CH_2Cl_2 e água. A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2, e a fase orgânica combinada foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. O material bruto resultante foi purificado por uma cromatografia por gravidade (sílica-gel; 4% de EtOAc/hexanos) para fornecer brometo 136a como um sólido amarelo amarronado (2,699 g); a amostra é impura e contém impurezas derivadas de estanano, entre outras. 1H RMN ($CDCl_3$, δ = 7,24, 400 MHz): 7,83 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

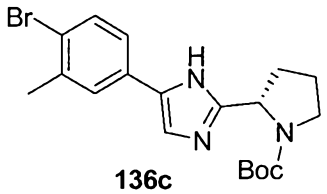
Uma solução de CH_3CN (15 mL) de 136a (2,69 g, < 9,21 mmols) foi adicionada gota a gota durante 3 min a uma solução de CH_3CN (30 mL) de (*S*)-Boc-prolina (2,215 g, 10,3 mmols) e Et_3N (1,40 mL, 10,04 mmols), e

agitada durante 90 min. O componente volátil foi removido em vácuo, e o resíduo foi dividido entre água e CH_2Cl_2, e a fase orgânica foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. O material bruto resultante foi purificado por a cromatografia instantânea (sílica-gel; 15-20% de EtOAc/hexanos) para fornecer 136b como um óleo viscoso incolor (2,74g). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,50, 400 MHz): 7,98 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,3, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 5,61-5,41 (m, 2H), 4,35-4,30 (m, 1H), 3,41-3,30 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,33-2,08 (m, 2H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,40/1,36 (s, 9H).

LC (Cond. 1): TR = 1,91 min; >95% de índice de homogeneidade

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+Na]^+$ $C_{19}H_{24}BrNNaO_5$ 448,07; encontrado 448,10

Exemplo 136, Etapa c



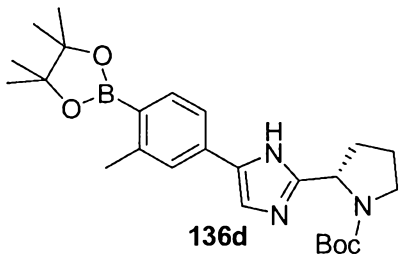
136c

Uma mistura de cetoéster 136b (1,445 g, 3,39 mmols) e NH_4OAc (2,93 g, 38,0 mmols) em xilenos (18 mL) foi aquecida com um microondas a 140 °C durante 80 min. O componente volátil foi removido em vácuo, e o resíduo foi cuidadosamente dividido entre CH_2Cl_2 e água, onde bastante solução de NaHCO3 saturada foi adicionada para neutralizar o meio aquoso. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2, e a fase orgânica combinada foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. O bruto foi purificado por uma cromatografia instantânea (sílica-gel, 40% de EtOAc/hexanos) para fornecer imidazol 136c como um sólido esbranquiçado (1,087 g). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,50, 400 MHz): 12,15/11,91/11,84 (br s, 1H), 7,72-7,24 (m, 4H), 4,78 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,28-1,77 (m, 4H), 1,40/1,14 (s, 9H).

LC (Cond. 1): TR = 1,91 min; >98% de índice de homogeneidade

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{19}H_{25}BrN_3O_2$ 405,96; encontrado 406,11

Exemplo 136, Etapa d



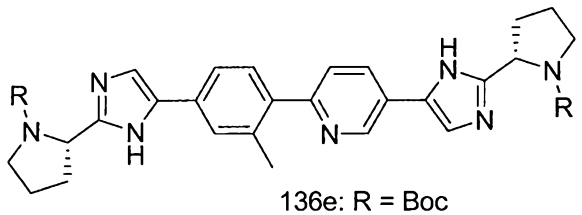
136d

$PdCl_2dppf.CH_2Cl_2$ (50,1 mg, 0,061 mmol) foi adicionado a um tubo de pressão contendo uma mistura de brometo 136c (538,3 mg, 1,325 mmol), bis(pinacolato)diboro (666,6 mg, 2,625 mmols), KOAc (365,8 mg, 3,727 mmols) e DMF (10 mL). A mistura reacional foi inundada com N_2 e aquecida a 80 °C durante 24,5 h. O componente volátil foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre CH_2Cl_2 e água, onde bastante solução de NaHCO3 saturada foi adicionada para tornar o pH do meio aquoso neutro. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2, e a fase orgânica combinada foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. O material resultante foi purificado por um sistema Biotage (sílica-gel, 40-50% de EtOAc/hexanos) para fornecer boronato 136d como uma espuma branca (580 mg). De acordo com 1H RMN a amostra contém pinacol residual em uma relação de produto/pinacol de ~3. 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,50, 400 MHz): 12,16/11,91/11,83 (br s, 1H), 7,63-7,25 (m, 4H), 4,78 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 2,48/2,47 (s, 3H), 2,28-1,78 (m, 4H), 1,40/1,14/1,12 (br s, 9H), 1,30 (s, 12H).

LC (Cond. 1): TR = 1,62 min

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{25}H_{37}BN_3O_4$ 454,29; encontrado 454,15

Exemplo 136, Etapa e-f



136e: R = Boc
136f: R = H

Biarila 136e foi preparada de brometo 132c e boronato 136d de acordo com a condição de acoplamento descrita para a preparação de biarila 132d.

LC (Cond. 1a): TR = 1,32 min; >90% de índice de homogeneidade

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{45}N_7O_4$ 640,36; encontrado 640,66

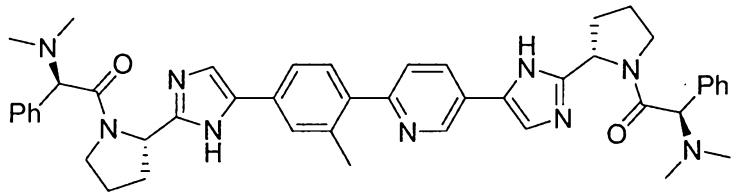
A desproteção de biarila 136e foi realizada de acordo com a preparação de pirrolidina 132e para fornecer 136f como uma espuma amarelo-claro. 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,50, 400 MHz): 11,88 (br s, 2H), 9,02 (d, *J* = 2, 1H), 8,12 (dd, *J* = 8,4, 2,3, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,46 (br s, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,8, 1H), 4,21-4,14 (m, 2H), 3,00-2,93 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,82-1,66 (m, 4H). [Observe: o sinal para o NH de pirrolidina aparece na região 3,22-2,80 e é bastante amplo para fazer uma designação de deslocamento químico.]

LC (Cond. 1): TR = 0,84 min

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{26}H_{30}N_7$ 440,26; encontrado 440,50

Exemplo 136

(1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-metilfenil)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina



Exemplo 136 (sal de TFA) foi sintetizado de 136f de acordo com a preparação de Exemplo 132 de 132e.

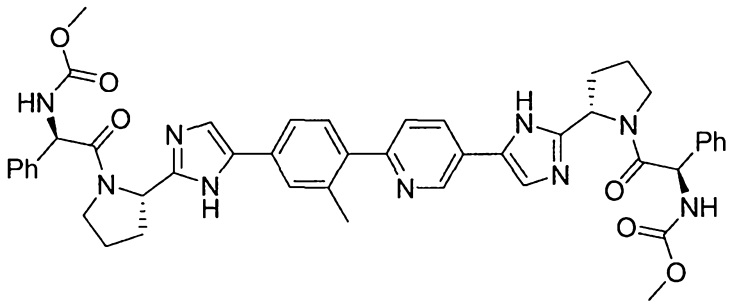
1,05 min (Cond. 1); >98%

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{52}N_9O_2$: 762,42, encontrado: 762,77

HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{52}N_9O_2$: 762,4244; encontrado 762,4243

Exemplo 138

((1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-metilfenil)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila



Exemplo 138 foi preparado similarmente de pirrolidina 136f e *Cap*-4.

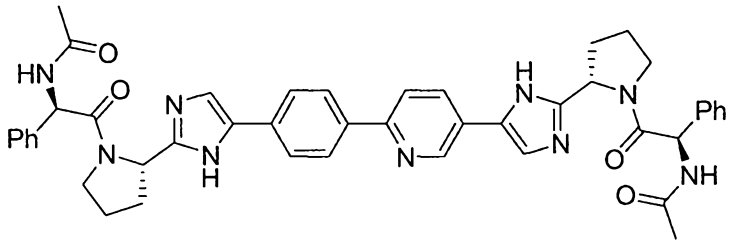
1,60 min (Cond. 1); >98%

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{48}N_9O_6$: 822,37; encontrado 822,74

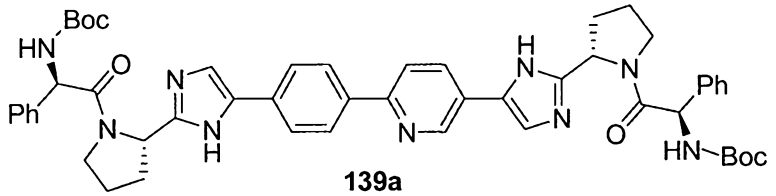
HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{48}N_9O_6$: 822,3728; encontrado 822,3760

Exemplo 139

N-((1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-acetamido-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)acetamida



Exemplo 139, Etapa a



139a

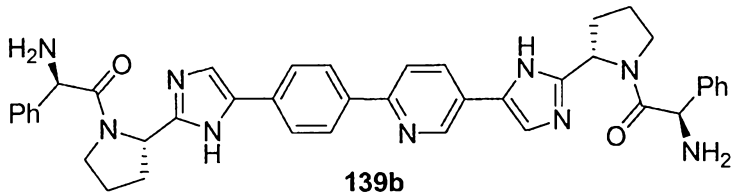
HATU (99,8 mg, 0,262 mmol) foi adicionado a uma mistura de 132e (54,1 mg, 0,127 mmol), ácido (*R*)-2-(*t*-butoxicarbonilamino)-2-fenilacético (98,5 mg, 0,392 mmol) e *i*-Pr_2EtN (100 μL, 0,574 mol), e a mistura reacional foi agitada durante 70 min. O componente volátil foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado por uma HPLC de fase reversa (H_2O/MeOH/TFA), onde o eluído de HPLC foi tratado com excesso de 2,0 N de NH_3/MeOH antes da remoção do componente volátil em vácuo. O materi-

al resultante foi dividido entre CH_2Cl_2 e água, e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2x). A fase orgânica combinada foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. Carbamato 139a foi obtido como uma película branca de espuma (82,3 mg).

LC (Cond. 1): TR = 1,97 min; >95% de índice de homogeneidade.

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{51}H_{58}N_9O_6$: 892,45; encontrado 892,72

Exemplo 139b, Etapa b



139b

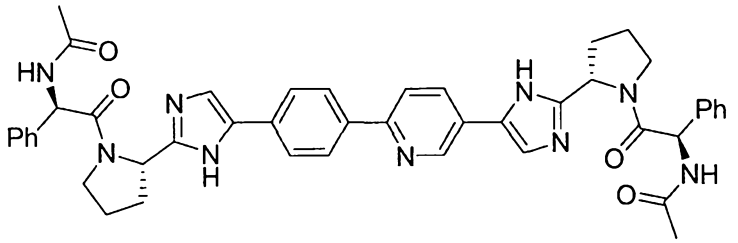
Carbamato 139a foi desprotegido para amina 139b utilizando-se o procedimento descrito para a preparação de pirrolidina 132e de 132d.

LC (Cond. 1): TR = 1,37 min; >95% de índice de homogeneidade

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{42}N_9O_2$: 692,35; encontrado 692,32

Exemplo 139

N-((1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-acetamido-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)acetamida



Anidrido acético (20 μL, 0,212 mmol) foi adicionado a uma solução de DMF (1,5 mL) de 139b (31,2 mg, 0,045 mmol), e a mistura reacional foi agitada durante 1 h. NH_3/MeOH (1,0 mL de 2N) foi adicionado à mistura reacional e a agitação continuada durante 100 min. O componente volátil foi removido em vácuo e o material bruto resultante foi purificado por uma H-PLC de fase reversa (H_2O/MeOH/TFA) para fornecer o sal de TFA de Exemplo 139 como um sólido amarelo-claro (24,1 mg).

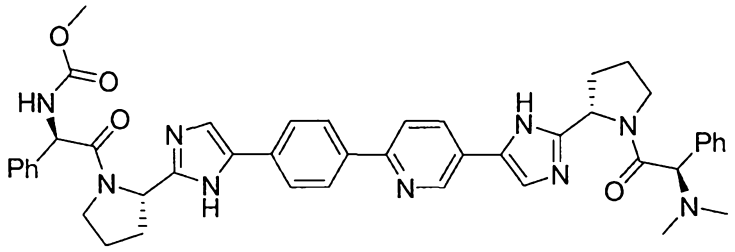
LC (Cond. 1): TR = 1,53 min; >98% de índice de homogeneidade

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{46}N_9O_4$: 776,37; encontrado 776,38

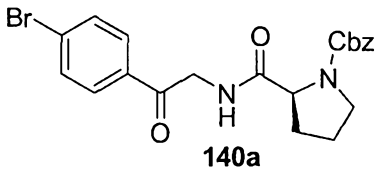
HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{46}N_9O_4$: 776,3673; encontrado 776,3680

Exemplo 140

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila



Exemplo 140, Etapa a



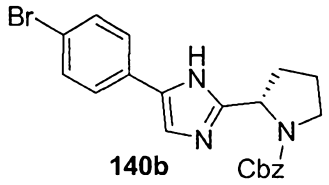
140a

HATU (19,868g, 52,25 mmols) foi adicionado a uma mistura heterogênea de *N*-Cbz-L-prolina (12,436 g, 49,89 mmols) e o sal de HCl de 2-amino-1-(4-bromofenil)etanona (12,157 g, 48,53 mmols) em DMF (156 mL). A mistura foi reduzida em um banho de água gelada, e imediatamente depois *N,N*-diisopropiletilamina (27 mL, 155 mmols) foi adicionada gota a gota a ela durante 13 min. Após a adição da base ser concluída, o banho de resfriamento foi removido e a mistura reacional foi agitada durante um adicional de 50 min. O componente volátil foi removido em vácuo; água (125 mL) foi adicionada ao sólido bruto resultante e agitada durante cerca de 1 h. O sólido esbranquiçado foi filtrado e lavado com água abundante, e secado em vácuo para fornecer cetoamida 140a como um sólido branco (20,68 g). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 8,30 (m, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,5, 2H), 7,38-7,25 (m, 5H), 5,11-5,03 (m, 2H), 4,57-4,48 (m, 2H), 4,33-4,26 (m, 1H), 3,53-3,36 (m, 2H), 2,23-2,05 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 3H).

LC (Cond. 1): TR = 1,65 min; 98% de índice de homogeneidade

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{21}H_{22}BrN_2O_4$: 445,08; encontrado 445,31

Exemplo 140, Etapa b



140b

Cetoamida 140a (10,723g, 24,08 mmols) foi convertida em 140b de acordo com o procedimento descrito para a síntese de carbamato 132c, com a exceção de que o material bruto seja purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel; 50% de EtOAc/hexanos). Brometo 140b foi recuperado como uma espuma esbranquiçada (7,622 g). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): 12,23/12,04/11,97 (m, 1H), 7,73-6,96 (m, 10H), 5,11-4,85 (m, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,33-184(m, 4H).

LC (Cond. 1): TR = 1,42 min; >95% de índice de homogeneidade

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{21}H_{21}BrN_3O_2$: 426,08; encontrado 426,31

HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{21}H_{21}BrN_3O_2$: 426,0817; encontrado: 426,0829

A pureza ótica de 140b foi avaliada utilizando os seguintes métodos de HPLC quiral, e um ee de 99% foi observado.

Coluna: Chiralpak AD, 10 um, 4,6 x 50 mm

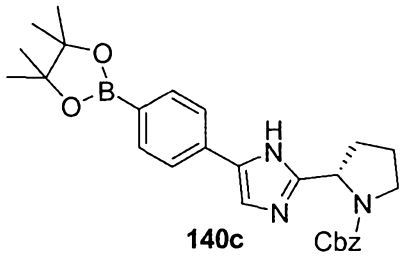
Solvente: 20% de etanol/heptano (isocrático)

Taxa de fluxo: 1 ml/min

Comprimento de onda: 254 nm

Tempo de retenção relativo: 1,82 min (*R*), 5,23 min (*S*)

Exemplo 140, Etapa c



140c

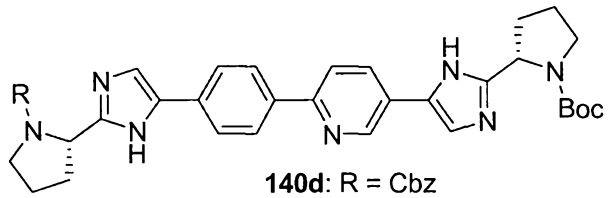
$Pd(Ph_3P)_4$ (208 mg, 0,180 mmol) foi adicionado a um tubo de pressão contendo uma mistura de brometo 140b (1,80 g, 4,22 mmols), bis(pinacolato)diboro (2,146 g, 8,45 mmols), KOAc (1,8 g, 11,0 mmols) e 1,4-dioxano (34 mL). O frasco de reação foi purgado com nitrogênio, tampado e aquecido com um banho de óleo a 80 °C durante 23 h. O componente volátil

foi removido em vácuo, e o resíduo foi dividido cuidadosamente entre CH_2Cl_2 (70 mL) e um meio aquoso (22 mL de água + 5 mL de solução de NaHCO3 saturada). A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2, e a fase orgânica combinada foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo oleoso foi cristalizado de EtOAc/hexanos para fornecer duas colheitas de boronato 140c como um sólido amarelo (1,52 g). O licor-mãe foi evaporado em vácuo e o material resultante foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel; 20-35% de EtOAc/CH_2Cl_2) para fornecer 140c adicional como um sólido esbranquiçado, contendo pinacol residual (772 mg).

LC (Cond. 1): TR = 1,95 min

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{27}H_{33}BN_3O_4$: 474,26; encontrado 474,31

Exemplo 140, Etapa d-e



140d: R = Cbz
140e: R = H

Arilbrometo 132c foi acoplado com boronato 140c para fornecer 140d utilizando-se o mesmo procedimento descrito para a síntese de biarila 132d. A amostra contém a versão de desbromo de 132c como uma impureza. Prosseguiu para a próxima etapa sem outra purificação.

LC (Cond. 1): TR = 1,72 min; ~ 85% de índice de homogeneidade

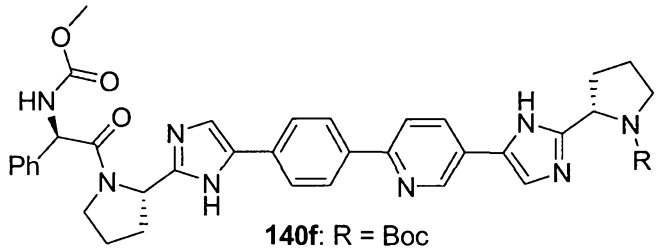
LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{42}N_7O_4$: 660,33; encontrado 660,30

Uma mistura de Pd a 10%/C (226 mg), biarila 140d (1,25 g) e MeOH (15 mL) foi agitada sob um balão de hidrogênio durante ~160 h, onde o suprimento de hidrogênio foi reabastecido periodicamente quando necessário. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de terra diatomácea (Celite®), e o filtrado foi evaporado em vácuo para fornecer 140e bruto como uma espuma marrom amarelada (911 mg). Prosseguiu para a próxima etapa sem outra purificação.

LC (Cond. 1): TR = 1,53 min

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{30}H_{36}N_7O_2$: 526,29; encontrado 526,23

Exemplo 140, Etapa f-g



140f: R = Boc
140g: R = H

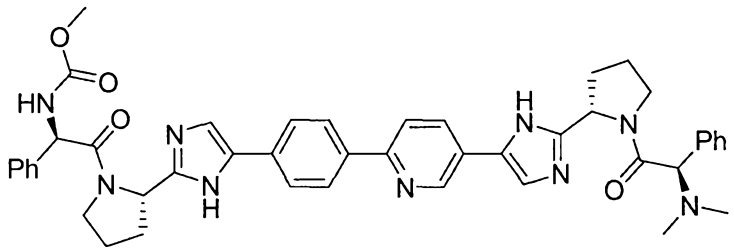
Pirrolidina 140g foi preparada de 140e e *Cap*-4, por meio do intermédio de carbamato 140f, sequencialmente empregando-se os protocolos de desproteção de Boc e formação de amida utilizados na síntese de Exemplo 132.

LC (Cond. 1): TR = 1,09 min; ~94% de índice de homogeneidade

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{35}H_{37}N_8O_3$: 617,30; encontrado 617,38

Exemplo 140

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila



O sal de TFA de Exemplo 140 foi sintetizado de pirrolidina 140 g e *Cap*-1 utilizando-se o procedimento descrito para a preparação de Exemplo 132 de intermediário 132e.

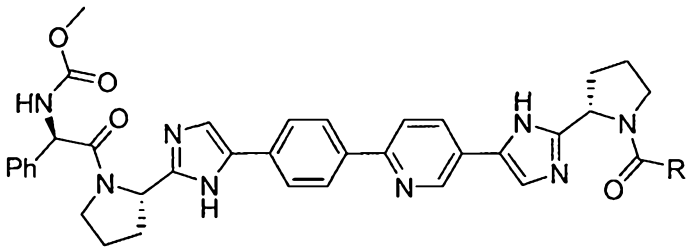
1,15 min (Cond. 1); >98% de índice de homogeneidade

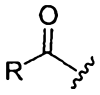
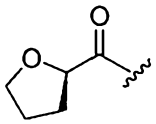
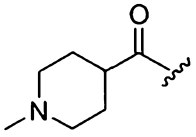
LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{40}N_7O_4$: 778,38; encontrado 778,48

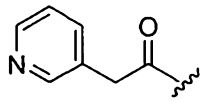
HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{40}N_7O_4$: 778,3829; encontrado 778,3849

O sal de TFA de Exemplo 141-143 foi sintetizado de intermediário 140 g e reagentes apropriados de uma maneira similar.

Exemplo 141-143

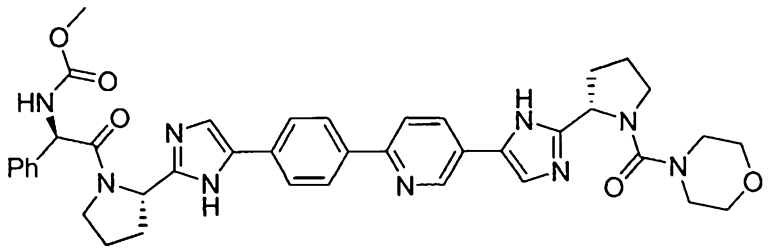


Exemplo	*Nome do Composto*		*TR (Cond. de LC); % de índice de homogeneidade; Dados de MS*
141	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		1,15 min (Cond. 1); >98% LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{43}N_8O_5$: 715,34; encontrado 715,44 HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{43}N_8O_5$: 715,3356; encontrado 715,3381
142	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((1-metil-4-piperidinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,07 min (Cond. 1); >98% LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{48}N_9O_4$: 742,38; encontrado 742,48 HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{48}N_9O_4$:

			742,3829; encontrado 742,3859
143	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-(3-piridinilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		1,09 min (Cond. 1); >98% LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{42}N_9O_4$: 736,34; encontrado 736,44 HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{42}N_9O_4$: 736,3360; 736,3344

Exemplo 144

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-(4-morfolinilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila



Uma solução de DMF (1,5 mL) de cloreto de morfolina-4-carbonila (8,5 mg, 0,057 mmol) foi adicionada a uma mistura de *i*-Pr_2EtN (20 μL, 0,115 mmol) e 140 g (27,3 mg, 0,044 mmol), e agitada durante 100 min. O componente volátil foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por uma HPLC de fase reversa (H_2O/MeOH/TFA) para fornecer o sal de TFA de Exemplo 144 como uma espuma amarela (34,6 mg).

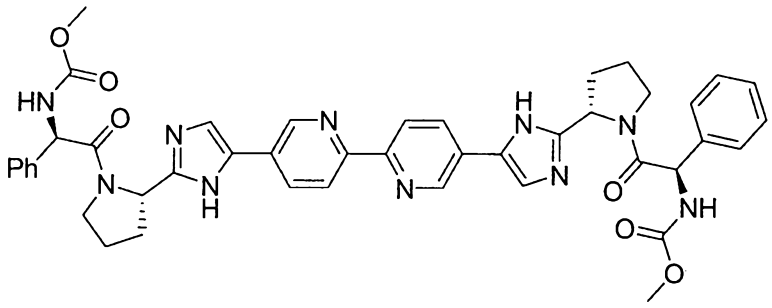
1,17 min (Cond. 1); >98%

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{44}N_9O_5$: 730,35; encontrado 730,42

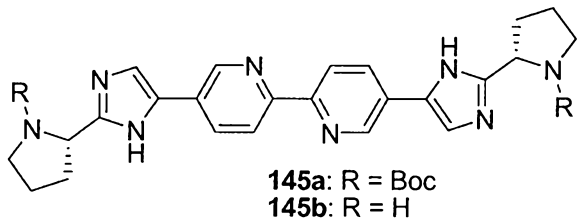
HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{44}N_9O_5$: 730,3465; encontrado 730,3477

Exemplo 145

(2,2'-bipiridina-5,5'-diilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila



Exemplo 145, Etapa a-b



145a: R = Boc
145b: R = H

$Pd(Ph_3P)_4$ (9,6 mg, 0,008 mmol) e LiCl (28 mg, 0,67 mmol) foram adicionados a uma mistura de arilbrometo 132c (98,7 mg, 0,251 mmol) e hexametildiestanho (51,6 mg, 0,158 mmol), e aquecidos a 80 °C durante ~ 3 dias. O componente volátil foi removido em vácuo e o material bruto resultante foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel; 0-10% de MeOH/EtOAc) seguido por uma HPLC de fase reversa (H_2O/MeOH/TFA). O eluído de HPLC foi neutralizado com excesso de 2,0 N de NH_3/MeOH, e o componente volátil foi removido em vácuo. O resíduo foi dividido entre CH_2Cl_2 e água, e a fase aquosa foi lavada com CH_2Cl_2 (2x). A fase orgânica combinada foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo para fornecer carbamato 145a como uma película de óleo (8,7 mg).

LC (Cond. 1): TR = 1,68 min; >98% de índice de homogeneidade

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{34}H_{43}N_8O_4$: 627,34; encontrado 627,47

Carbamato 145a foi elaborado para pirrolidina 145b de acordo com a preparação de 132e de 132d. 1H RMN (DMSO, δ = 2,5 ppm; 400 MHz): 12,02 (sinal br, 2H), 9,04 (d, J = 1,6, 2H), 8,34 (d, J = 8,3, 2H), 8,20

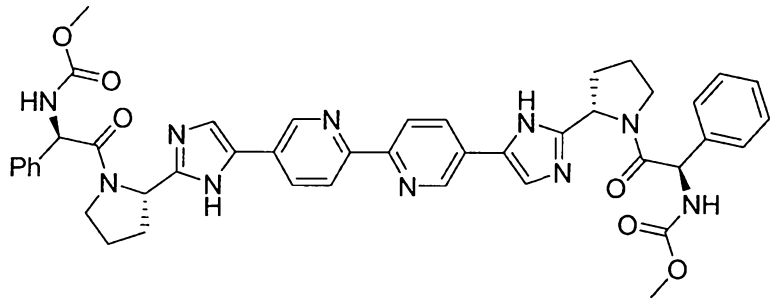
(dd, *J* = 8,3, 2,3, 2H), 7,67 (br s, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,00-2,85 (m, 4H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,95-1,68 (m, 6H). [Observe: o sinal de NH de pirrolidina não foi observado].

LC (Cond. 1): TR = 1,17 min; >98% de índice de homogeneidade

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{24}H_{27}N_8$: 427,24; encontrado 427,13

Exemplo 145

(2,2'-bipiridina-5,5'-diilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila



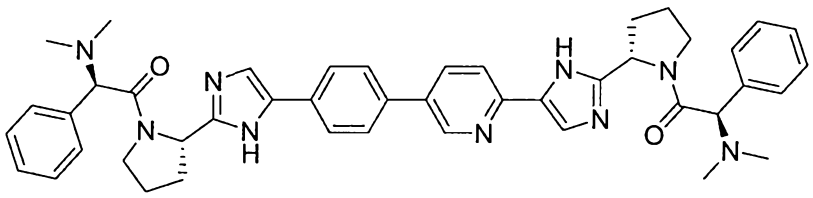
Exemplo 145 (sal de TFA) foi sintetizado de 145b de acordo com a preparação de Exemplo 132 de 132e.

LC (Cond. 1): TR = 1,63 min; 98% de índice de homogeneidade

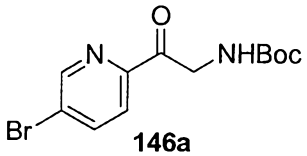
LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{45}N_{10}O_6$: 809,35; encontrado 809,40

Exemplo 146

(1R)-2-((2S)-2-(5-(5-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina



Exemplo 146, Etapa a



146a

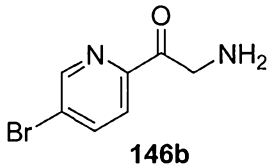
n-BuLi (12,0 mL de 2,5M/hexanos, 30 mmols) foi adicionado gota a gota durante 15 min a uma semi-solução de tolueno (300 mL) resfriada (-78 °C) de 2,5-dibromopiridina (6,040 g, 25,5 mmols), e agitado durante 2,5

h. 2-(Metóxi(metil)amino)-2-oxoetilcarbamato de *t*-butila (2,809 g, 12,87 mmols) foi adicionado em bateladas durante 7 min, e a agitação continuada durante 1,5 h a -78 °C. O banho a -78 °C foi substituído por -60 °C, que foi deixado aquecer até -15 °C durante 2,5 h. A reação foi saciada com solução de NH_4Cl saturada (20 mL), e a mistura foi deixado descongelar para a temperatura ambiente e a camada orgânica foi separada e evaporada em vácuo. O material bruto resultante foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel; 15 % de EtOAc/hexanos) para fornecer um semi-sólido marrom avermelhado, que foi lavado com hexanos para remover o resíduo colorido. Piridina 146a foi recuperada como um sólido colorido cinza (842 mg). 1H RMN (DMSO, δ = 2,5 ppm; 400 MHz): 8,89 (d, *J* = 2,3, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,4, 2,4, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,03(br t, *J* = 5,7; 0,88H), 6,63 (app br s, 0,12H), 4,55 (d, *J* = 5,8, 2H), 1,40/1,28 (dois app s, 7,83H + 1,17H).

LC (Cond. 1): TR = 2,00 min; >95% de índice de homogeneidade

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+Na]^+$ $C_{12}H_{15}BrNaN_2O_3$: 337,02; encontrado 337,13

Exemplo 146, Etapa b



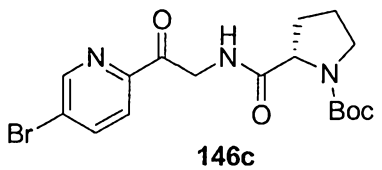
146b

48% de HBr (1,0 mL) foram adicionados gota a gota a uma solução de dioxano (5,0 mL) de carbamato 146a (840 mg, 2,66 mmols) durante 3 min, e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 17,5 h. O precipitado foi filtrado e lavado com dioxano, e secado em vácuo para fornecer a amina do sal de HBr de 146b como um sólido esbranquiçado (672,4 mg; o equivalente molar exato do sal de HBr não foi determinado). 1H RMN (DMSO, δ = 2,5 ppm; 400 MHz): 8,95 (d, *J* = 2,3, 1 H), 8,37 (dd, *J* = 8,4, 2,3, 1H), 8,2 (br s, 3H), 8,00 (d, *J* = 8,3, 1H), 4,61 (s, 2H).

LC (Cond. 1): TR = 0,53 min

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_7H_8BrN_2O$: 214,98; encontrado 215,00

Exemplo 146, Etapa c



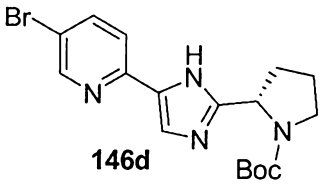
146c

i-Pr_2EtN (2,3 mL, 13,2 mmols) foi adicionado gota a gota durante 15 min a uma mistura heterogênea de amina 146b (1,365g), (*S*)-Boc-prolina (0,957 g, 4,44 mmols) e HATU (1,70 g, 4,47 mmols) em DMF (13,5 mL), e agitado em temperatura ambiente durante 1 h. O componente volátil foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre EtOAc (40 mL) e um meio aquoso (20 mL de água + 1 mL de solução de NaHCO3 saturada). A camada aquosa foi lavada com EtOAc (20 mL), e a fase orgânica combinada foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. O material bruto resultante foi purificado por cromatografia instantânea (sílica-gel; 40-50% de EtOAc/hexanos) para fornecer cetoamida 146c como uma espuma amarelo-fraca (1,465g). 1H RMN (DMSO, δ = 2,5 ppm; 400 MHz): 8,90 (d, *J* = 2,3, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,5, 2,4, 1H), 8,01-8,07 (m, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,3, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,64 (dd, *J* = 19,1, 5,5, 1H); 4,19 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,32-3,26 (m, 1H), 2,20-2,01 (m, 1H), 1,95-1,70 (m, 3H),1,40/1,35 (dois app s, 9H).

LC (Cond. 1): TR = 1,91 min

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+Na]^+$ $C_{17}H_{22}BrN_3NaO_4$: 434,07; encontrado 433,96.

Exemplo 146, Etapa d



146d

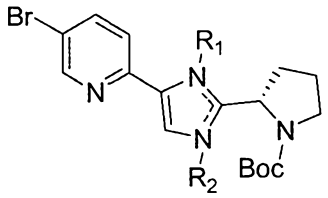
Uma mistura de cetoamida 146c (782,2 mg, 1,897 mmol) e NH_4OAc (800 mg, 10,4 mmols) em xilenos foi aquecida com um microondas (140 °C) durante 90 min. O componente volátil foi removido em vácuo e o resíduo foi cuidadosamente dividido entre CH_2Cl_2 e água, onde bastante solução de NaHCO3 saturada foi adicionada para neutralizá-lo. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2x), e a fase orgânica combinada foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. O material bruto resultante foi purifi-

cado por cromatografia instantânea (sílica-gel; 50% de CH_2Cl_2/EtOAc) para fornecer imidazol 146d como um sólido esbranquiçado (552,8 mg). 1H RMN (DMSO, δ = 2,5 ppm; 400 MHz): 12,49/12,39/12,15/12,06 (br s, 1H), 8,62 (app br s, 0,2H), 8,56 (d, J = 2, 0,8H), 8,02 (br d, J = 8,5, 0,2H), 7,97 (br d, J = 7,8, 0,8H), 7,77 (d, J = 8,6, 0,8H), 7,72 (d, J = 8,6, 0,2H), 7,61-7,49 (m, 1H), 4,93-4,72 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,41-3,32 (m, 1H), 2,33-1,77 (m, 4H), 1,39/1,14 (app br s, 3,7H+5,3H).

LC (Cond. 1): TR = 1,67 min; >95% de índice de homogeneidade

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+Na]^+$ $C_{17}H_{21}BrN_4NaO_2$: 415,08; encontrado 415,12

Exemplo 146, Etapa e



146e (R_1 = H, R_2 = SEM) or (R_1 = SEM, R_2 = H)

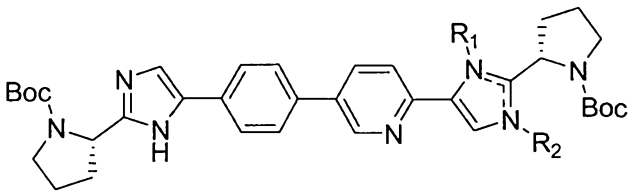
NaH (60%; 11,6 mg, 0,29 mmol) foi adicionado em uma batelada a uma mistura heterogênea de imidazol 146d (80 mg, 0,203 mmol) e DMF (1,5 mL), e agitada em condição ambiente durante 30 min. SEM-Cl (40 μL, 0,226 mmol) foi adicionado gota a gota durante 2 min à mistura reacional acima, e a agitação foi continuada durante 14 h. O componente volátil foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre água e CH_2Cl_2. A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2, e a fase orgânica combinada foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. O material bruto foi purificado por uma cromatografia instantânea (sílica-gel; 20% de EtOAc/hexanos) para fornecer 146e como um óleo viscoso incolor (87,5 mg). A regioquímica exata de 146e não foi determinada. 1H RMN ($CDCl_3$, δ = 7,4 ppm; 400 MHz): 8,53 (d, J = 2,2, 1H), 7,90-7,72 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 5,87 (m, 0,46H), 5,41 (m, 0,54H), 5,16 (d, J = 10,8, 1H), 5,03-4,85 (m, 1H), 3,76-3,42 (m, 4H), 2,54-1,84 (m, 4H), 1,38/1,19 (br s, 4,3H + 4,7H), 0,97-0,81 (m, 2H), -0,03 (s, 9H).

LC (Cond. 1): TR = 2,1 min

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{23}H_{36}BrN_4O_3Si$: 523,17; encontrado

523,24

Exemplo 146, Etapa f



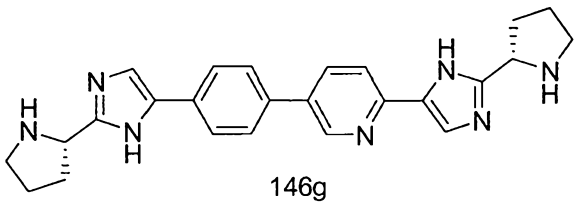
146f: (R_1 = H, R_2 = SEM) or (R_1 = SEM, R_2 = H)

$Pd(Ph_3P)_4$ (24,4 mg, 0,021 mmol) foi adicionado a uma mistura de imidazol 146e (280 mg, 0,535 mmol), 1c (241,5 mg, 0,55 mmol) e $NaHCO_3$ (148,6 mg, 1,769 mmol) em 1,2-dimetoxietano (4,8 mL) e água (1,6 mL). A mistura reacional foi inundada com nitrogênio, aquecida com um banho de óleo a 80 °C durante ~24 h e em seguida o componente volátil foi removido em vácuo. O resíduo foi dividido entre CH_2Cl_2 e água, e a fase orgânica foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. O material bruto foi purificado por um sistema Biotage (sílica-gel; 75-100% de EtOAc/hexanos) seguido por uma HPLC de fase reversa (H_2O/MeOH/TFA). O eluído de HPLC foi neutralizado com 2M de NH_3/MeOH e evaporado em vácuo, e o resíduo foi dividido entre água e CH_2Cl_2. A camada orgânica foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo para fornecer 146f como uma espuma branca (162 mg).

LC (Cond. 1): TR = 2,1 min

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{58}N_7O_5Si$: 756,43; encontrado 756,55

Exemplo 146, Etapa g



146g

Carbamato 146f (208 mg, 0,275 mmol) foi tratado com TFA a 25%/CH_2Cl_2 (4,0 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 10 h. O componente volátil foi removido em vácuo e o resíduo foi primeiro de base livre por MCX (lavagem de MeOH; 2,0 M de eluição de NH3/MeOH) e em seguida purificado por uma HPLC de fase reversa (H_2O/MeOH/TFA), e o material resultante foi de base livre novamente (MCX) para fornecer pirrolidi-

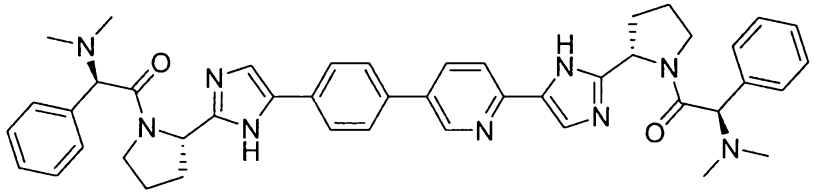
na 146g como uma película de óleo (53,7 mg). 1H RMN (DMSO, δ = 2,5 ppm; 400 MHz): 1,88 (app br s, 2H), 8,83 (d, J = 2,1, 1H), 8,07 (dd, J = 8,3/2,3, 1H0, 7,87 (d, J = 8,5, 1H), 7,84 (d, J = 8,3, 2H), 7,71 (d, J = 8,3, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (br s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,00-2,94 (m, 2H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,83-1,67 (m, 4H).

LC (Cond. 1): TR = 0,95 min; >98% de índice de homogeneidade

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{25}H_{28}N_7$: 426,24; encontrado 426,27

Exemplo 146

(1R)-2-((2S)-2-(5-(5-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina



Exemplo 146 (sal de TFA) foi sintetizado de pirrolidina 146g de acordo com a preparação de Exemplo 132 de intermediário 132e.

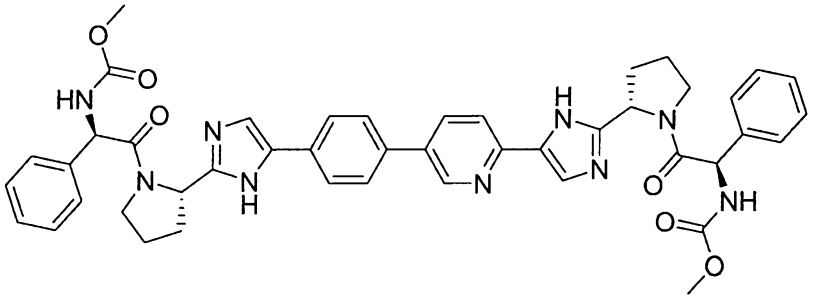
LC (Cond. 1): TR = 1,42 min; 96,5% de Homogenity index

LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{50}N_9O_2$: 748,41; encontrado 748,57

HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{50}N_9O_2$: 748,4087; encontrado 748,4100

Exemplo 147

((1R)-2-((2S)-2-(5-(5-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila



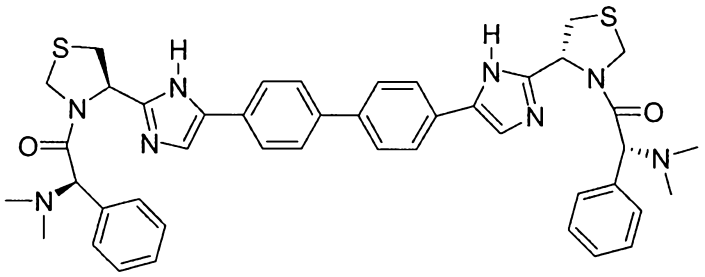
O sal de TFA de Exemplo 147 foi preparado similarmente de intermediário 146g utilizando-se *Cap*-4.

LC (Cond. 1): TR = 1,66 min; 95% de índice de homogeneidade

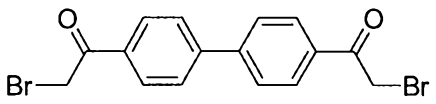
LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{46}N_9O_6$: 808,36; encontrado 808,55

Exemplo 148

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(4R)-1,3-tiazolidina-4,3-diil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)



Exemplo 148, Etapa a

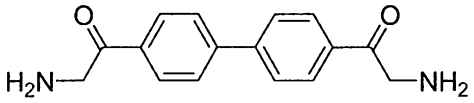


Uma solução de bromo (1,3mL, 25,0 mmols) em 15 mL de ácido acético glacial foi adicionada gota a gota a uma solução de 4-4'-diacetilbifenila (3,0 g, 12,5 mmols) em 40 mL de ácido acético a 50°C. Na conclusão da adição a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O produto precipitado foi filtrado e re-cristalizado de clorofórmio para fornecer 1,1'-(bifenil-4,4'-diil)bis(2-bromoetanona) (3,84g, 77,5%) como um sólido branco.

1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 8,09 (4 H, d, J = 7,93 Hz) 7,75 (4 H, d, J = 8,24 Hz) 4,47 (4 H, s)

Nominal/LRMS - Anal. Calcd. para 369,07 encontrado; $(M+H)^+$ - 397,33, $(M-H)^-$ - 395,14

Exemplo 148, Etapa b



.2HCl

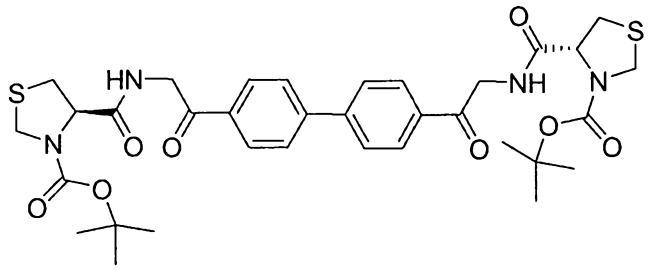
Diformilamida de sódio (3,66g, 38,5mmol) foi adicionada a uma suspensão de 1,1'-(bifenil-4,4'-diil)bis(2-bromoetanona) (6,1g, 15,4 mmols) em 85 mL acetonitrila. A mistura foi aquecida ao refluxo durante 4 horas e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi suspenso em 300 mL de

HCl a 5% em etanol e aquecido ao refluxo durante 3,5 horas. A reação foi resfriada para a temperatura ambiente e colocada no congelador durante 1 hora. O sólido precipitado foi coletado, lavado com 200 mL de 1:1 de etanol/éter seguido por 200 mL de pentano, e secado sob vácuo para fornecer dicloridrato de 1,1'-(bifenil-4,4'-diil)bis(2-aminoetanona) (4,85 g, 92%). Realizado sem outra purificação.

1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,47-8,55 (4H, m) 8,11 - 8,17 (4 H, m) 8,00 (4 H, d, J = 8,42 Hz) 4,59 - 4,67 (4 H, m).

LCMS - Fenomenex C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 4,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 10% de metanol, 90% de água, TFA a 0,1%, B = 90% de metanol, 10% de água, TFA a 0,1%, t_R = 0,44 minutos, Anal. Calcd. para $C_{16}H_{16}N_2O_2$ 268,31 encontrado; 269,09 $(M+H)^+$.

Exemplo 148, Etapa c



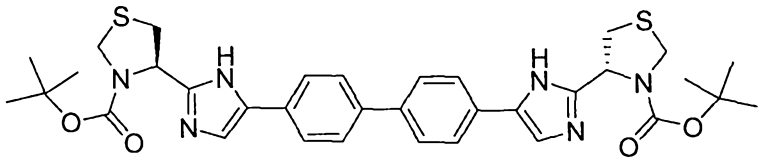
A uma solução agitada de dicloridrato de 1,1'-(bifenil-4,4'-diil)bis(2-aminoetanona) (0,7g, 2,1mmol), N-(*terc*-butóxi carbonil)-L-tioprolina (0,96 g, 4,2 mmols), e HATU (1,68 g, 4,4 mmols) em 14 ml de DMF foi adicionada diisopropiletil amina (1,5 mL, 8,4 mmols) gota a gota durante 5 minutos. A solução amarel-clara resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite (14 horas) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre 20% de metanol/clorofórmio e água. A fase aquosa foi lavada uma vez com 20% de metanol/clorofórmio. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados ($MgSO_4$), filtrados, e concentrados sob pressão reduzida. O produto bruto foi cromatografado em sílica-gel por eluição gradiente com 10-50% de acetato de etila/CH_2Cl_2 para fornecer 4,4'-(2,2'-(bifenil-4,4'-diil)bis(2-oxoetano-2,1-diil))bis(azanediil)bis(oxometileno)ditiazolidina-3-carboxilato de (4S,4'S)-*terc*-

butila (0,39 g, 27%) como uma espuma laranja.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,38 (2 H, s) 8,12 (4 H, d, *J* = 8,56 Hz) 7,94 (4 H, d, *J* = 8,56 Hz) 4,60 - 4,68 (4 H, m) 4,33 - 4,38 (2 H, m) 3,58 - 3,68 (2 H, m) 3,38 (2 H, s) 3,08 - 3,18 (2 H, m) 1,40 (18 H, s)

LCMS - água-Sunfire C-18 4,6 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 4,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 10% de metanol, 90% de água, TFA a 0,1%, B = 90% de metanol, 10% de água, TFA a 0,1%, t_R = 3,69 min., Anal. Calcd. para $C_{34}H_{42}N_4O_8S_2$ 698,85 encontrado; 699,12 $(M+H)^+$.

Exemplo 148, Etapa d



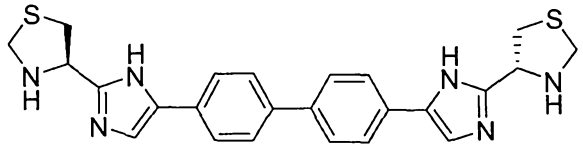
4,4'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1H-imidazol-5,2- diil))ditiazolidina-3-carboxilato de (4S,4'S)-*terc*-butila (0,39 g, 0,56 mmol) e acetato de amônio (0,43 g, 5,6 mmols) foram suspensos em 8 mL de o-xileno em um vaso de reação de microondas. A mistura foi aquecida sob condições de microondas padrão a 140°C durante 70 minutos e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 30 mL de 20% de metanol/clorofórmio e lavado com 10% de $NaHCO_3$(aq). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi cromatografado em sílica-gel por eluição gradiente com 1-6% de metanol/CH_2Cl_2 para fornecer 4,4'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil))ditiazolidina-3-carboxilato de (4S,4'S)-*terc*-butila (0,15 g, 41%) como um sólido amarelo.

1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,02 (2 H, s) 7,70 - 7,88 (10 H, m) 5,28 - 5,37 (2 H, m) 4,68 (2 H, d, *J* = 9,16 Hz) 4,47 - 4,55 (2 H, m) 3,46 (2 H, s) 3,23 (2 H, s) 1,26 - 1,43 (18 H, m)

LCMS - Luna C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 3,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 5% de acetonitrila, 95% de água, 10 mm de acetato de amônio, B = 95% de acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio, t_R = 1,96 min., Anal. Calcd. para $C_{34}H_{40}N_6O_4S_2$

660,85 encontrado; 661,30 $(M+H)^+$, 659,34 $(M-H)^-$

Exemplo 148, Etapa e



.4HCl

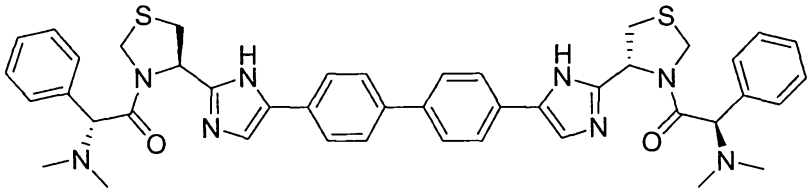
A uma solução de 4,4'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil))ditiazolidina-3-carboxilato de (4S,4'S)-*terc*-butila em 1 mL de dioxano foi adicionado 0,3 mL de uma solução a 4,0 M de HCl em dioxano. A reação foi agitada durante 3 horas em temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O sólido castanho resultante foi secado sob vácuo para fornecer tetracloridrato de 4,4'-bis(2-((S)-tiazolidin-4-il)-1H-imidazol-5-il)bifenila (0,12 g, 100%) como um sólido amarelo.

1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,09 (2 H, s) 8,01 (4 H, d, J = 8,55 Hz) 7,90 (4 H, d, J = 8,55 Hz) 5,08 (2 H, t, J = 6,10 Hz) 4,38 (2 H, d, J = 9,16 Hz) 4,23 (2 H, d, J = 9,46 Hz) 3,48 - 3,54 (2 H, m,) 3,35 - 3,41 (2 H, m)

LCMS - Luna C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 4,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 5% de acetonitrila, 95% de água, 10 mm de acetato de amônio, B = 95% de acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio, t_R = 1,70 min., Anal. Calcd. para $C_{24}H_{24}N_6S_2$ 460,62 encontrado; 461,16 $(M+H)^+$, 459,31 $(M-H)^-$

Exemplo 148

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(4R)-1,3-tiazolidina-4,3-diil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)



A uma solução agitada de tetracloridrato de (4,4'-bis(2-((S)-tiazolidin-4-il)-1H-imidazol-5-il)bifenila (0,028 g, 0,046 mmol), ácido (R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacético (*Cap*-1, 0,017 g, 0,0,10 mmols), e HATU (0,039 g, 0,10 mmol) em 2 mL de DMF foi adicionado diisopropiletil amina (0,05 mL, 0,28 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite

(16 horas) e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa para fornecer (2R,2'R)-1,1'-((4S,4'S)-4,4'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(tiazolidina-4,3-diil))bis(2-(dimetilamino)-2-feniletanona), sal de TFA (0,012 g, 21%)

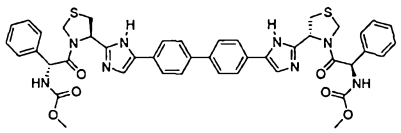
1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,59 - 7,91 (20 H, m) 5,62 (2 H, dd, J = 6,56, 2,59 Hz) 4,99 (2 H, d, J = 8,85 Hz) 4,82/4,35 (2 H, s) 4,22 (2 H, s) 3,42 (2 H, s) 3,25 (2 H, s) 2,35-2,61 (12H, m)

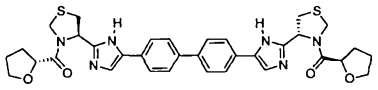
LCMS - Luna C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 7,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 5% de acetonitrila, 95% de água, 10 mm de acetato de amônio, B = 95% de acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio, fase móvel t_R = 3,128 min.

Nominal/LRMS - Calcd. para $C_{44}H_{46}N_8O_2S_2$ 783,03; encontrado 783,28 $(M+H)^+$

Acurado/HRMS - Calcd. para $C_{44}H_{47}N_8O_2S_2$ 783,3263; 783,3246 $(M+H)^+$

Exemplos 149 e 150 foram preparados em modelo similar como descrito para a preparação de exemplo 148.

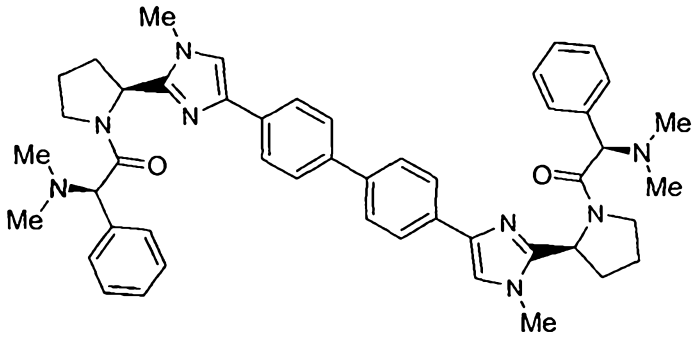
Exemplo	*Nome do Composto*	*Estrutura*	*Dados*
Exemplo 149	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(4R)-1,3-tiazolidina-4,3-diil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila	 de 148e e *Cap*-4	t_R = 3,36 min (LCMS - Luna C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 7,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 5% de acetonitrila, 95% de água, 10 mm

			de acetato de amônio, B = 95% de acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{42}N_8O_6S_2$ 842,99 encontrado: 843,25 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{43}N_8O_6S_2$ 843,2747 encontrado: 843,2724 $(M+H)^+$
Exemplo 150	(4R,4'R)-4,4'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(3-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-1,3-tiazolidina)	 de 148e e ácido tetraidrofuróico	t_R = 4,32 min (HPLC - X-Terra C-18 4,6 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 10,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A =

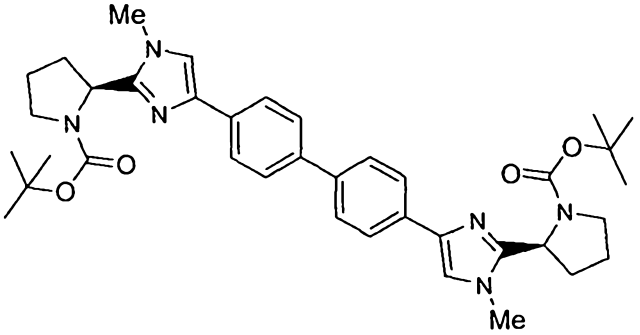
			10% de metanol, 90% de água, TFA a 0,1%, B = 90% de metanol, 10% de água, TFA a 0,1%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{34}H_{36}N_6O_4S_2$ 656,83 encontrado: 657,32 $(M+H)^+$

Exemplo 151

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis((1-metil-1H-imidazol-4,2-diil)(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)

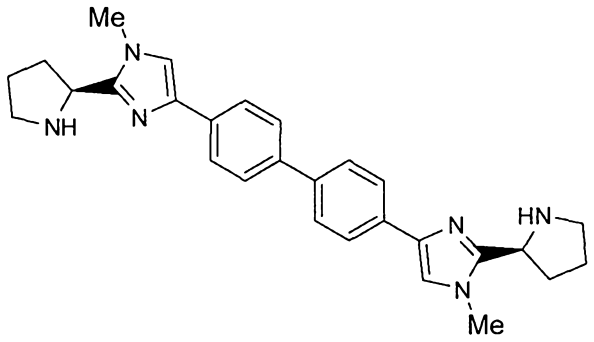


Exemplo 151, Etapa a



A uma solução agitada de 1d, 2,2'-(4,4'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de (2S,2'S)-*terc*-butila (100 mg, 0,16 mmole) e iodometano (40 μL, 0,16 mmole) em CH_2Cl_2 (2 mL) foi adicionado hidreto de sódio (40%) (21,2 mg, 0,352 mmole). Após cinco horas em temperatura ambiente, ela foi concentrada sob pressão reduzida. O produto de reação bruto 151a, 2,2'-(4,4'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1-metil-1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de (2S,2'S)-*terc*-butila (~ 90 mg) foi transferido para a próxima etapa sem outra purificação (pureza de ~ 85%) LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{38}H_{48}N_6O_4$ 652,83; encontrado: 653,51 $(M+H)^+$. Deve ser reconhecido que múltiplos isômeros de metilação são possíveis nesta reação e nenhuma tentativa para designar estes foi feita.

Exemplo 151, Etapa b



151a, 2,2'-(4,4'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1-metil-1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de (2S,2'S)-*terc*-butila (100 mg, 0,153 mmol) tratado com 4 M de HCl/dioxano (20 mL). Após três horas em temperatura ambiente, ele foi concentrado sob pressão reduzida. O produto de reação bruto, 4,4'-bis(1-metil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)bifenila (~110 mg, sal de HCl) foi transferido para a próxima etapa sem outra purificação (pureza de ~ 85%) LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{28}H_{32}N_6$ 452,59; encontrado: 453,38 $(M+H)^+$. Múltiplos isômeros de imidazol estiveram presentes e levados a diante.

Exemplo 151

HATU (58,9 mg, 0,150 mmol) foi adicionado a uma mistura de 151b, 4,4'-bis(1-metil-2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)bifenila (45,0 mg, 0,075 mmol), $(i\text{-Pr})_2EtN$ (78 μL, 0,451 mmol) e *Cap*-1, ácido (*R*)-2-(dimetilamino)-2-fenilacético (0,026 mg 0,150 mmol) em DMF (1,0 mL). A

mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente até o acoplamento ser concluído como determinado por análise de LC/MS. Purificação foi realizada por HPLC preparativa de fase reversa (Waters-Sunfire 30 X 100 mm S5, detecção a 220 nm, taxa de fluxo de 30 mL/min, 0 a 90% de B durante 14 min; A = 90% de água, ACN a 10%, TFA a 0,1%, B = 10% de água, ACN a 90%, TFA a 0,1%) para fornecer dois isômeros de 151, (2R,2'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1-metil-1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(2-(dimetilamino)-2-feniletanona), sais de TFA.

Isômero 1: *(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis((1-metil-1H-imidazol-4,2-diil)(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)*

(8 mg, 8,6%) como uma cera incolor.

1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,84 - 2,25 (m, 8 H) 2,32 - 2,90 (m, 12 H) 3,67 - 3,92 (m, 8 H) 4,07 (s, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 5,51 (s, 2 H) 7,51 - 7,91 (m, 20 H)

HPLC Xterra 4,6 X 50 mm, 0 a 100% de B durante 10 minutos, tempo de retenção de um minuto, A = 90% de água, 10% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, B = 10% de água, 90% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, TR = 2,74 min, 98%.

LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{48}H_{54}N_8O_2$ 775,02; encontrado: 775,50 $(M+H)^+$.

Isômero 2: *(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis((1-metil-1H-imidazol-4,2-diil)(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)*

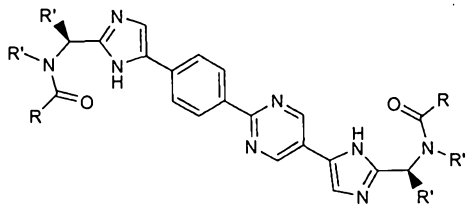
(10,2 mg, 11%) como uma cera incolor.

1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,83 - 2,26 (m, 8 H) 2,30 - 2,92 (m, 12 H) 3,68 - 3,94 (m, 8 H) 4,06 (s, 2 H) 5,25 (d, *J* = 2,14 Hz, 2 H) 5,50 (s, 2 H) 7,52 - 7,91 (m, 20 H).

HPLC Xterra 4,6 X 50 mm, 0 a 100% de B durante 10 minutos, tempo de retenção de um minuto, A = 90% de água, 10% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, B = 10% de água, 90% de metanol, ácido fosfórico a 0,2%, TR = 2,75 min, 90%.

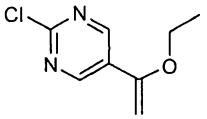
LCMS: Anal. Calcd. para: $C_{48}H_{54}N_8O_2$ 775,02; encontrado: 775,52 $(M+H)^+$.

Exemplo 152



Exemplo 152a-1 etapa a.

2-Cloro-5-(1-etoxivinil)pirimidina



A uma solução de 5-bromo-2-cloropirimidina (12,5 g, 64,62 mmols) em DMF seco (175 mL) sob N_2 foram adicionados tributil(1-etoxivinil)estanho (21,8 mL, 64,62 mmols) e diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II) (2,27 g, 3,23 mmols). A mistura foi aquecida a 100°C durante 3h antes de ser deixada agitar em temperatura ambiente durante 16 h. A mistura foi em seguida diluída com éter (200 mL) e tratada com solução de KF aquosa (55 g de fluoreto de potássio em 33 mL de água). A mistura de duas fases foi agitada vigorosamente durante 1 h em temperatura ambiente antes de ser filtrada através de terra diatomácea (Celite®). O filtrado foi lavado com solução de $NaHCO_3$ saturada e salmoura antes da secagem (Na_2SO_4). A fase aquosa original foi extraída com éter (2x) e a fase orgânica foi tratada como acima. Repetição sobre 13,5 g de 5-bromo-2-cloropirimidina e purificação combinada por cromatografia instantânea Biotage™ sobre sílica-gel (eluição gradiente sobre uma coluna de 65M utilizando 3% de acetato de etila em hexanos a 25% de acetato de etila em hexanos com 3,0 L) forneceram o composto do título como um sólido cristalino, branco (18,2 g, 73%).

1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 2H), 5,08 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,94 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

LCMS Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, TR = 2,53 min, 98,8% de índice de homogeneidade.

LCMS: Anal. Calcd. para $C_8H_{10}ClN_2O$ 185,05; encontrado: 185,04 $(M+H)^+$.

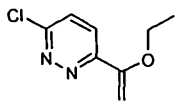
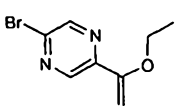
HRMS: Anal. Calcd. para $C_8H_{10}ClN_2O$ 185,0482; encontrado: 185,0490

$(M+H)^+$.

O mesmo método foi utilizado para a preparação de Exemplos 152a-2 & 152a-3:

Condições de LC: *Condição 1*: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

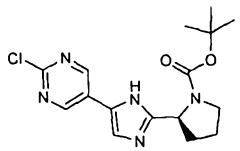
Condição 2: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

Exemplo 152a-2	 de dicloropiridazina	t_R = 2,24 min 96,4%, condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_8H_{10}ClN_2O$ 185,05; encontrado: 185,06 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_8H_{10}ClN_2O$ 185,0482; encontrado: 185,0476 $(M+H)^+$.
Exemplo 152a-3	 de dibromopirazina	t_R = 2,82 min (52,7%, inseparável com 2,5-dibrompirazina (t_R =1,99 min, 43,2%)); condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_8H_{10}BrN_2O$ 229,00; encontrado: 228,93 $(M+H)^+$.

Exemplo 152d-1 a 152d-6

Exemplo 152b-1, etapa b.

2-(5-(2-cloropirimidin-5-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila ou éster terc-butílico de ácido (S)-2-[5-(2-cloro-pirimidin-5-il)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidina-1-carboxílico



NBS (16,1 g, 90,7 mmols) foi adicionado em uma porção a uma solução agitada de 2-cloro-5-(1-etoxivinil)pirimidina (152a-1, 18,2 g, 98,6 mmols) em THF (267 mL) e H_2O (88 mL) a 0°C sob N_2. A mistura foi agitada durante 1 h a 0°C antes de ser diluída com mais H_2O e extraída com acetato de etila (2x). Os extratos combinados foram lavados com solução de $NaHCO_3$ saturada e salmoura antes da secagem (Na_2SO_4), filtração, e evaporação do solvente. LCMS Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, TR = 1,52 min (pico assimétrico). LCMS: Anal. Calcd. para $C_6H_{14}BrClN_2O$ 235,92; encontrado: 236,85 $(M+H)^+$.

Exemplo 152c-1, etapa c.

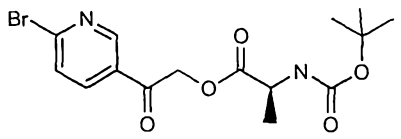
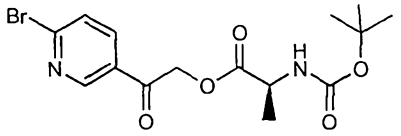
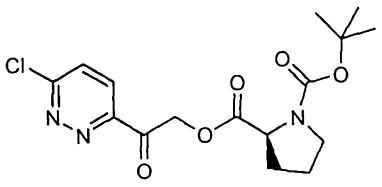
Metade do resíduo bruto (2-bromo-1-(2-cloropirimidin-5-il)etanona, ~14,5g) foi dissolvido em acetonitrila anidra (150 mL) e tratado diretamente com N-Boc-L-prolina (9,76 g, 45,35 mmols) e diisopropiletilamina (7,9 mL, 45,35 mmols). Após ser agitado durante 3h, o solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido em acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com 0,1N de ácido clorídrico, solução de $NaHCO_3$ saturada e salmoura antes da secagem (Na_2SO_4), filtração, e concentração. LCMS Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, TR = 2,66 min.

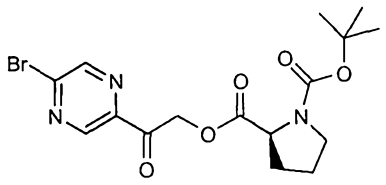
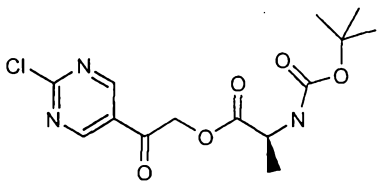
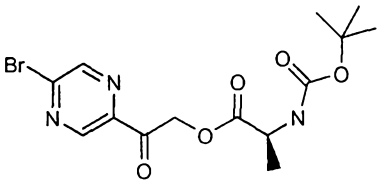
O mesmo método foi utilizado para preparar os Exemplos 152c até 152c-6.

Condições de LC: *Condição 1*: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a

100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

Condição 2: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

Exemplo 152c-2		t_R = 1,81 min (condição 2, ~95 %) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{15}H_{19}BrN_4O_2$ 386,05 encontrado: 387,07 $(M+H)^+$.
Exemplo 152c-3		t_R = 1,84 min (condição 2, 94%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{15}H_{19}BrN_2O_5$ 386,05; encontrado: 387,07 $(M+H)^+$.
Exemplo 152c-3a		t_R = 2,65 min; condição 1 LCMS: Anal. Calcd. para $C_{16}H_{20}ClN_3O_5$ 369,11 encontrado: 391,89 $(M+Na)^+$.

Exemplo 152c-4		t_R = 1,94 min, (condição 2) LCMS: Anal. Calcd. para $C_{16}H_{21}BrN_3O_5$ 414,07 encontrado: 414,11 $(M+H)^+$.
Exemplo 152c-5		t_R = 2,22 min; condição 1 LCMS: Anal. Calcd. para $C_{14}H_{18}ClN_3O_5$ 343,09 encontrado: não determinado.
Exemplo 152c-6		t_R = 2,41 min, condição 1 LCMS: Anal. Calcd. para $C_{14}H_{18}{}^{37}BrN_3O_5$ 389,04 encontrado: 412,03 $(M+Na)^+$.

Exemplo 152d-1, etapa d.

Este resíduo (2-(2-(2-cloropirimidin-5-il)-2-oxoetil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (S)-1-*terc*-butila) foi absorvido em xilenos (200 mL) e tratado para NH_4OAc (17,5 g, 0,23 mol). A mistura foi aquecida a 140°C durante 2 h em uma frasco de tampa de rosca, e parede espessa antes de ser resfriada para temperatura ambiente e filtrada por sucção. O filtrado foi em seguida concentrado, dividido em acetato de etila e solução de $NaHCO_3$ saturada e lavado com salmoura antes da secagem (Na_2SO_4), filtração, e concentração.

O precipitado original foi dividido em solução de $NaHCO_3$ aquosa e acetato de etila e sonicado durante 2 min antes de ser filtrado por sucção. O filtrado foi lavado com salmoura, secado sobre (Na_2SO_4), filtrado, e concentrado até a secura. Purificação dos resíduos combinados por cromatografia instantânea Biotage™ sobre sílica-gel (coluna de 65M, pré-equilíbrio com 2%B para 900 mL seguido por eluição gradiente com 2%B a 2%B para 450 ml seguido por 2%B a 40%B para 3000 mL onde B=metanol e A=diclorometano) forneceu o composto do título (7,0 g, 44% de produção, 2 etapas, fração pura) como uma espuma laranja amarelada. As frações mistas foram submetidas a uma segunda cromatografia Biotage™ sobre sílica-gel (coluna de 40M, pré-equilíbrio com 1%B para 600 mL seguido por eluição gradiente com 1%B a 1%B para 150 ml seguido por 1%B a 10%B para 1500 mL onde B=MeOH e A=CH_2Cl_2) fornecendo o composto do título adicional (2,8 g, 18%) como uma espuma laranja amarronzada. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24-12,16 (m, 1H), 9,05 (s, 2H), 7,84-7,73 (m, 1H), 4,90-4,73 (m, 1H), 3,59-3,46 (m, 1H), 3,41-3,31 (m, 1H), 2,32-2,12 (m, 1H), 2,03-1,77 (m, 3H), 1,39 e 1,15 (2s, 9H).

LCMS Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, TR = 1,92 min, 94,7% de índice de homogeneidade.

LRMS: Anal. Calcd. para $C_{16}H_{21}ClN_5O_2$ 350,14; encontrado: 350,23 $(M+H)^+$.

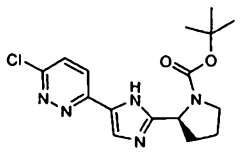
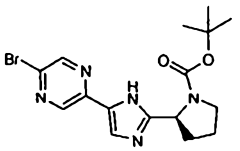
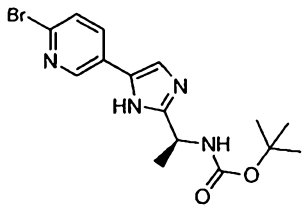
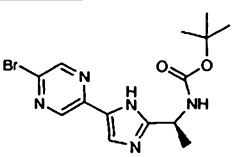
HRMS: Anal. Calcd. para $C_{16}H_{21}ClN_5O_2$ 350,1384; encontrado: 350,1398 $(M+H)^+$.

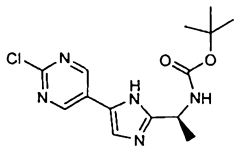
O mesmo método foi utilizado para preparar os Exemplos 152d-2 até 152d-6.

Condições de LC: *Condição 1*: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

Condição 2: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol,

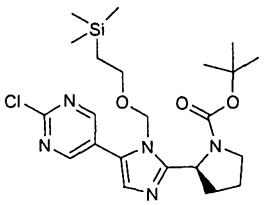
TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

Exemplo 152d-2	 de 152c-3a	t_R = 1,92 min (86,5%); condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{16}H_{21}ClN_5O_2$ 350,14; encontrado: 350,23 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{16}H_{21}ClN_5O_2$ 350,1384; encontrado: 350,1393 $(M+H)^+$.
Exemplo 152d-3	 de 152c-4	t_R = 1,90min (>95%); condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{16}H_{21}BrN_5O_2$ 394,09; encontrado: 393,82 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{16}H_{21}BrN_5O_2$ 394,0879; encontrado: 394,0884 $(M+H)^+$.
Exemplo 152d-4	 de 152c-3	t_R = 1,45 min (condição 2, 100%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{15}H_{19}BrN_4O_2$ 366,07 encontrado: 367,07 $(M+H)^+$.
Exemplo 152d-5		t_R = 1,88 min (>95%); condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para

	de 152c-6	$C_{14}H_{18}BrN_5O_2$ 367,06; encontrado: 368,10 $(M+H)^+$.
Exemplo 152d-6	 de 152c-5	t_R = 1,66 min (85%); condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{14}H_{18}ClN_5O_2$ 323,11; encontrado: 324,15 $(M+H)^+$.

Exemplo 152e-1, etapa e.

Exemplo 152e-1: 2-(5-(2-cloropirimidin-5-il)-1-((2-(trimetil-silil)etóxi)metil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila



Hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral , 0,23 g, 5,72 mmols) foi adicionado em uma porção a uma solução agitada de 2-(5-(2-cloropirimidin-5-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butila (152d-1, 2,0 g, 5,72 mmols) em DMF seco (45 mL) em temperatura ambiente sob N_2. A mistura foi agitada durante 5 min. antes de cloreto de SEM (1,01 mL, 5,72 mmols) ser adicionado em incrementos de aprox. 0,1 mL. A mistura foi agitada durante 3h antes de ser saciada com solução de NH_4Cl saturada e diluída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução de $NaHCO_3$ saturada e salmoura, secada sobre (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada. A fase aquosa original foi extraída mais duas vezes e o resíduo combinado foi purificado por cromatografia instantânea Biotage™ (coluna de 40M, 50 mL/min, pré-equilíbrio com 5%B para 750 mL, seguido por eluição gradiente de etapa com 5%B a 5%B para 150 mL, 5%B a 75%B para 1500 mL, em seguida 75%B a 100%B para 750 mL onde o solvente B é acetato de etila e o solvente A é hexanos). Concentração do eluente forneceu o composto do título como uma espuma amarelo-pálida (2,35 g, 85%).

1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 2H), 7,98-7,95 (m, 1H), 5,70-5,31 (3m, 2H), 5,02-4,91 (m, 1H), 3,59-3,49 (m, 3H), 3,45-3,35 (m, 1H), 2,30-2,08 (m, 2H), 1,99-1,83 (m, 2H), 1,36 e 1,12 (2s, 9H), 0,93-0,82 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

LCMS Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 2 minutos de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, TR = 2,38 min, 95% de índice de homogeneidade.

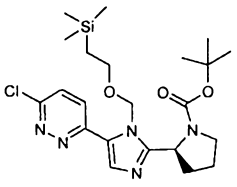
LRMS: Anal. Calcd. para $C_{22}H_{35}ClN_5O_3S_i$ 480,22; encontrado: 480,23 $(M+H)^+$.

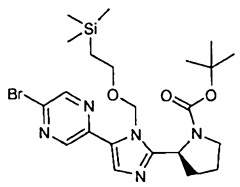
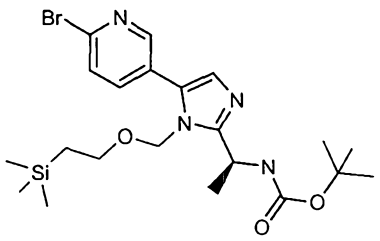
HRMS: Anal. Calcd. para $C_{22}H_{35}ClN_5O_3S_i$ 480,2198; encontrado: 480,2194 $(M+H)^+$.

O mesmo método foi utilizado para preparar 152e-2 até 152e-4

Condições de LC: *Condição 1*: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

Condição 2: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

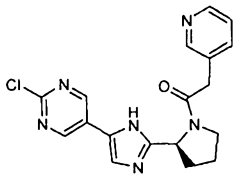
Exemplo 152e-2	 de 152d-2	t_R = 2,34 min (85,7%); condição 1 LCMS: Anal. Calcd. para $C_{22}H_{35}ClN_5O_3Si$ 480,22; encontrado: 480,22 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{22}H_{35}ClN_5O_3Si$ 480,2198 encontrado:

		480,2198 $(M+H)^+$.
Exemplo 152e-3	 de 152d-3	t_R = 3,18 min (>95%); condição 1 LCMS: Anal. Calcd. para $C_{22}H_{35}{}^{37}BrN_5O_3Si$ 526,17; encontrado: 525,99 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{22}H_{35}{}^{37}BrN_5O_3Si$ 526,1692; encontrado: 526,1674 $(M+H)^+$.
Exemplo 152e-4	 de 152d-4	t_R = 2,14 min (condição 2, 96%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{21}H_{33}BrN_4O_3Si$ 496,15 encontrado: 497,13 $(M+H)^+$.

Exemplos 152f-1 a 152f-2

Exemplo 152f-1

(S)-1-(2-(5-(2-cloropirimidin-5-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-(piridin-3-il)etanona



HCl a 4 *N* resfriado (0°C) em dioxanos (5 mL) foi adicionado por meio de seringa a 2-(5-(2-cloropirimidin-5-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butila (152d-1, 0,50 g, 1,43 mmol) em um frasco em forma de pêra de 100 mL seguido por MeOH (1,0 mL). A suspensão foi agi-

tada em temperatura ambiente durante 4h antes de ser concentrada até a secura e colocada sob vácuo elevado durante 1h. Foi isolado o intermediário tricloridrato de (S)-2-cloro-5-(2-(pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)pirimidina como um sólido amarelo-pálido (com uma tinta laranja) que foi utilizado sem outra purificação.

HATU (0,60 g, 1,57 mmol) foi adicionado em uma porção a uma solução agitada do intermediário tricloridrato de (S)-2-cloro-5-(2-(pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)pirimidina (0,46 g, 1,43 mmol, quantidade teórica), ácido 2-(piridin-3-il)acético (0,25 g, 1,43 mmol) e DIEA (1,0 mL, 5,72 mmols) em DMF anidro (10 mL) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2h antes do DMF ser removido em vácuo. O resíduo foi absorvido em CH_2Cl_2 e submetido a cromatografia instantânea Biotage™ sobre sílica-gel (coluna de 40M, pré-equilíbrio com 0%B para 600 mL seguido por eluição gradiente de etapa com 0%B a 0%B para 150 mL seguido por 0%B a 15%B para 1500 mL seguido por 15%B a 25% B para 999 mL onde B= MeOH e A= CH_2Cl_2). Foi isolado o composto do título (0,131 g, 25%, 2 etapas) como um sólido amarelo.

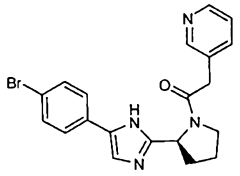
1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10-9,08 (2s, 2H), 8,72-8,55 (séries de m, 2H), 8,21-8,20 e 8,11-8,10 (2m, 1H), 8,00 e 7,93 (2s, 1H), 7,84-7,77 (séries de m, 1H), 5,43-5,41 e 5,17-5,15 (2m, 1H), 4,02-3,94 (3m, 2H), 3,90-3,58 (3m, 2H), 2,37-2,26 (m, 1H), 2,16-1,85 (2m, 3H).

LCRMS Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, TR = 0,92 min, 95,1 % de índice de homogeneidade.

LRMS: Anal. Calcd. para $C_{18}H_{18}ClN_6O$ 369,12; encontrado: 369,11 $(M+H)^+$.

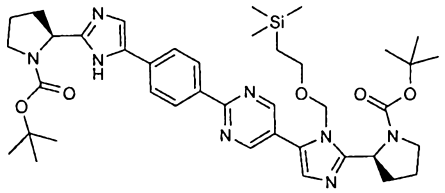
HRMS: Anal. Calcd. para $C_{18}H_{18}ClN_6O$ 369,1231; encontrado: 369,1246 $(M+H)^+$.

Exemplo 152f-2: Condições de LCMS: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

Exemplo 152f-2	 preparado de 1b com o mesmo procedimento que descreve a preparação de 152f-1 de 152d-1	t_R = 1,56min (>95%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{20}H_{20}BrN_4O$ 413,08; encontrado: 412,99 $(M+H)^+$.

Exemplos 152 g-1 a 152 g-16

Exemplo 152 g-1 de 1c e 152e-1. Éster terc-butílico de ácido (S)-2-[5-(2-{4-[2-((S)-1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-pirimidin-5-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidina-1-carboxílico



Pd $(Ph_3)_4$ (0,12 g, 0,103 mmol) foi adicionado em uma porção a uma suspensão agitada de 2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butila (1c, 1,00 g, 2,27 mmols), 2-(5-(2-cloropirimidin-5-il)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butila (152c-1, 0,99 g, 2,06 mmols) e $NaHCO_3$ (0,87 g, 10,3 mmols) em uma solução de DME (20 mL) e H_2O (6 mL) em temperatura ambiente sob N_2. O vaso foi vedado e a mistura foi colocada em um banho de óleo preaquecido (80°C) e agitada a 80°C durante 16h antes do catalisador adicional (0,12 g) ser adicionado. Após aquecer a mistura durante um adicional de 12h a 80°C, a mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila e lavada com solução de $NaHCO_3$ saturada e salmoura antes da secagem sobre sulfato de sódio anidroso e concentração do solvente. Purificação do resíduo por cromatografia instantânea Biotage™ sobre sílica-gel utilizando uma coluna de 40M (pré-equilibrada com 40% B seguido por eluição gradiente de etapa com 40%B a 40%B para 150 mL, 40%B a 100%B para 1500 mL, 100%B a 100%B para 1000 mL onde B=acetato de etila e A=hexanos) forneceu o

composto do título como uma espuma amarela (1,533 g, 98%). Uma pequena quantidade da espuma amarela foi também purificada para propósitos de caracterização por pHPLC (Fenomenex GEMINI, 30 × 100 mm, S10, 10 a 100% de B durante 13 minutos, 3 minutos de tempo de retenção, 40 mL/min, A = 95% de água, 5% de acetonitrila, 10 mm NH_4OAc, B = 10% de água, 90% de acetonitrila, 10 mm de NH_4OAc) para produzir 95% do composto do título puro como um sólido branco.

1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,30-11,88 (3m, 1H), 9,17-9,16 (m, 2H), 8,43-8,31 (m, 2H), 7,99-7,35 (séries de m, 4H), 5,72-5,30 (3m, 2H), 5,03-4,76 (2m, 2H), 3,64-3,50 (m, 4H), 3,48-3,31 (m, 2H), 2,36-2,07 (m, 2H), 2,05-1,80 (m, 4H), 1,46-1,08 (2m, 18H), 0,95-0,84 (m, 2H), -0,01 (s, 9H).

HPLC Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, TR = 2,91 min, 95% de índice de homogeneidade.

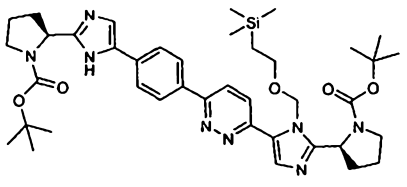
LRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{57}N_8O_5Si$ 757,42; encontrado: 757,42 $(M+H)^+$.

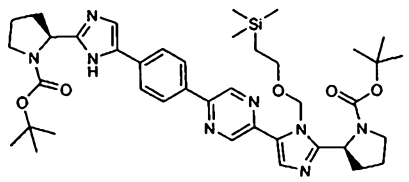
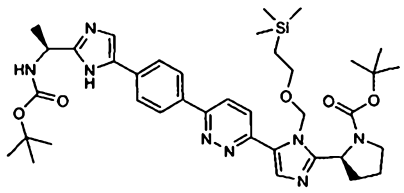
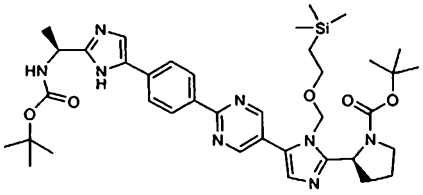
HRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{57}N_8O_5Si$ 757,4221; encontrado: 757,4191 $(M+H)^+$.

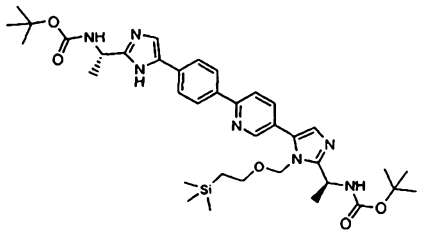
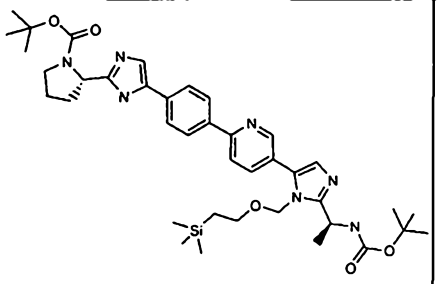
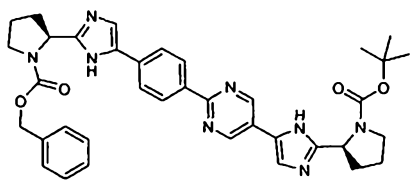
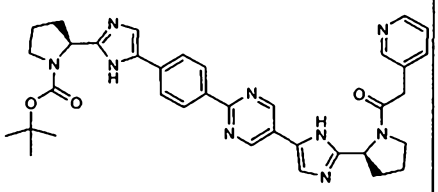
O mesmo procedimento foi utilizado para preparar os Exemplos 152 g-2 até 152 g-17:

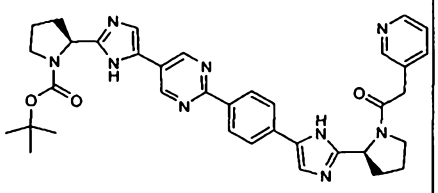
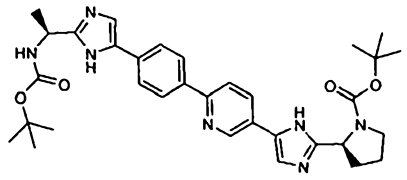
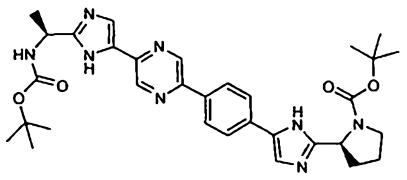
Condições de LC: *Condição 1*: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

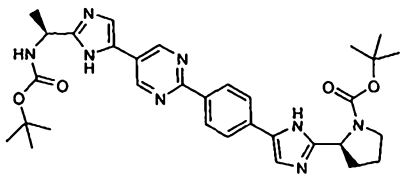
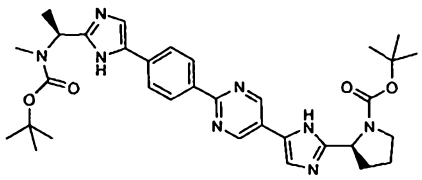
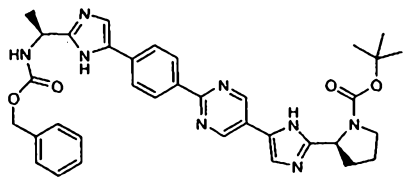
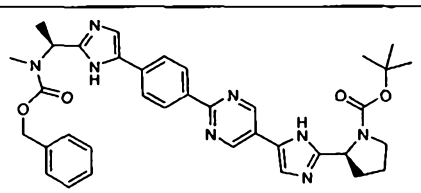
Condição 2: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

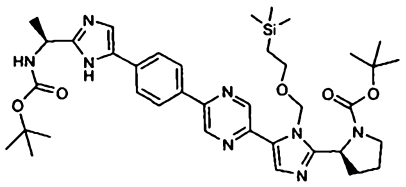
Exemplo 152 g-2		t_R = 2,81 min (79%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para

	Preparado de 1c e 152e-2	$C_{40}H_{57}N_8O_5Si$ 757,42; encontrado: 758,05 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{57}N_8O_5Si$ 757,4221; encontrado: 757,4196 $(M+H)^+$.
Exemplo 152 g-3	 Preparado de 1c e 152e-3	t_R = 2,89 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{57}N_8O_5Si$ 757,42; encontrado: 757,35 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{57}N_8O_5Si$ 757,4221; encontrado: 757,4191 $(M+H)^+$.
Exemplo 152 g-4	 Preparado de 1-6c e 152e-2	t_R = 2,87 min (97%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{55}N_8O_5S_i$ 731,41; encontrado: 731,26 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{55}N_8O_5S_i$ 731,4065; encontrado: 731,4070 $(M+H)^+$.
Exemplo 152 g-5	 Preparado de 1-6c e 152e-1	t_R = 2,94 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{55}N_8O_5Si$ 731,41; encontrado: 731,26 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{55}N_8O_5Si$ 731,4065; en-

		contrado: 731,4046 $(M+H)^+$.
Exemplo 152 g-6	 Preparado de 1-6c e 152e-4	t_R = 1,99 min (condição 2, 96%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{37}H_{53}N_7O_2Si$ 703,39; encontrado: 704,34 $(M+H)^+$.
Exemplo 152 g-7	 Preparado de 1c e 152e-4	t_R = 1,99 min (condição 2, 96%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{55}N_7O_5Si$ 729,40 encontrado: 730,42 $(M+H)^+$.
Exemplo 152 g-8	 Preparado de 1-5c e 152d-1	t_R = 2,15 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{37}H_{41}N_8O_4$ 661,33; encontrado: 661,39 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{37}H_{41}N_8O_4$ 661,3251; encontrado: 661,3268 $(M+H)^+$.
Exemplo 152 g-9	 Preparado de 1c e 152f-1	t_R = 1,71 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{40}N_9O_3$ 646,76; encontrado: 646,47 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{40}N_9O_3$ não realizado encontrado: não realizado

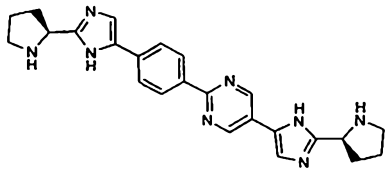
		$(M+H)^+$.
Exemplo 152 g-10	 Preparado de 152d-1 e 1-10c	t_R = 1,71 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{40}N_9O_3$ 646,33; encontrado: 646,37 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{40}N_9O_3$ 646,3254; encontrado: 646,3240 $(M+H)^+$.
Exemplo 152 g-11	 Preparado de 1-6c e 152e-4	t_R = 2,12 min (>93,9%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{33}H_{42}N_7O_4$ 600,33; encontrado: 600,11 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{33}H_{42}N_7O_4$ 600,3298; encontrado: 600,3312 $(M+H)^+$.
Exemplo 152 g-12	 Preparado de 1c e 152d-5	t_R = 2,13 min (97,3%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{32}H_{41}N_8O_4$ 601,33; encontrado: 601,36 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{32}H_{41}N_8O_4$ 601,3251; encontrado: 601,3253 $(M+H)^+$.

Exemplo 152 g-13	 Preparado de 1c e 152d-6	t_R = 2,11 min (98,5%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{32}H_{41}N_8O_4$ 601,33; encontrado: 601,36 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{32}H_{41}N_8O_4$ 601,3251; encontrado: 601,3253 $(M+H)^+$.
Exemplo 152 g-14	 Preparado de 1-8c e 152d-1	t_R = 2,18 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{33}H_{43}N_8O_4$ 615,34; encontrado: 615,38 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{33}H_{43}N_8O_4$ 615,3407; encontrado: 615,3433 $(M+H)^+$.
Exemplo 152 g-15	 Preparado de 1c e 152d-1	t_R = 2,20 min (97,7%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{35}H_{39}N_8O_4$ 635,31; encontrado: 635,36 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{35}H_{39}N_8O_4$ 635,3094; encontrado: 635,3119 $(M+H)^+$.
Exemplo 152 g-16		t_R = 2,26 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd

	Preparado de 1-9c e 152d-1	$C_{36}H_{41}N_8O_4$ 649,33; encontrado: 649,39 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{41}N_8O_4$ 649,3251; encontrado: 649,3276 $(M+H)^+$.
Exemplo 152 g-17	 Preparado de 1-6c e 152e-3	t_R = 2,98 min (98,5%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{54}N_8O_5Si$ 730,39; encontrado: 731,40 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{54}N_8O_5Si$ 731,4065; encontrado: 731,4045 $(M+H)^+$.

Exemplo 152h-1-152h-7

Exemplo 152h-1 de 152 g-1. 5-((S)-2-Pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-2-[4-((S)-2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidina



TFA (8 mL) foi adicionado em uma porção a uma solução agitada de éster *terc*-butílico de ácido (S)-2-[5-(2-{4-[2-((S)-1-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3*H*-imidazol-4-il]-fenil}-pirimidin-5-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol-2-il]-pirrolidina-1-carboxílico (1,50 g, 1,98 mmol) em CH_2Cl_2 seco (30 mL) em temperatura ambiente. O frasco foi vedado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16h antes do(s) solvente(s) serem removidos em vácuo. O resíduo foi absorvido em metanol, filtrado através de um filtro de seringa de PVDF (13mm x 0,45μm), distribuído a 8 frasconetes de pHPLC e cromatografado por HPLC (eluição gradiente de

10%B a 100%B durante 13 min em uma coluna Fenomenex C18, 30 x 100 mm, 10μm, onde A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%). Após concentração dos tubos de teste selecionados por evaporação a vácuo em velocidade, o produto foi dissolvido em metanol e neutralizado passando-se a solução através de um cartucho de permuta de ânion UCT CHQAX 110M75. Foi isolado o composto do título como um sólido de cor amarelo-mostarda (306,7 mg, 36% de produção) sobre concentração do eluente.

1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) μ 12,50-11,80 (br m, 2H), 9,18 (s, 2H), 8,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,34-4,24 (m, 2H), 3,09-2,89 (m, 4H), 2,18-2,07 (m, 2H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,88-1,72 (m, 4H).

LCMS Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, TR = 1,33 min, >95% de índice de homogeneidade.

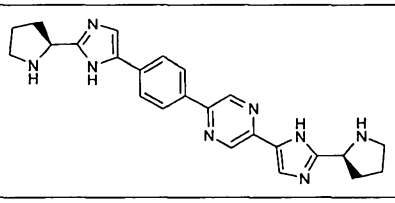
LRMS: Anal. Calcd. para $C_{24}H_{27}N_8$ 427,24; encontrado: 427,01 $(M+H)^+$.

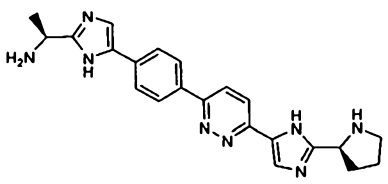
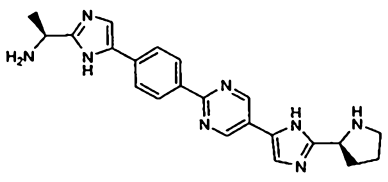
HRMS: Anal. Calcd. para $C_{24}H_{27}N_8$ 427,2359; encontrado: 427,2363 $(M+H)^+$.

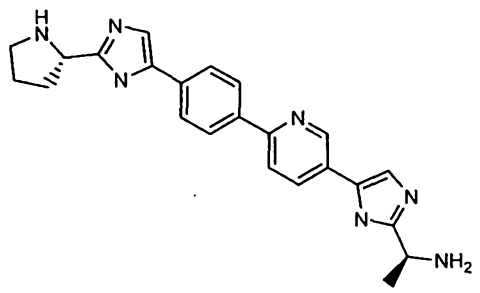
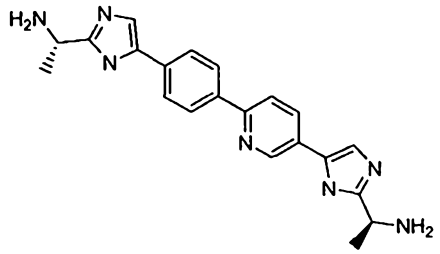
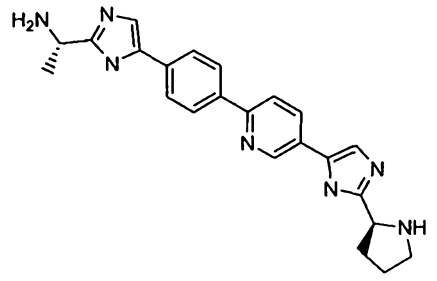
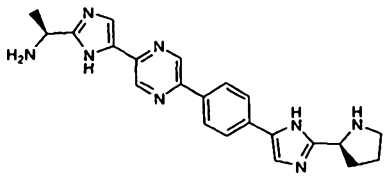
As mesmas condições foram utilizadas para preparar os Exemplos 152h-2 até 152h-14.

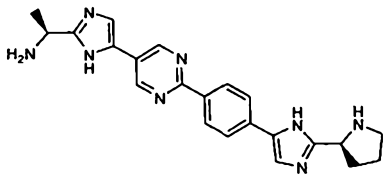
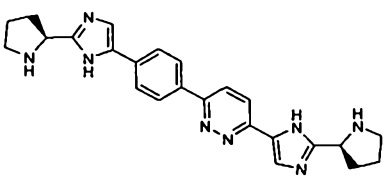
Condições de LC: *Condição 1*: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 μL de volume de injeção.

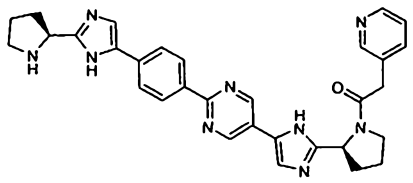
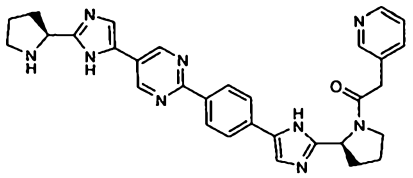
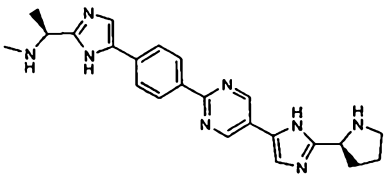
Condição 2: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 μL de volume de injeção.

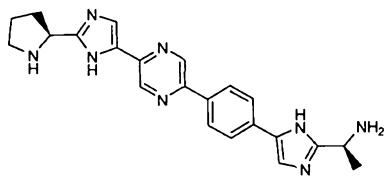
Exemplo 152h-2		t_R = 1,36 min (98%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd.

	Preparado de 152 g-3	para $C_{24}H_{27}N_8$ 427,24; encontrado: 427,48 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{24}H_{27}N_8$ 427,2359; encontrado: 427,2339 $(M+H)^+$.
Exemplo 152h-3	 Preparado de 152 g-4	t_R = 1,17 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{22}H_{25}N_8$ 401,22; encontrado: 401,16 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{22}H_{25}N_8$ 401,2202; encontrado: 401,2193 $(M+H)^+$.
Exemplo 152h-4	 Preparado de 152 g-5	t_R = 1,28 min (89,3%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{22}H_{25}N_8$ 401,22; encontrado: 401,16 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{22}H_{25}N_8$ 401,2202; encontrado: 401,2201

		$(M+H)^+$.
Exemplo 152h-5	 Preparado de 152 g-7	t_R = 0,93 min; Condição 2 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{23}H_{25}N_7$ 399; encontrado: 400 $(M+H)^+$.
Exemplo 152h-6	 Preparado de 152 g-6	t_R = 0,81 min; Condição 2 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{21}H_{23}N_7$ 373; encontrado: 374 $(M+H)^+$.
Exemplo 152h-7	 Preparado de 152 g-11	t_R = 1,14 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{23}H_{26}N_7$ 400,23; encontrado: 400,14 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{23}H_{26}N_7$ 400,2250; encontrado: 400,2234 $(M+H)^+$.
Exemplo 152h-8	 Preparado de 152 g-12	t_R = 1,29 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{22}H_{25}N_8$

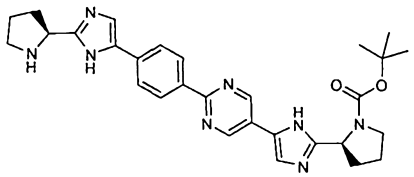
		401,22; encontrado: 401,21 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{22}H_{25}N_8$ 401,2202; encontrado: 401,2204 $(M+H)^+$.
Exemplo 152h-9	 Preparado de 152 g-13	t_R = 1,29 min (97,6%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{22}H_{25}N_8$ 401,22; encontrado: 401,21 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{22}H_{25}N_8$ 401,2202; encontrado: 401,2220 $(M+H)^+$.
Exemplo 152h-10	 Preparado de 152 g-2	t_R = 1,26 min (86,4%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{24}H_{27}N_8$ 427,24; encontrado: 427,48 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{24}H_{27}N_8$ 427,2359; encontrado: 427,2339 $(M+H)^+$.

Exemplo 152h-11	 Preparado de 152 g-9	t_R = 1,26 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{31}H_{32}N_9O$ 546,27; encontrado: 546,28 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{31}H_{32}N_9O$ 546,2730 encontrado: 546,2739 $(M+H)^+$.
Exemplo 152h-12	 Preparado de 152 g-10	t_R = 1,39 min (95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{31}H_{32}N_9O$ 546,27; encontrado: 546,32 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{31}H_{32}N_9O$ 546,2730; encontrado: 546,2719 $(M+H)^+$.
Exemplo 152h-13	 Preparado de 152 g-14	t_R = 1,42 min; Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{23}H_{26}N_8$ 414,24; encontrado: 415,27 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd.

		para $C_{23}H_{26}N_8$ 415,2359; encontrado: 415,2371 $(M+H)^+$.
Exemplo 152h-14	 Preparado de 152 g-17	t_R = 1,30 min; Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{22}H_{24}N_8$ 400,21; encontrado: 401,24 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{22}H_{24}N_8$ 401,2202; encontrado: 401,2198 $(M+H)^+$.

Exemplo 152i-1 a 152i-3

Exemplo 152i-1 de 152 g-8. Éster terc-butílico de ácido (S)-2-(5-{2-[4-((S)-2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-fenil]-pirimidin-5-il}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidina-1-carboxílico



Uma solução de éster *terc*-butílico de ácido (S)-2-[5-(2-{4-[2-((S)-1-benziloxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3*H*-imidazol-4-il]-fenil}-pirimidin-5-il)-1*H*-imidazol-2-il]-pirrolidina-1-carboxílico (317,1 mg, 0,48 mmol) em MeOH (1 mL) foi adicionada a uma suspensão agitada de paládio a 10% sobre carbono(60 mg) e K_2CO_3 (70 mg) em uma solução de MeOH (5 mL) e H_2O (0,1 mL) em temperatura ambiente sob N_2. O frasco foi carregado e evacuado

três vezes com H_2 e agitado durante 3h em pressão de atmosfera. Catalisador adicional (20 mg) foi em seguida adicionado e a mistura reacional foi agitada também durante 3h antes de ser filtrada por sucção através de terra diatomácea (Celite®) e concentrada. O resíduo foi diluído com MeOH, filtrado através de um filtro de seringa PVDF (13mm x 0,45μm), distribuído em 4 frasconetes de pHPLC e cromatografado (eluição gradiente de 20%B a 100%B durante 10 min em uma coluna Fenomenex-Gemini C18 (30 x 100 mm, 10μm) onde A = 95% de água, 5% de acetonitrila, 10 mm de NH_4OAc, B = 10% de água, 90% de acetonitrila, 10 mm de NH_4OAc). Após concentração dos tubos de teste selecionados por evaporação a vácuo em velocidade, foi isolado o composto do título como um sólido amarelo (142,5 mg, 56% de produção).

1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35-12,09 (br m, 1H), 9,17 (s, 2H), 8,35 (d, *J* = 8,3Hz, 2H), 7,87 (d, *J* = 8,3Hz, 2H), 7,80-7,72 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,92-4,77 (m, 1H), 4,21-4,13 (m, 1H), 3,61-3,05 (2m, 4H), 3,02-2,80 (2m, 2H), 2,37-1,67 (séries de m, 6H), 1,41 e 1,17 (2s, 9H).

LCMS Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, TR = 1,77 min, >95 % de índice de homogeneidade.

LRMS: Anal. Calcd. para $C_{29}H_{35}N_8O_2$ 527,29; encontrado: 527,34 $(M+H)^+$.

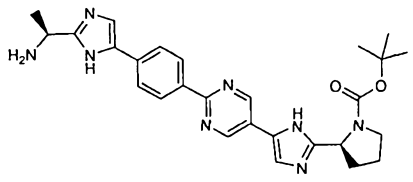
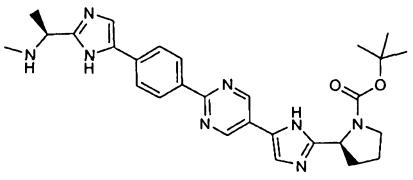
HRMS: Anal. Calcd. para $C_{29}H_{35}N_8O_2$ 527,2883; encontrado: 527,2874 $(M+H)^+$.

O mesmo procedimento foi utilizado para preparar os Exemplos 152i-2 até 152i-3.

Condições de LC: *Condição 1*: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 μL de volume de injeção.

Condição 2: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 μL

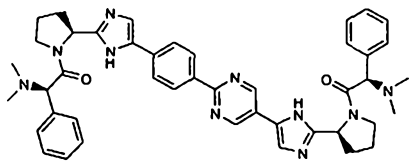
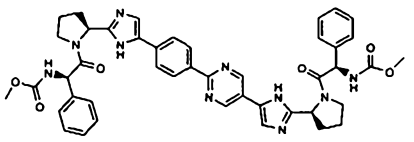
de volume de injeção.

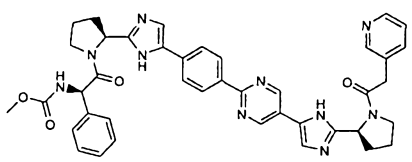
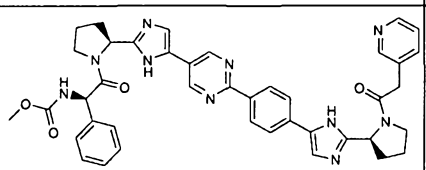
Exemplo 152i-2	 Preparado de 152 g-15	t_R = 1,70 min (95,7%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{27}H_{33}N_8O_2$ 501,27; encontrado: 501,35 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{27}H_{33}N_8O_2$ 501,2726 encontrado: 501,2709 $(M+H)^+$.
Exemplo 152i-3	 Preparado de 152 g-16	t_R = 1,77 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{28}H_{35}N_8O_2$ 515,29; encontrado: 515,37 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{28}H_{35}N_8O_2$ 515,2883 encontrado: 515,2869 $(M+H)^+$.

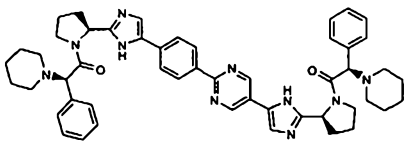
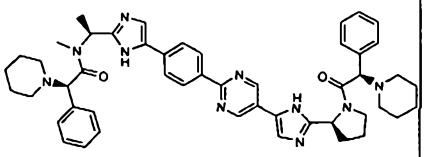
Exemplos 152j-1 a 152j-28

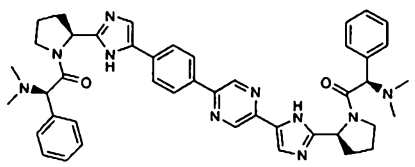
Exemplos 152j foram isolados como sais de TFA ou AcOH preparados utilizando o procedimento para converter o Exemplo 148e em 148. Condições de LC: *Condição 1*: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

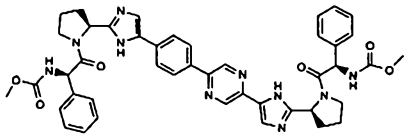
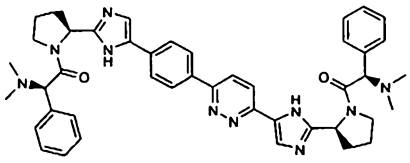
Condição 2: Fenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

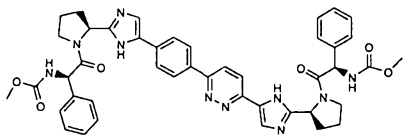
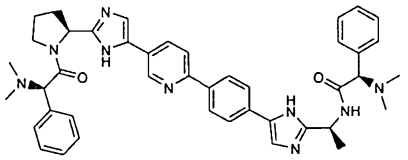
Exemplo	*Nome do Composto*	*Estrutura*	*Dados*
Exemplo 152j-1	(1R)-2-((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina	 Preparado de 152h-1 e *Cap*-1.	t_R = 1,61 min; (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{49}N_{10}O_2$ 749,40 encontrado: 749,32 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{49}N_{10}O_2$ 749,4040 encontrado: 749,4042 $(M+H)^+$
Exemplo 152j-2	((1R)-2-((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-	 Preparado de 152h-1 e *Cap*-4	t_R = 1,99 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{45}N_{10}O_6$ 809,35 encontrado: 809,17

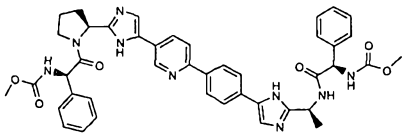
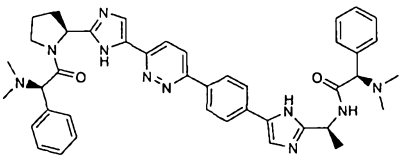
	il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-fenile-til)carbamato de metila		$(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{45}N_{10}O_6$ 809,3524 encontrado: 809,3505 $(M+H)^+$
Exemplo 152j-3	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-(3-piridinilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila	 Preparado de 152h-11 e *Cap*-4	t_R = 1,65 min (92,3%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{41}N_{10}O_2$ 737,33 encontrado: 737,49 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{41}N_{10}O_4$ 737,3312 encontrado: 737,3342 $(M+H)^+$
Exemplo 152j-4	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-(3-piridinilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-	 Preparado de 152h-12 e *Cap*-4	t_R = 1,64 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{41}N_{10}O_4$

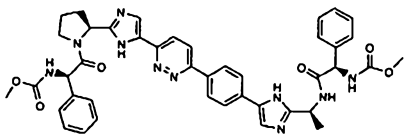
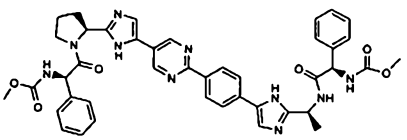
	il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		737,33 encontrado: 737,75 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{41}N_{10}O_4$ 737,3312 encontrado: 737,3284 $(M+H)^+$
Exemplo 152j-5	5-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)fenil)pirimidina	 Preparado de 152h-1 e *Cap*-14	t_R = 1,70 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{57}N_{10}O_2$ 829,47 encontrado: 829,39 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{57}N_{10}O_2$ 829,4666 encontrado: 829,4658 $(M+H)^+$
Exemplo 152j-6	(2R)-N-metil-2-fenil-N-((1S)-1-(4-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-		t_R = 1,66 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal.

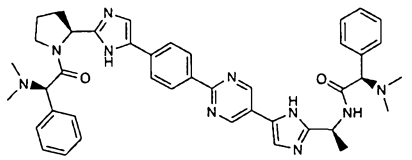
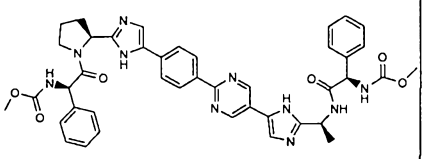
	piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-2-(1-piperidinil)acetamida	Preparado de 152h-13 e *Cap*-14	Calcd. para $C_{49}H_{57}N_{10}O_2$ 817,47 encontrado: 817,44 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{49}H_{57}N_{10}O_2$ 817,4666 encontrado: 817,4673 $(M+H)^+$
Exemplo 152j-7	(1R)-2-((2S)-2-(5-(5-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-pirazinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina	 Preparado de 152h-2 e *Cap*-1	t_R = 1,60 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{49}N_{10}O_2$ 749,40 encontrado: 749,31 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{49}N_{10}O_2$ 749,4040 encontrado: 749,4031 $(M+H)^+$

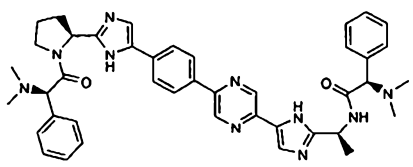
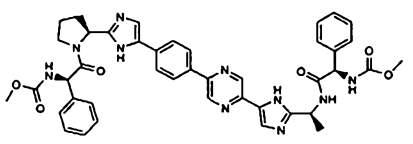
Exemplo 152j-8	((1R)-2-((2S)-2-(5-(5-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-pirazinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 Preparado de 152h-2 e *Cap*-4	t_R = 2,01 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{45}N_{10}O_6$ 809,35 encontrado: 809,24 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{45}N_{10}O_6$ 809,3523 encontrado: 809,3493 $(M+H)^+$
Exemplo 152j-9	(1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridazinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina	 Preparado de 152h-10 e *Cap*-1	t_R = 1,76 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{49}N_{10}O_2$ 749,40 encontrado: não observado $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{49}N_{10}O_2$ 749,4040 encontrado: 749,4056

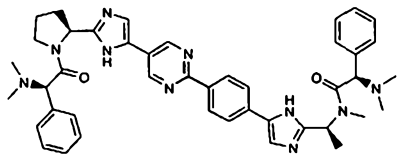
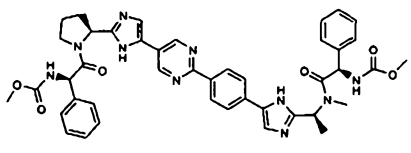
			$(M+H)^+$
Exemplo 152j-10	((1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridazinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 Preparado de 152h-10 e *Cap*-4	t_R = 2,17 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{45}N_{10}O_6$ 809,35 encontrado: 809,59 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{45}N_{10}O_6$ 809,3524 encontrado: 809,3499 $(M+H)^+$
Exemplo 152j-11	(2R)-2-(dimetilamino)-N-((1S)-1-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-2-fenilacetamida	 Preparado de 152h-7 e *Cap*-1	t_R = 1,56 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{48}N_9O_2$ 722,39 encontrado: 722,89 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{48}N_9O_2$ 722,3931 en-

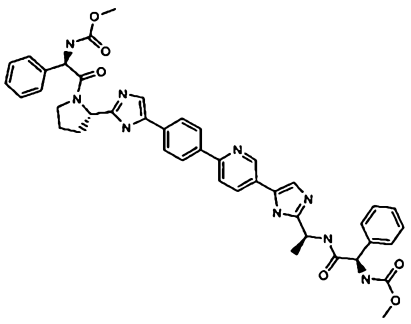
			contrado: 722,3930 $(M+H)^+$
Exemplo 152j-12	((1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((1S)-1-(((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)amino)etil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 Preparado de 152h-7 e *Cap*-4	t_R = 1,95 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{44}N_9O_6$ 782,34 encontrado: 782,93 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{44}N_9O_6$ 782,3415 encontrado: 782,3398 $(M+H)^+$
Exemplo 152j-13	(2R)-2-(dimetilamino)-N-((1S)-1-(5-(4-(6-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3-piridazinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-2-	 Preparado de 152h-3 e *Cap*-1	t_R = 1,55 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{47}N_{10}O_2$ 723,39 encontrado: 723,88 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para

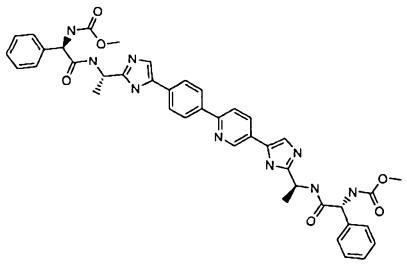
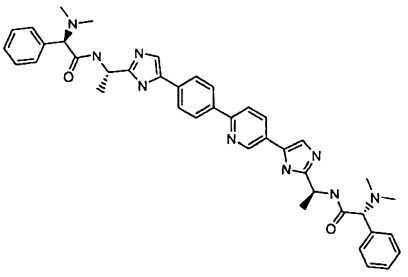
	fenilacetamida		$C_{42}H_{47}N_{10}O_2$ 723,3883 encontrado: 723,3903 $(M+H)^+$
Exemplo 152j-14	((1R)-2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((1S)-1-(((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)amino)etil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridazinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 Preparado de 152h-3 e *Cap*-4	t_R = 1,95 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{43}N_{10}O_6$ 783,34 encontrado: 783,95 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{43}N_{10}O_6$ 783,3367 encontrado: 783,3337 $(M+H)^+$
Exemplo 152j-15	((1R)-2-((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((1S)-1-(((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)amino)etil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-	 Preparado de 152h-4 e *Cap*-4	t_R = 1,97 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{43}N_{10}O_6$ 783,34 encontrado: 783,97 $(M+H)^+$

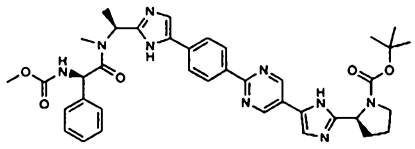
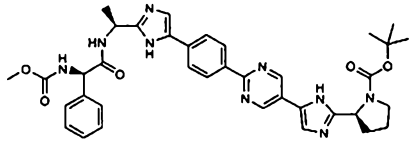
	pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-fenile-til)carbamato de metila		HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{43}N_{10}O_6$ 783,3367 encontrado: 783,3357 $(M+H)^+$
Exemplo 152j-16	(2R)-2-(dimetilamino)-N-((1S)-1-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)etil)-2-fenilacetamida	 Preparado de 152h-9 e *Cap*-1	t_R = 1,61 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{47}N_{10}O_2$ 723,39 encontrado: 723,52 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{47}N_{10}O_2$ 723,3883 encontrado: 723,3893 $(M+H)^+$
Exemplo 152j-17	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((1S)-1-(((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)amino)etil)-1H-	 Preparado de 152h-9 e *Cap*-4	t_R = 1,99 min (95,6%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{43}N_{10}O_6$ 783,34 encon-

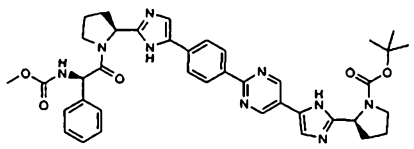
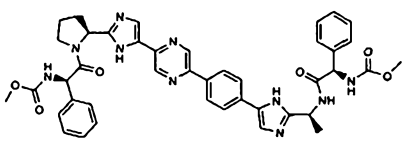
	imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-fenile-til)carbamato de metila		trado: 783,44 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{43}N_{10}O_6$ 783,3367 encontrado: 783,3328 $(M+H)^+$
Exemplo 152j-18	(2R)-2-(dimetilamino)-N-((1S)-1-(5-(5-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-pirazinil)-1H-imidazol-2-il)etil)-2-fenilacetamida	 Preparado de 152h-8 e *Cap*-1	t_R = 1,60 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{47}N_{10}O_2$ 723,39 encontrado: 723,47 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{47}N_{10}O_2$ 723,3883 encontrado: 723,3861 $(M+H)^+$
Exemplo 152j-19	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((1S)-1-(((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-	 Preparado de 152h-8 e *Cap*-4	t_R = 1,97 min (94,7%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para

	fenilace-til)amino)etil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirazinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-fenile-til)carbamato de metila		$C_{42}H_{43}N_{10}O_6$ 783,34 encontrado: 783,69 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{43}N_{10}O_6$ 783,3367 encontrado: 783,3345 $(M+H)^+$
Exemplo 152j-20	(2R)-2-(dimetilamino)-N-((1S)-1-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-N-metil-2-fenilacetamida	 Preparado de 152h-13 e *Cap*-1	t_R = 1,54 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{49}N_{10}O_2$ 737,40 encontrado: 737,54 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{49}N_{10}O_2$ 737,4040 encontrado: 7374066 $(M+H)^+$
Exemplo 152j-	((1R)-2-((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((1S)-1-(((2R)-2-		t_R = 2,00 min (>95%); Condição 1

21	((metoxicarbo-nil)amino)-2-fenilace-til)(metil)amino)etil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-fenile-til)carbamato de metila	Preparado de 152h-13 e *Cap*-4	LRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{45}N_{10}O_6$ 797,35 encon-trado: 797,38 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{45}N_{10}O_6$ 797,3524 en-contrado: 797,3528 $(M+H)^+$
Exem-plo 152j-22	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((1S)-1-(((2R)-2-((metoxicarbo-nil)amino)-2-fenilace-til)amino)etil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-fenile-til)carbamato de metila	 Preparado de 152h-5 e *Cap*-4	t_R = 1,46 min (condição 2, 98%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{43}N_9O_6$ 781,33; encon-trado: 782,34 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{44}N_9O_6$ 782,3415 en-contrado: 782,3417 $(M+H)^+$

Exemplo 152j-23	((1R)-2-(((1S)-1-(5-(6-(4-(2-((1S)-1-(((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)amino)etil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il)etil)amino)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 Preparado de 152h-6 e *Cap*-4	t_R = 1,44 min condição 2, 90%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{41}N_9O_6$ 755,32; encontrado: 756,35 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{42}N_9O_6$ 756,3258 encontrado: 756,3239 $(M+H)^+$.
Exemplo 152j-24	(2R)-2-(dimetilamino)-N-((1S)-1-(5-(6-(4-(2-((1S)-1-(((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)amino)etil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il)etil)-2-fenilacetamida	 Preparado de 152h-6 e Cap1	t_R = 1,18 min (condição 2, 91%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{45}N_9O_2$ 695,37; encontrado: 696,37 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{46}N_9O_2$ 696,3774 encontrado: 696,3806

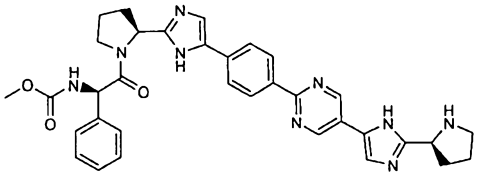
			$(M+H)^+$.
Exemplo 152j-25		 Preparado de 152i-3 e *Cap*-4	t_R = 2,08 min (95,8 %); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{44}N_9O_5$ 706,35; encontrado: 706,53 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{44}N_9O_5$ 706,3465; encontrado: 706,3492 $(M+H)^+$.
Exemplo 152j-26		 Preparado de 152i-2 e *Cap*-4	t_R = 2,04 min (96,4 %); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{37}H_{42}N_9O_5$ 692,33; encontrado: 692,49 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{37}H_{42}N_9O_5$ 692,3309; en-

			contrado: 692,3322 $(M+H)^+$.
Exemplo 152j-27		 Preparado de 152i-1 e *Cap*-4	t_R = 2,04 min (>95 %); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{44}N_9O_5$ 718,35; encontrado: 718,49 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{44}N_9O_5$ 718,3465; encontrado: 718,3483 $(M+H)^+$.
Exemplo 152j-28	((1R)-2-((2S)-2-(5-(5-(4-(2-((1S)-1-(((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)amino)etil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-pirazinil)-1H-imidazol-2-il)-1-	 Preparado de 152h-14 e *Cap*-4	t_R = 2,00 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{43}N_{10}O_6$ 783,34 encontrado: 783,96 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para

	pirrolidinil)-2-oxo-1-fenile-til)carbamato de metila		$C_{42}H_{43}N_{10}O_6$ 783,3367 encontrado: 783,3375 $(M+H)^+$

Exemplos 152k-1 a 152k-

Exemplo 152k-1 de 152j-27. Éster metílico de ácido {(R)-2-oxo-1-fenil-2-[(S)-2-(5-{4-[5-((S)-2-pirrolidin-2-il-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-1H-imidazol-2-il)-pirrolidin-1-il]-etil}-carbâmico



HCl a 4 N resfriado (0°C) em dioxanos (4 mL) foi adicionado por meio de seringa a éster *terc*-butílico de ácido (S)-2-{5-[2-(4-{2-[(S)-1-((R)-2-metoxicarbonilamino-2-fenil-acetil)-pirrolidin-2-il]-3*H*-imidazol-4-il}-fenil)-pirimidin-5-il]-1*H*-imidazol-2-il}-pirrolidina-1-carboxílico (104,6 mg, 0,146 mmol) em um frasco em forma de pêra de 100 mL seguido por MeOH (0,5 mL). A mistura homogênea foi agitada em temperatura ambiente durante 15 min antes de um precipitado ser observado. Após agitação também durante 1,75h, a suspensão foi diluída com éter e hexanos. Filtração por sucção de uma pequena porção da suspensão produziu o composto do título como um sólido amarelo que foi utilizado para propósitos de caracterização. O equilíbrio da suspensão foi concentrado até a secura e colocado sob vácuo elevado durante 16h. Foi isolado o resto do composto do título também como um sólido amarelo (137,7 mg, 123%) que foi utilizado sem outra purificação.

1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 15,20 e 14,66 (2m, 1H), 10,29 (br s, 0,7H), 9,38-9,36 (m, 2H), 8,55-8,00 (séries de m, 4H), 7,42-7,28 (2m, 3H), 5,53-4,00 (séries de m, 7H), 3,99-3,13 (séries de m, 4H), 3,57 e 3,52 (2s, 3H), 2,50-1,84 (séries de m, 8H) .

LCMS Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minu-

tos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, TR = 1,79 min, >95 % de índice de homogeneidade.

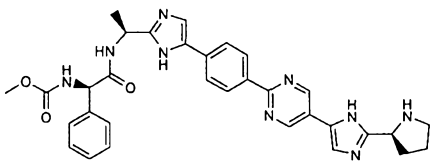
LRMS: Anal. Calcd. para $C_{34}H_{36}N_9O_3$ 618,29; encontrado: 618,42 $(M+H)^+$.

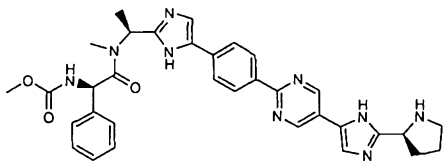
HRMS: Anal. Calcd. para $C_{34}H_{36}N_9O_3$ 618,2921; encontrado: 618,2958 $(M+H)^+$.

O mesmo procedimento foi utilizado para preparar os Exemplos 152k-2 até 152k-3.

Condições de LC: *Condição 1*: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

Condição 2: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

Exemplo	*Nome do Composto*	*Estrutura*	*Dados*
Exemplo 152k-2		 Preparado de 152j-26	t_R = 1,74 min (>95 %); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{32}H_{34}N_9O_3$ 592,28; encontrado: 592,41 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{32}H_{34}N_9O_3$

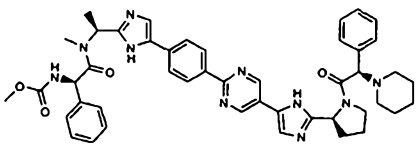
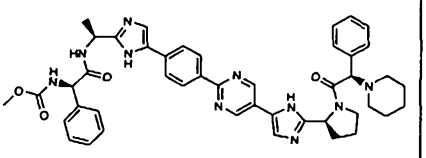
			592,2785; encontrado: 592,2775 $(M+H)^+$.
Exemplo 152k-3		 Preparado de 152j-25	t_R = 1,79 min (>95 %); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{33}H_{36}N_9O_3$ 606,29; encontrado: 606,43 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{33}H_{36}N_9O_3$ 606,2941; encontrado: 606,2925 $(M+H)^+$.

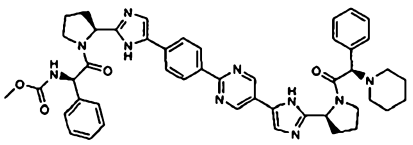
Exemplos 152l-1 a 152l-

Exemplos 152l-1 até 152l-3 foram isolados como sais de TFA ou AcOH preparados utilizando o mesmo procedimento para converter o Exemplo 148e em 148.

Condições de LC: *Condição 1*: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

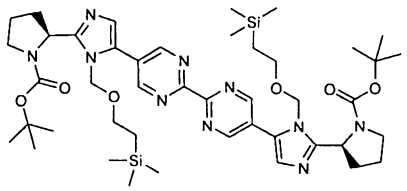
Condição 2: Fenomenex LUNA C-18 4,6 x 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

Exemplo	*Nome do Composto*	*Estrutura*	*Dados*
Exemplo 152l-1	((1R)-2-(metil((1S)-1-(4-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)amino)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 Preparado de 152k-3 e *Cap*-14	t_R = 1,87 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{51}N_{10}O_4$ 807,41 encontrado: 807,57 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{51}N_{10}O_4$ 807,4095 encontrado: 807,4128 $(M+H)^+$
Exemplo 152l-2	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-(((1S)-1-(4-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-	 Preparado de 152k-2 e *Cap*-14	t_R = 1,83 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{49}N_{10}O_4$ 793,39 encontrado: 793,52 $(M+H)^+$

	il)etil)amino)etil)carbamato de metila		HRMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{49}N_{10}O_4$ 793,3938 encontrado: 793,3934 $(M+H)^+$
Exemplo 152l-3	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(4-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila	 Preparado de 152k-1 e *Cap*-14	t_R = 1,87 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{51}N_{10}O_4$ 819,41 encontrado: 819,50 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{51}N_{10}O_4$ 819,4095 encontrado: 819,4127 $(M+H)^+$

Exemplo 153a-1 de 153a-4.

Exemplo 153a-1 preparado de 152e-1. Éster terc-butílico de ácido (S)-2-[5-{5'-[2-((S)-1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-[2,2']bipirimidinil-5-il}-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-pirrolidina-1-carboxílico



A uma solução agitada de 2-(5-(2-cloropirimidin-5-il)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butila (1,0 g, 2,08 mmols) e diclorobis(benzonitrila)paládio (40 mg, 0,104 mmol) em DMF seco (10 mL) em temperatura ambiente sob argônio foi adicionado tetracis(dimetilamino)etileno puro (1,0 mL, 4,16 mmols). A mistura foi aquecida para 60°C durante 15h antes de ser diluída com acetato de etila e filtrada por sucção através de terra diatomácea (Celite®). O filtrado foi lavado com solução de $NaHCO_3$ saturada e salmoura antes da secagem sobre Na_2SO_4 e evaporação do solvente. Purificação do resíduo por cromatografia instantânea Biotage™ sobre sílica-gel (eluição gradiente de etapa com 15%B a 15%B para 150 mL, 15%B a 75%B para 1500 mL, 75%B a 100%B para 1000 mL, 100%B a 100%B para 1000 mL onde B=etilacetato e A=hexano seguido por uma segunda eluição gradiente com 10%B a 100%B para 700 mL onde B=metanol e A=etilacetato) forneceu o composto do título como um óleo viscoso, de cor caramelo (487,8 mg, 26% de produção).

1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 (s, 4H), 8,09-8,06 (m, 2H), 5,73-5,66 e 5,50-5,44 (2m, 2H), 5,06-4,93 (m, 2H), 3,60-3,39 (2m, 8H), 2,32-2,08 (3m, 4H), 2,00-1,85 (m, 4H), 1,37 e 1,14 (2s, 18H), 0,95-0,84 (m, 4H), -0,01 (s, 18H).

LCMS Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, TR = 3,37min, >95% de índice de homogeneidade.

LRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{69}N_{10}O_6Si_2$ 889,49; encontrado: 889,57 $(M+H)^+$.

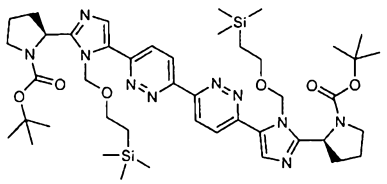
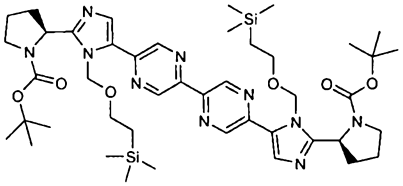
HRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{69}N_{10}O_6Si_2$ 889,4940; encontrado: 889,4920 $(M+H)^+$.

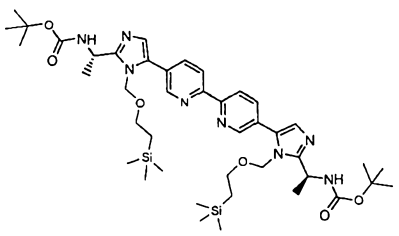
O mesmo procedimento foi utilizado para preparar os Exemplos 153a-2 até 153a-4.

Condições de LC: *Condição 1*: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a

100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

Condição 2: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

Exemplo	*Nome do Composto*	*Estrutura*	*Dados*
Exemplo 153a-2		 Preparado de 152e-2	t_R = 3,37 min (89,6%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{69}N_{10}O_6Si_2$ 889,49; encontrado: 889,56 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{69}N_{10}O_6Si_2$ 889,494; encontrado: 889,4951 $(M+H)^+$.
Exemplo 153a-3		 Preparado de 152e-3	t_R = 3,37 min (95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{69}N_{10}O_6Si_2$

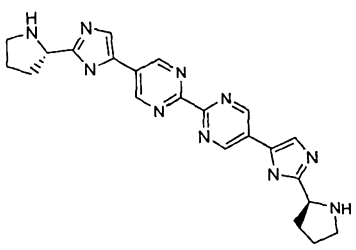
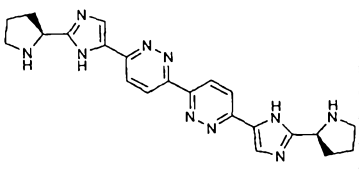
			889,49; encontrado: 889,51 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{69}N_{10}O_6Si_2$ 889,4940; encontrado: 889,4915 $(M+H)^+$.
Exemplo 153a-4		 Preparado de 152e-4	t_R = 2,3 min (condição 2) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{66}N_8Si_2$ 834; encontrado: 835 $(M+H)^+$.

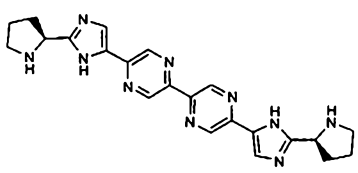
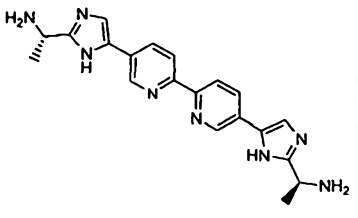
Exemplo 153b-1-153b-3

As reações de hidrólise foram realizadas como acima para o exemplo 152h.

Condições de LC: *Condição 1*: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

Condição 2: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

Exemplo	*Nome do Composto*	*Estrutura*	*Dados*
Exemplo 153b-1		 Preparado de 153a-1	t_R = 1,18 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{22}H_{25}N_{10}$ 429,23; encontrado: 429,01 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{22}H_{25}N_{10}$ 429,2264; encontrado: 429,2259 $(M+H)^+$.
Exemplo 153b-2		 Preparado de 153a-2	t_R = 1,26 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{41}N_{10}O_2$ 737,33 encontrado: 737,49 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{41}N_{10}O_4$ 737,3312 encon-

			trado: 737,3342 $(M+H)^+$
Exemplo 153b-3		 Preparado de 153a-3	t_R = 1,40 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{22}H_{25}N_{10}$ 429,23; encontrado: 429,20 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{22}H_{25}N_{10}$: 429,2264; encontrado: 429,2254 $(M+H)^+$
Exemplo 153b-4		 Preparado de 153a-4	t_R = 0,85 min (condição 1) LCMS: Anal. Calcd. para $C_{20}H_{22}N_8$ 374; encontrado: 375 $(M+H)^+$.

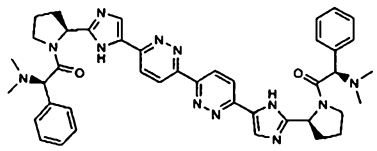
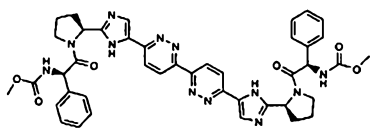
Exemplos 153c-1 a 153c-7

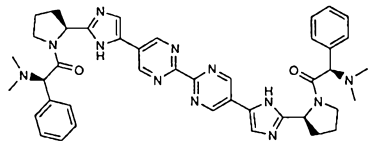
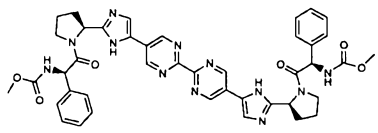
Exemplos 153c-1 até 153c-7 foram isolados como sais de TFA ou AcOH utilizando o procedimento utilizado para converter o Exemplo 148e em 148.

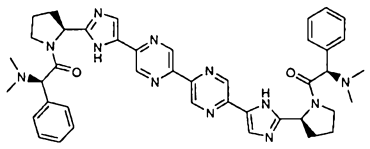
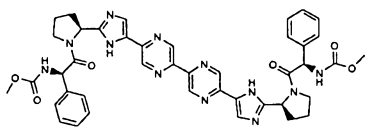
Condições de LC: *Condição 1*: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a

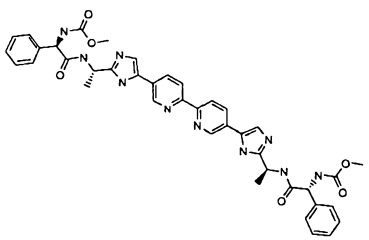
100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

Condição 2: Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 2 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, 220 nm, 5 µL de volume de injeção.

Exemplo	*Nome do Composto*	*Estrutura*	*Dados*
Exemplo 153c-1	(1R,1'R)-2,2'-(3,3'-bipiridazina-6,6'-diilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)	 Preparado de 153b-2 e *Cap*-1	t_R = 1,55 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{47}N_{12}O_2$ 751,39 encontrado: 751,64 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{47}N_{12}O_2$ 751,3945 encontrado: 751,3936 $(M+H)^+$
Exemplo 153c-2	(3,3'-bipiridazina-6,6'-diilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato	 Preparado de 153b-2 e *Cap*-4	t_R = 1,95 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{43}N_{12}O_6$ 811,34 encontrado: 811,22 $(M+H)^+$

	de dimetila		HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{43}N_{12}O_6$ 811,3429 encontrado: 811,3406 $(M+H)^+$
Exemplo 153c-3	(1R,1'R)-2,2'-(2,2'-bipirimidina-5,5'-diilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)	 Preparado de 153b-1 e *Cap*-1	t_R = 1,51 min (>90%*); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{47}N_{12}O_2$ 751,39 encontrado: 751,21 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{47}N_{12}O_2$ 751,3945 encontrado: 751,3921 $(M+H)^+$
Exemplo 153c-4	(2,2'-bipirimidina-5,5'-diilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila	 Preparado de 153b-1 e *Cap*-4	t_R = 1,88 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{43}N_{12}O_6$ 811,34 encontrado: 811,10 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para

			$C_{42}H_{43}N_{12}O_6$ 811,3429 encontrado: 811,3401 $(M+H)^+$
Exemplo 153c-5	(1R,1'R)-2,2'-(2,2'-bipirazina-5,5'-diilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)	 Preparado de 153b-3 e *Cap*-1	t_R = 1,61 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{47}N_{12}O_2$ 751,39 encontrado: 751,30 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{47}N_{12}O_2$ 751,3945 encontrado: 751,3943 $(M+H)^+$
Exemplo 153c-6	(2,2'-bipirazina-5,5'-diilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila	 Preparado de 153b-3 e *Cap*-4	t_R = 2,00 min (>95%); Condição 1 LRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{43}N_{12}O_6$ 811,34 encontrado: 811,23 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{43}N_{12}O_6$ 811,3429 encon-

			trado: 811,3407 $(M+H)^+$
Exemplo 153c-7	(2,2'-bipiridina-5,5'-diilbis(1H-imidazol-5,2-diil(1S)-1,1-etanodiilimino((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila	 Preparado de 153b-4 e *Cap*-4	t_R = 1,42 min (condição 2, 94%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{40}N_{10}O_6$ 756,31; encontrado: 757,34 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{41}N_{10}O_6$ 757,3211 encontrado: 757,3180 $(M+H)^+$.

Condições de LC de Seção LS:

Condição 1: Solvente A: 10% de metanol/90% de água/ TFA a 0,1%; Solvente B: 90% de metanol/10% de água/ TFA a 0,1%; Coluna: Fenomenex-Luna 3,0 x 5,0 mm S10; Comprimento de onda: 220 nm; Taxa de fluxo: 4 ml/min; 0%B a 100% de B durante 4 min com um tempo de retenção de 1 min.

Condição 2: Solvente A: 10% de metanol/90% de água/ TFA a 0,1%; Solvente B: 90% de metanol/10% de água/ TFA a 0,1%; Coluna: Fenomenex 10u C18 3,0 x 5,0 mm; Comprimento de onda: 220 nm; Taxa de fluxo: 4 ml/min; 0%B a 100% de B durante 4 min com um tempo de retenção de 1 min.

Condição 3: Solvente A: 5% de acetonitrila/95% de água/10 mmols de acetato de amônio; Solvente B: 95% de acetonitrila/5% de água/10 mmols de acetato de amônio; Coluna: Fenomenex 10u C18 4,6 x 5,0 mm; Comprimento de onda: 220 nm; Taxa de fluxo: 4 ml/min; 0%B a 100% de B durante 4 min com

um tempo de retenção de 1 min

Condição 4: Solvente A: 5% de acetonitrila/95% de água/10 mmols de acetato de amônio; Solvente B: 95% de acetonitrila/5% de água/10 mmols de acetato de amônio; Coluna: Luna 4,6 x 50 mm S10; Comprimento de onda: 220 nm; Taxa de fluxo: 4 ml/min; 0%B a 100% de B durante 3 min com um tempo de retenção de 1 min

Condição 5: Solvente A: 10% de metanol/90% de água/0,1% TFA; Solvente B: 90% de metanol/10% de água/0,1% TFA; Coluna: Fenomenex 10u C18 3,0 x 5,0 mm; Comprimento de onda: 220 nm; Taxa de fluxo: 4 ml/min; 0%B a 100% de B durante 3 min com um tempo de retenção de 1 min

Condição 6: Solvente A: 5% de acetonitrila/95% de água/10 mmols de acetato de amônio; Solvente B: 95% de acetonitrila/5% de água/10 mmols de acetato de amônio; Coluna: Fenomenex-Luna 3,0 x 50 mm S10; Comprimento de onda: 220 nm; Taxa de fluxo: 4 ml/min; 0%B a 100% de B durante 8 min com um tempo de retenção de 2 min

Condição 7: Solvente A: 10% de metanol/90% de água/0,1% TFA; Solvente B: 90% de metanol/10% de água/TFA a 0,1%; Coluna: Fenomenex-Luna 3,0 x 5,0 mm S10; Comprimento de onda: 220 nm; Taxa de fluxo: 4 ml/min; 0%B a 100% de B durante 3 min com um tempo de retenção de 1 min

Condição 8: Solvente A: 10% de metanol/90% de água/0,2% de H_3PO_4; Solvente B: 90% de metanol/10% de água/0,2% de H_3PO_4; Coluna: YMC ODS-A 4,6 x 50 mm S5; Comprimento de onda: 220 nm; Taxa de fluxo: 4 ml/min; 0%B a 100% de B durante 4 min com um tempo de retenção de 1 min

Condição 9: Solvente A: 10% de metanol/90% de água/0,2% de H_3PO_4; Solvente B: 90% de metanol/10% de água/0,2% de H_3PO_4; Coluna: YMC ODS-A 4,6 x 50 mm S5; Comprimento de onda: 220 nm; Taxa de fluxo: 2,5 mL/min; 0%B a 50% de B durante 8 min com um tempo de retenção de 3 min

Condição 10: Xbridge C18, 150 x4,6 mm I.D. S-3,5 um; fase móvel A: 95% de água-5% de acetonitrila com 10 mm de acetato de amônio (pH=5); fase móvel B: 95% de acetonitrila-5% de água com 10 mm de acetato de amônio (pH=5); 30% de B isocrático durante 20 min; Taxa de fluxo: 1 mL/min; detec-

ção de UV: 220 nm

Condição 11: Solvente A: 10% de metanol/90% de água/TFA a 0,1%; Solvente B: 90% de metanol/10% de água/TFA a 0,1%; Coluna: Fenomenex 10u C18 3,0 x 5,0 mm; Comprimento de onda: 220 nm; Taxa de fluxo: 4 ml/min; 30% de B a 100% de B durante 4 min com um tempo de retenção de 1 min

Condição 12: Solvente A: 10% de metanol/90% de água/TFA a 0,1%; Solvente B: 90% de metanol/10% de água/TFA a 0,1%; Coluna: Fenomenex 10u C18 3,0 x 5,0 mm; Comprimento de onda: 220 nm; Taxa de fluxo: 4 ml/min; 20% de B a 100% de B durante 4 min com um tempo de retenção de 1 min

Condição 13: Solvente A: 10% de metanol/90% de água/0,2% de H_3PO_4; Solvente B: 90% de metanol/10% de água/0,2% de H_3PO_4; Coluna: YMC ODS-A 4,6 x 50 mm S5; Comprimento de onda: 220 nm; Taxa de fluxo: 2,5 mL/min; 0% de B a 100% de B durante 8 min com um tempo de retenção de 3 min

Condições de HPLC Preparativa de Seção LS:

Condição 1: Solvente A: 10% de metanol/90% de água/TFA a 0,1%; Solvente B: 90% de metanol/10% de água/TFA a 0,1%; Coluna: Fenomenex-Luna 30 x 100 mm S10; Comprimento de onda: 220 nm; Taxa de fluxo: 30 mL/min; 0% de B a 100% de B durante 10 min com um tempo de retenção de 2 min

Condição 2: Solvente A: 10% de metanol/90% de água/TFA a 0,1%; Solvente B: 90% de metanol/10% de água/TFA a 0,1%; Coluna: Xterra Prep MS C18 30 x 50 mm 5u; Comprimento de onda: 220 nm; Taxa de fluxo: 30 mL/min; 0% de B a 100% de B durante 8 min com um tempo de retenção de 3 min

Condição 3: Solvente A: 10% de metanol/90% de água/TFA a 0,1%; Solvente B: 90% de metanol/10% de água/TFA a 0,1%; Coluna: Xterra Prep MS C18 30 x 50 mm 5u; Comprimento de onda: 220 nm; Taxa de fluxo: 25 mL/min; 10% de B a 100% de B durante 8 min com um tempo de retenção de 2 min

Condição 4: Solvente A: 10% de metanol/90% de água/TFA a 0,1%; Solven-

te B: 90% de metanol/10% de água/TFA a 0,1%; Coluna: Xterra 19 x 100 mm S5; Comprimento de onda: 220 nm; Taxa de fluxo: 20 mL/min; 30% de B a 100% de B durante 5 min com um tempo de retenção de 3 min

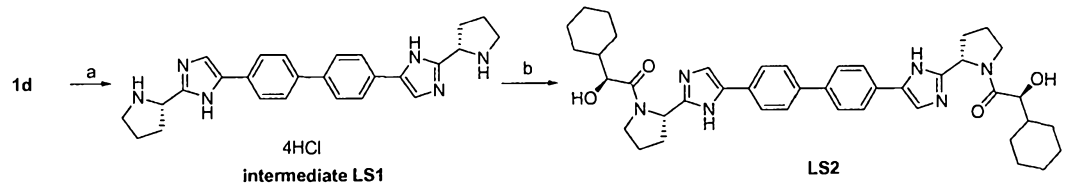
Condição 5: Solvente A: 10% de metanol/90% de água/TFA a 0,1%; Solvente B: 90% de metanol/10% de água/TFA a 0,1%; Coluna: Fenomenex-Luna 30 x 100 mm S10; Comprimento de onda: 220 nm; Taxa de fluxo: 30 mL/min; 10% de B a 100% de B durante 8 min com um tempo de retenção de 2 min

Condição 6: Solvente A: 10% de acetonitrila/90% de água/TFA a 0,1%; Solvente B: 90% de acetonitrila/10% de água/TFA a 0,1%; Coluna: Fenomenex-Luna 21 x 100 mm S10; Comprimento de onda: 220 nm; Taxa de fluxo: 25 mL/min; 0% de B a 60% de B durante 10 min com um tempo de retenção de 5 min

Experimentais:

Composto LS2

(1S,1'S)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(1-cicloexil-2-oxoetanol)



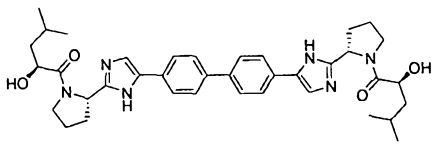
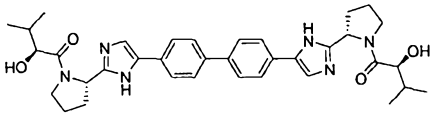
Legenda da figura: intermediário

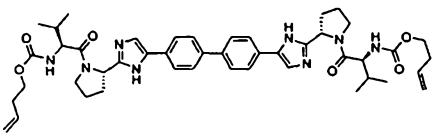
Etapa a: A 1d (1,4 g; 2,24 mmols) foram adicionados 30 mL de HCl a 4N em dioxano. Após 3h, 60 mL de éter foram adicionados e o precipitado foi filtrado e secado sob vácuo elevado fornecendo 1,02 g (80%) do intermediário LS1 como um pó amarelo-pálido. 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 500 MHz): δ 10,41 (s, 2H), 9,98 (s, 2H), 8,22 (s, 2H), 8,06 (d, *J* = 8,54Hz, 4H), 7,92 (d, *J* = 8,55Hz, 4H), 5,07 (s, 2H), 3,43-3,54 (m, 2H), 3,33-3,43 (m, 2H), 2,43-2,59 (m, 4H), 2,16-2,28 (m, 2H), 1,94-2,09 (m, 2H). LC (Cond. 1): TR = 1,28 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{26}H_{28}N_6$: 425,24; encontrado 425,56.

Etapa b: Ao intermediário LS1 (200 mg; 0,35 mmol) em 2 mL de DMF foram adicionados DIPEA (0,30 mL; 1,75 mmol), ácido (S)-2-cicloexil-2-

hidroxiacético (61 mg; 0,39 mmol), seguido por HATU (147 mg; 0,38 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 18h, a mistura reacional foi dividida em duas porções e purificada por meio de HPLC preparativa (Cond'n 1). As frações contendo o produto desejado foram reunidas e passadas através de um cartucho de MCX (Oasis; 6g; pré-condicionado com dois comprimentos de coluna de metanol). O cartucho foi lavado com dois comprimentos de coluna de metanol e o produto foi eluído com amônia/metanol. A concentração forneceu 65 mg de LS2 (26%) como um pó incolor. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87-1,30 (m, 12H) 1,38-1,53 (m, *J* = 24,72, 11,90 Hz, 4H) 1,54-1,75 (m, 8H) 1,95-2,21 (m, 6H) 3,72-3,86 (m, 6H) 5,13 (t, *J* = 6,56 Hz, 2H) 7,87 (d, *J* = 7,93 Hz, 4H) 7,96 (d, *J* = 6,41 Hz, 4H) 8,13 (s, 2H) (prótons de NH de imidazol e hidroxila protons não levados em consideração). LC (Cond'n 2): TR = 3,07 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{52}N_6O_4$: 705,9; encontrado 705,6.

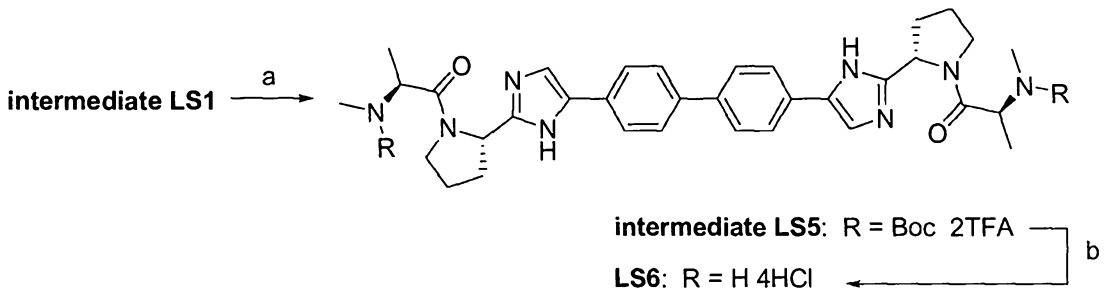
Os seguintes análogos foram preparados em modelo similar à preparação de LS2 de intermediário LS1 empregando o ácido carboxílico apropriado:

Número do Exemplo	*Nome do Composto*	*Estrutura*	*Dados Analíticos*
LS3	(2S,2'S)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(4-metil-1-oxo-2-pentanol)		LC/MS: 2,02 min (Cond'n 1); Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{48}N_6O_4$: 653,4; encontrado 653,2.
LS4	(2S,2'S)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-		LC/MS: 1,99 min (Cond'n 3); Anal. Calcd. para

	diil(2S)-2,1-pirrolidinadi-il))bis(3-metil-1-oxo-2-butanol)		$[M+H]^+$ $C_{36}H_{44}N_6O_4$: 625,3; encontrado 625,3.
LS16	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(((3-buten-1-iló-xi)carbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidi-nil)carbonil)-2-metilpro-pil)carbamato de 3-buten-1-ila	 de intermediário LS1 e (S)-2-((but-3-enilóxi)carbonilamino)-3-metilbutanóico que foram preparados de L-valina e butenilcloroformiato em modelo similar à preparação de *Cap-51*	1H RMN (500 MHz, CH_3OD) δ ppm 0,81-1,10 (m, 12H) 1,90-2,15 (m, 4H) 2,15-2,51 (m, 8H) 3,82-3,96 (m, 2H) 3,97-4,05 (m, 2H) 4,05-4,19 (m, 4H) 4,25 (d, *J* = 7,02 Hz, 2H) 4,62 (s, 2H) 5,00-5,17 (m, 4H) 5,20 (t, *J* = 5,65 Hz, 2H) 5,79-5,93 (m, 2H) 7,20-7,47 (m, 2H) 7,59-7,90 (m, 8H)

Exemplo LS6

(2S,2'S)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N-metil-1-oxo-2-propanamina)



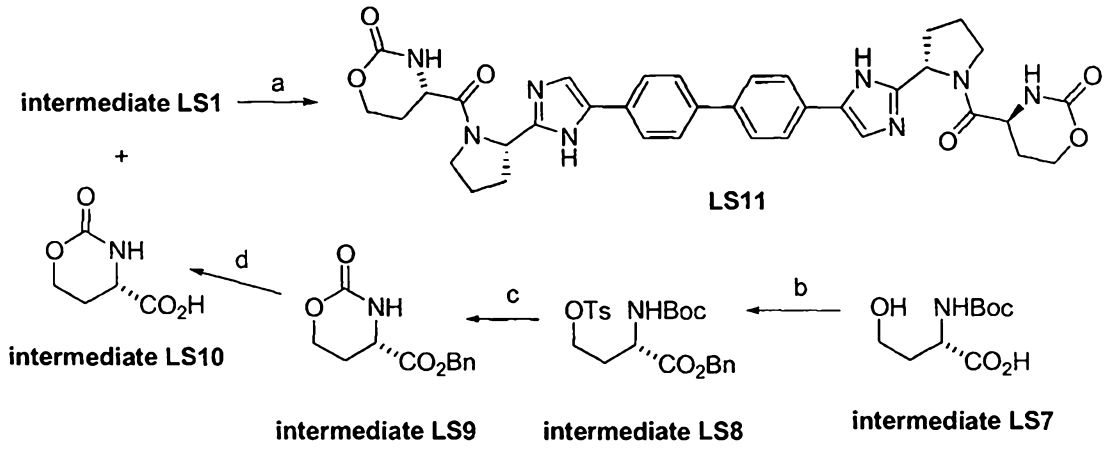
Legenda da figura: intermediário

Etapa a: Ao intermediário LS1 (64 mg; 0,11 mmol) em 1 mL de DMF foi adicionado ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)propanóico (48 mg; 0,24 mmol), base de Hunig (0,12 mL; 0,67 mmol) e HATU (90 mg; 0,24 mmol). Após 3h, a reação foi purificada por meio de HPLC preparativa (Cond'n 2). Frações contendo intermediário LS5 foram misturadas e concentradas fornecendo o intermediário LS5 como um pó incolor (43 mg; 48%) após secagem sob vácuo elevado. LC (Cond'n 4): TR = 2,12 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{58}N_8O_6$: 795,4; encontrado 795,5.

Etapa b: intermediário LS5 foi deixado agitar em 2 mL de HCl/Dioxano (4N) durante 18h em cujo tempo 10 mL de éter foram adicionados e o precipitado resultante foi filtrado e secado sob vácuo elevado fornecendo LS6 (45 mg; 155%) como um sólido incolor. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,00-2,11 (m, 2H) 2,12-2,27 (m, 4H) 2,38-2,47 (m, 2H) 2,39-2,48 (m, 2H) 2,58 (t, *J* = 5,19 Hz, 2H) 3,78-3,85 (m, 2H) 3,91-4,02 (m, 2H) 4,21-4,32 (m, 2H) 5,26 (t, *J* = 7,17 Hz, 2H) 7,93 (d, *J* = 7,32 Hz, 4H) 8,02 (d, *J* = 7,94 Hz, 4H) 8,12-8,21 (m, 2H) 8,69-8,81 (m, 2H) 9,09-9,17 (m, 2H); prótons de N-Me turvados por pico de DMSO com 2 outros prótons não levados em consideração. LC (Cond'n 5): TR = 1,71 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{34}H_{42}N_8O_2$: 595,3; encontrado 595,6.

Exemplo LS11

(4S,4'S)-4,4'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiilcarbonil))bis(1,3-oxazinan-2-ona)



Legenda da figura: intermediário

Etapa a: Ao intermediário LS1 (65 mg; 0,11 mmol) em 1 mL de DMF foram adicionados HATU (91 mg; 0,24 mmol), ácido (S)-2-oxo-1,3-oxazinano-4-carboxílico (intermediário LS10; 35 mg; 0,24 mmol), seguido por DIPEA (0,12 mL; 0,68 mmol. Após 3h, a mistura reacional foi duas vezes purificada por meio de HPLC preparativa (Cond'n 3). Frações apropriadas foram misturadas e concentradas sob vácuo elevado fornecendo 8 mg (10%) de bis TFA LS11 como um óleo incolor. 1H RMN (500 MHz, CH_3OD) δ ppm 1H RMN (500 MHz, CH_3OD) δ ppm 1,99-2,43 (m, 10H) 2,48-2,66 (m, 1,98 Hz, 2H) 3,82-3,95 (m, 4H) 4,17-4,40 (m, 4H) 4,57 (t, *J* = 5,80 Hz, 2H) 5,23-5,41 (m, 2H) 7,73-7,97 (m, 10H); prótons de imidazol e NH de carbamato não são levados em consideração. LC (Cond'n 6): TR = 2,28 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{34}H_{42}N_8O_2$: 679,3; encontrado 679,4.

Etapa b: Realizada como em Baldwin e outro, *Tetrahedron* 1988, *44*, 637

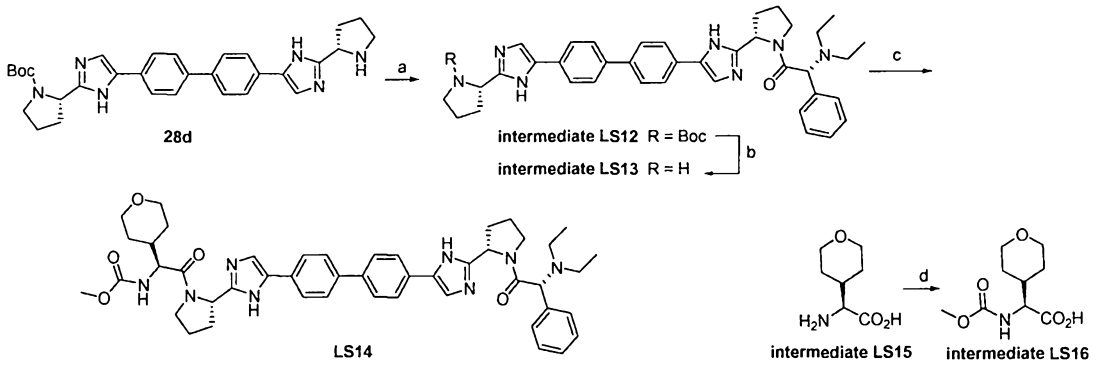
Etapa c: Realizada como em Sakaitani e Ohfune, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, *112*, 1150 para a conversão do composto 1 a 5. Purificação por meio de Biotage (cartucho de 40M; 1:1 de éter/etilacetato) em seguida HPLC preparativa (Cond'n 4) forneceram 77 mg (8%) do intermediário LS9 como um óleo viscoso. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,02-2,21 (m, 1H) 2,23-2,41 (m, 1H) 4,11-4,38 (m, 3H) 5,11-5,31 (m, 2H) 6,15 (s, 1H) 7,27-7,46 (m, 5H). LC (Cond'n 7): TR = 1,24 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{34}H_{42}N_8O_2$: 236,1; encontrado 236,4.

Etapa d: intermediário LS9 foi hidrogenado sob 1 atm de H_2 em 3 mL de me-

tanol com 10 mg de Pd/C (10%) durante 18h. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de terra diatomácea (Celite®) e concentrada para fornecer o intermediário LS10 (40 mg; 83%) como um pó incolor. 1H RMN (500 MHz, CH_3OD) δ ppm 2,08-2,18 (m, 1H) 2,26-2,38 (m, 1H) 4,19 (t, *J* = 5,95 Hz, 1H) 4,25-4,40 (m, 2H).

Exemplo LS14

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metila



Legenda da figura: intermediário

Etapa a: Ao 28 (1,5 g; 2,86 mmols) em 25 mL de DMF foram adicionados sequencialmente *Cap*-2 (697 mg; 2,86 mmols), HATU (1,2 g; 3,14 mmols), e base de Hunig (1,5 mL; 8,57 mmols). Após 3h, a solução foi concentrada para 10 mL e dividida entre clorofórmio e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada em vácuo para um óleo âmbar que foi submetido à cromatografia de sílica-gel (Biotage; carregado sobre amostra 40 com diclorometano; eluído sobre cartucho de 40M com 0 a 12% de diclorometano/metanol para 1200 mL). Frações contendo intermediário LS12 foram misturadas e concentradas para fornecer o material que continha DMF residual. Este material foi redissolvido em diclorometano e lavado com água (3 x 50 mL) e em seguida salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada para 761 mg de pó que foi repurificado por meio de cromatografia de sílica-gel (Biotage; carregado sobre amostra 40 com diclorometano; eluído sobre cartucho de 40M com 0 a 80% de 4:1 de clorofórmio : meta-

nol/etilacetato para 1500 mL) para fornecer o intermediário LS12 (501 mg; 25%) como um pó incolor. LC (Cond'n 8): TR = 1,24 min.

Etapa b: Ao intermediário LS12 (490 mg; 0,69 mmol) foram adicionados 6 mL de HCl/Dioxano seguido por 25 mL de diclorometano. Após 24h, 75 mL de éter foram adicionados, a mistura reacional foi filtrada e o precipitado foi secado sob vácuo fornecendo o intermediário LS13 · 4HCl (434 mg; quant) como um sólido castanho. 1H RMN (300 MHz, CH_3OD) δ ppm 1,16-1,29 (m, 3H) 1,37 (t, *J* = 6,95 Hz, 3H) 1,89-2,06 (m, 6,95 Hz, 1H) 2,12-2,51 (m, 5H) 2,52-2,85 (m, 4H) 3,02-3,24 (m, 2H) 3,42-3,55 (m, 7,32 Hz, 1H) 3,58-3,71 (m, 2H) 4,26-4,41 (m, 1H) 5,18-5,37 (m, 2H) 5,65 (s, 1H) 7,57-7,66 (m, 3H) 7,67-7,75 (m, 1H) 7,86-8,04 (m, 10H) 8,14 (s, 1H). LC (Cond'n 8): TR = 1,92 min.

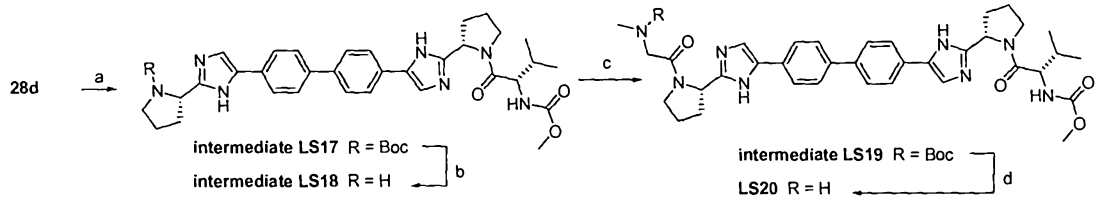
Etapa c: Ao intermediário LS13 · 4HCl (75 mg; 0,099 mmol) em 0,7 mL de DMF foram adicionados sequencialmente o intermediário LS16 (26 mg; 0,118 mmol), HATU (45 mg; 0,118 mmol), e base de Hunig (0,10 mL; 0,591 mmol). Após 2h, a mistura reacional foi filtrada através de terra diatomácea (Celite®), a almofada lavada com 0,3 mL de metanol e o filtrado resultante foi purificado por meio de HPLC preparativa (Cond'n 5) em duas injeções separadas. As frações contendo o produto desejado foram passadas através de um cartucho de MCX (Oasis; 1g; pré-condicionado com dois comprimentos de coluna de metanol). O cartucho foi lavado com dois comprimentos de coluna de metanol e o produto foi eluído com amônia/metanol. A concentração forneceu 36 mg do LS14 como um pó incolor que foi demonstrado ser 82% de pureza diastereomérica (mais provavelmente epimérica no carbono estereogênico no intermediário 16). Ressubmetido à purificação por HPLC preparativa (2x) fornecendo LS14 (13 mg; 16%) como um sólido incolor. 1H RMN (500 MHz, CH_3OD) δ ppm 0,99 (q, *J* = 6,92 Hz, 6H) 1,25-1,72 (m, 5H) 1,80-2,42 (m, 10H) 2,47-2,61 (m, 3H) 2,66-2,78 (m, 2H) 3,35-3,43 (m, 2H) 3,65-3,71 (m, 3H) 3,89-4,01 (m, 4H) 4,01-4,10 (m, 1H) 4,32 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 5,11-5,22 (m, 1H) 6,95-7,17 (m, 3H) 7,30-7,44 (m, 3H) 7,53 (d, *J* = 7,02 Hz, 1H) 7,62-7,89 (m, 8H). LC (Cond'n 9): TR = 5,31 min.

Etapa d: intermediário LS16 foi preparado em modelo análogo ao procedi-

mento que descreve a síntese de *Cap*-51 substituindo ácido (S)-2-amino-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)acético (disponibilizado por Astatech) para L-Valina. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15-1,63 (m, 5H) 1,75-2,03 (m, 1H) 3,54 (s, 3H) 3,76-3,98 (m, 4H) 7,45 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H); um próton turvado por pico de água.

Exemplo LS20

((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-metilglicil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila



Legenda da figura: intermediário

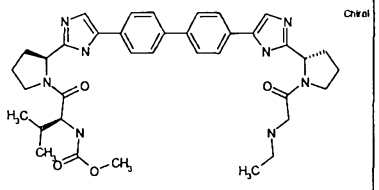
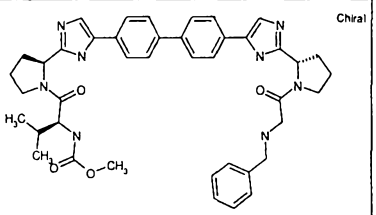
Etapa a & b: intermediário LS18 foi preparado em modelo análogo ao procedimento que descreve a síntese de intermediário LS13 substituindo *Cap*-51 por *Cap*-2.

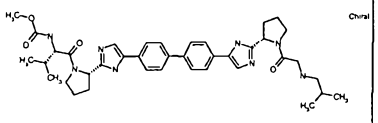
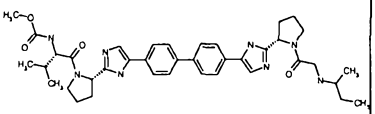
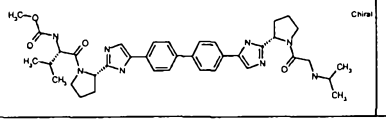
Etapa c: Ao intermediário LS18 (100 mg; 0,14 mmol) em 1,4 mL de DMF foram adicionados sequencialmente N-Boc Sarcosine (30 mg; 0,16 mmol), base de Hunig (0,13 mL; 0,72 mmol) e HATU (60 mg; 0,16 mmol). Após 2h a mistura reacional foi dividida em diclorometano, lavada com $NaHCO_3$ (aq), salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para intermediário LS19 bruto que foi utilizado diretamente na próxima etapa. LC (Cond'n 5): TR = 2,42 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{52}N_8O_6$: 753,4; encontrado 753,9.

Etapa d: intermediário LS19 bruto foi dissolvido em 0,5 mL de metanol e 5 mL de HCl/Dioxano a 4N. Após agitação durante 1h, a reação foi concentrada e purificada por meio de HPLC preparativa (Cond'n 6) e as frações contendo o produto desejado foram passadas através de um cartucho de MCX (Oasis; 1g; pré-condicionado com dois comprimentos de coluna de metanol). O cartucho foi lavado com dois comprimentos de coluna de metanol e o produto foi eluído com amônia/metanol. A concentração forneceu LS20 (32 mg;

34%). 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,74-0,98 (m, 6H) 1,79-2,24 (m, 9H) 2,29-2,38 (m, 2H) 3,19-3,51 (m, 8H) 3,50-3,56 (m, 3H) 3,59-3,71 (m, 1H) 3,81 (s, 1H) 3,97-4,17 (m, 1H) 5,01-5,16 (m, 2H) 7,30 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H) 7,51 (s, 1H) 7,59-7,74 (m, 4H) 7,79 (d, *J* = 7,63 Hz, 4H) 11,78 (s, 1H). LC (Cond'n 5): TR = 2,00 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{44}N_8O_4$: 653,4; encontrado 653,7.

Os seguintes análogos foram preparados em modelo similar à preparação de LS20 de LS18 substituindo o ácido carboxílico apropriado por N-Boc Sarcosine :

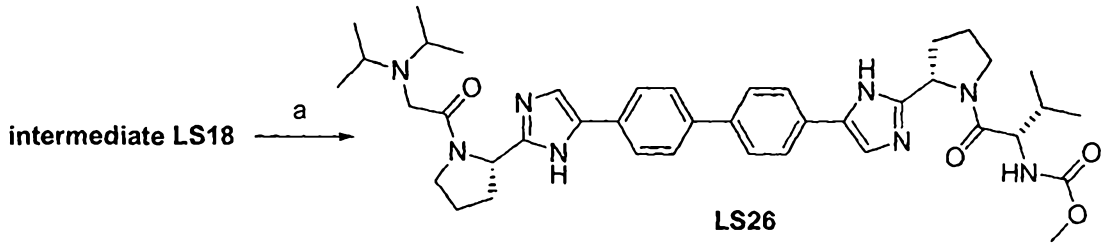
Número do Exemplo	*Nome do Composto*	*Estrutura*	*Dados Analíticos*
LS21	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-etilglicil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila		LC/MS: 2,34 min (Cond'n 2); Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{37}H_{46}N_8O_4$: 667,4; encontrado 667,7.
LS22	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-benzilglicil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-		LC/MS: 2,34 min (Cond'n 5); Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{48}N_8O_4$: 729,4; encontrado 729,8.

	pirrolidi-nil)carbonil)-2-metilpro-pil)carbamato de metila		
LS23	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-isobutilglicil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidi-nil)carbonil)-2-metilpro-pil)carbamato de metila		LC/MS: 2,07 min (Cond'n 5); Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{50}N_8O_4$: 695,4; encontrado 695,8.
LS24	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-sec-butilglicil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidi-nil)carbonil)-2-metilpro-pil)carbamato de metila		LC/MS: 2,03 min (Cond'n 5); Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{50}N_8O_4$: 695,4; encontrado 695,9.
LS25	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-isopropilglicil)-		LC/MS: 1,97 min (Cond'n 5); Anal. Calcd. para $[M+H]^+$

	2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila		$C_{38}H_{48}N_8O_4$: 681,4; encontrado 681,7.

Exemplo LS26

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-diisopropilglicil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila



Legenda da figura: intermediário

Etapa a: Composto LS26 foi preparado em um modelo similar à preparação do intermediário LS19 empregando ácido 2-(diisopropilamino)acético como o parceiro de acoplamento de ácido carboxílico. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,74-1,04 (m, 18H) 1,74-2,21 (m, 13H) 2,86-3,09 (m, 3H) 3,54 (s, 3H) 3,71-3,89 (m, 3H) 4,06 (t, *J* = 8,55 Hz, 1H) 4,98-5,13 (m, 2H) 5,56 (d, *J* = 8,55 Hz, 1H) 7,21-7,34 (m, 1H) 7,42-7,54 (m, 1H) 7,61-7,87 (m, 8H). LC (Cond'n 5): TR = 1,98 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{54}N_8O_4$: 723,4; encontrado 723,4.

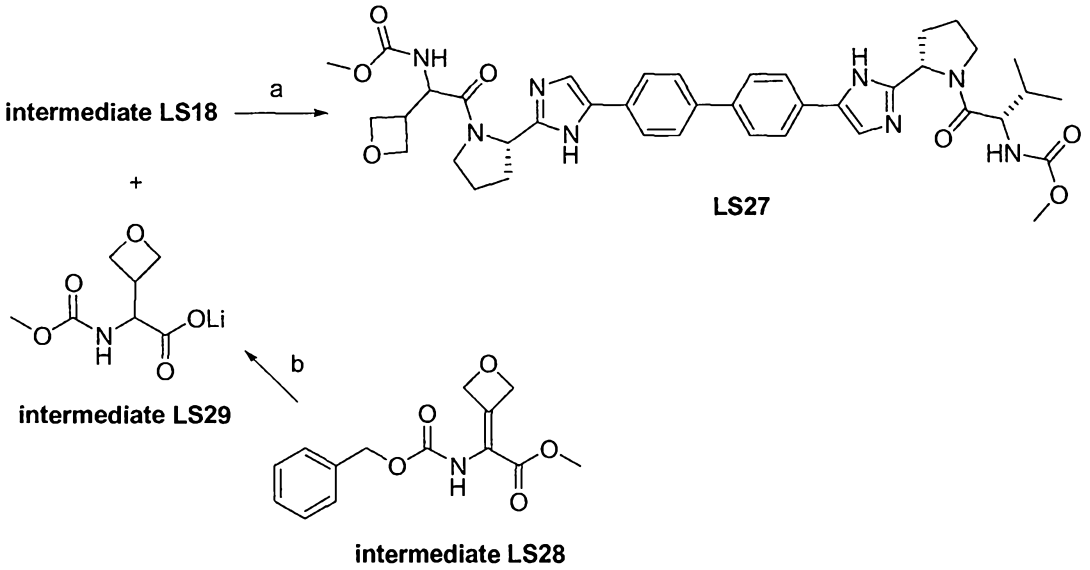
Exemplo LS27 Diastereômero 1

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(3-oxetanil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-

pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila

Exemplo LS27 Diastereômero 2

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(3-oxetanil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila



Legenda da figura: intermediário

Etapa a: Composto LS27 foi preparado em um modelo similar à preparação do intermediário LS19 empregando ácido 2-(metoxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acético (intermediário LS29) como o parceiro de acoplamento de ácido carboxílico. Os dois diastereômeros do LS27 foram separados por meio de HPLC preparativa (Xbridge C18, 100 x 19 mm I.D. S-5μm; fase móvel A: 95% de água-5% de acetonitrila com 10 mm de acetato de amônio (pH=5); fase móvel B: 95% de Acetonitrila-5% de água com 10 mm de acetato de amônio (pH=5); 30% de B isocrático durante 7 min; Taxa de fluxo: 25 mL/min; detecção de UV: 220 nm; Quantidade de amostra: ~5 mg/cada injeção, 300 μl de solução de amostra em metanol (~17 mg/mL)). Diastereômero 1: 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,80-0,96 (m, 6H) 1,91-2,06 (m, 6H) 2,09-2,21 (m, 3H) 3,54 (s, 3H) 3,59 (s, 3H) 3,77-3,83 (m, 2H) 3,87 (t, *J* = 7,63 Hz, 1H) 4,06 (t, *J* = 8,24 Hz, 1H) 4,31 (t, *J* = 6,41 Hz, 1H) 4,43 (t, *J* = 6,10 Hz, 1H) 4,49 (t, *J* = 7,17 Hz, 1H) 4,51-4,57 (m, 1H) 4,80 (t, *J* = 8,55 Hz, 1H) 5,00-5,05 (m, 1H) 5,06-5,11 (m, 1H) 7,30 (d, *J* = 8,55 Hz, 1H) 7,50 (s, 1H) 7,58-7,89 (m, 8H) 11,77 (s, 2H). LC (Cond'n 10): TR = 7,14 min; MS: Anal. Calcd.

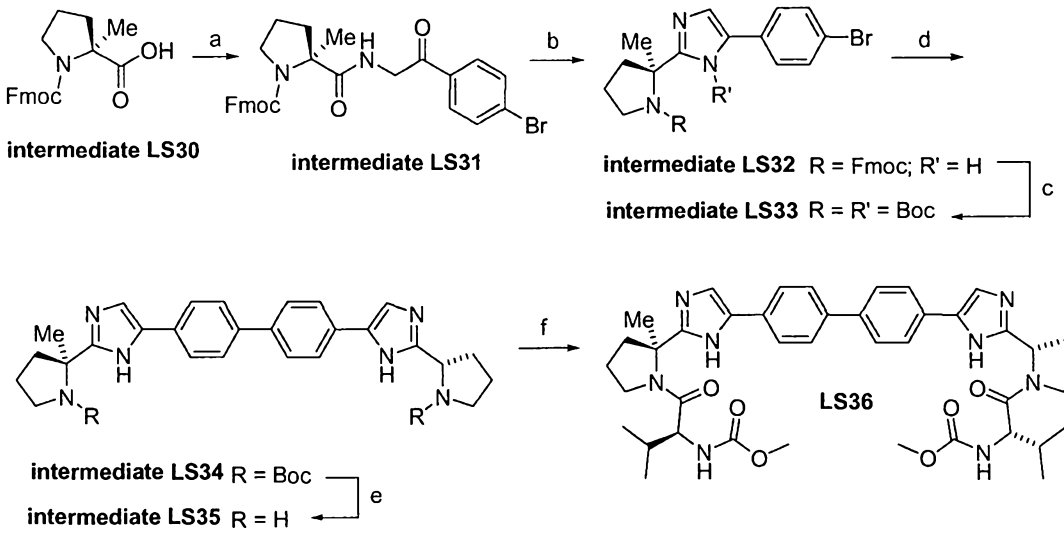
para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{48}N_8O_7$: 753,4; encontrado 753,9. Diastereômero 2: 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,79-0,98 (m, 6H) 1,91-2,06 (m, 4H) 2,07-2,23 (m, 4H) 3,51-3,69 (m, 8H) 3,74-3,90 (m, 2H) 4,06 (t, *J* = 7,48 Hz, 1H) 4,20-4,33 (m, 1H) 4,36-4,49 (m, 2H) 4,55 (s, 2H) 4,71 (s, 1H) 4,97-5,05 (m, 1H) 5,08 (s, 1H) 5,53 (s, 1H) 7,30 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H) 7,51 (s, 1H) 7,58-7,91 (m, 8H) 11,53 (s, 1H) 11,78 (s, 1H). LC (Cond'n 10): TR = 8,79 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{48}N_8O_7$: 753,4; encontrado 753,9.

Etapa b: Uma solução de 2-(benziloxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-ilidene)acetato de metila (intermediário LS28; Source: Moldes e outro, *Ila Farmaco*, 2001, *56*, 609 e Wuitschik e outro, *Ang. Chem. Int. Ed. Engl*, 2006, *45*, 7736; 200 mg, 0,721 mmol) em acetato de etila (7 mL) e CH_2Cl_2 (4,00 mL) foi desgaseificada por borbulhamento de nitrogênio durante 10 min. Dicarbonato de dimetila (0,116 mL, 1,082 mmol) e Pd/C (20 mg, 0,019 mmol) foram em seguida adicionados, a mistura reacional foi ajustada com um balão de hidrogênio e deixada agitar a temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi filtrada através de terra diatomácea (Celite®) e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de Biotage (carregado com diclorometano sobre amostra 25; eluído sobre coluna 25S com diclorometano para 3CV em seguida 0 a 5% de metanol/diclorometano para 250 mL em seguida manter em 5% de metanol/diclorometano para 250 mL; frações de 9 mL). Frações contendo o produto desejado foram concentradas para fornecer 167 mg de 2-(metoxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acetato de metila como um óleo incolor que se solidificou em repouso. 1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 3,29-3,40 (m, 1H) 3,70 (s, 3H) 3,74 (s, 3H) 4,55 (t, *J* = 6,41 Hz, 1H) 4,58-4,68 (m, 2H) 4,67-4,78 (m, 2H) 5,31 (br s, 1H). MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_8H_{13}NO_5$: 204,1; encontrado 204,0. Ao 2-(metoxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acetato de metila (50 mg, 0,246 mmol) em THF (2 mL) e água (0,5 mL) foi adicionado monoidrato de hidróxido de lítio (10,33 mg, 0,246 mmol). A solução resultante foi deixada agitar durante a noite em temperatura ambiente, em seguida concentrada até a secura para fornecer o intermediário LS29 como um pó incolor. 1H RMN (500 MHz, CH_3OD) δ ppm 3,38-3,50 (m, 1H) 3,67 (s, 3H) 4,28 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H) 4,57-

4,79 (m, 4H).

Exemplo LS36

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila



Legenda da figura: intermediário

Etapa a: Ao ácido (S)-1-(((9H-fluoren-9-il)metóxi)carbonil)-2-metilpirrolidina-2-carboxílico (intermediário LS30; 1,5 g; 4,3 mmols) em 50 mL de DMF foram adicionados sequencialmente cloridrato de 2-amino-1-(4-bromofenil)etanona (1,2 g; 4,7 mmols), HOAT (290 mg; 2,1 mmols), base de Hunig (0,7 mL; 4,3 mmols) e EDCI (1,2 g; 6,4 mmols). Após 1h, a mistura reacional foi vertida em 150 mL de água e deixada agitar durante 15 min antes de filtrar o precipitado resultante que foi dissolvido em diclorometano e secado sobre sulfato de magnésio. A mistura de diclorometano foi filtrada e aplicada a uma amostra Biotage 40. Cromatografia sobre uma coluna de 40M (25 a 60% de acetato de etila/hexano para 1200 mL) forneceu 2-(2-(4-bromofenil)-2-oxoetilcarbamoil)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de (S)-(9H-fluoren-9-il)metila (intermediário LS31; 2,4 g; quant) como uma espuma amarela. LC (Cond'n 11): TR = 3,75 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{29}H_{27}BrN_2O_4$: 547,1; encontrado 547,0.

Etapa b: Uma mistura de acetato de amônio (844 mg; 10,97 mmols) e 2-(2-(4-bromofenil)-2-oxoetilcarbamoil)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de (S)-(9H-

fluoren-9-il)metila (intermediário LS31; 1,00g; 1,83 mmol) foi aquecida para 140°C em 25 mL de xileno durante 2,5h em cujo tempo a mistura reacional foi concentrada e carregada com diclorometano sobre uma amostra Biotage 40. Purificação por meio de Biotage (5 a 60% de acetato de etila /hexano para 1000 mL com 400 mL de tempo de retenção) forneceu 2-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de (S)-(9H-fluoren-9-il)metila (intermediário LS32; 469 mg; 49%) como um líquido âmbar. LC (Cond'n 12): TR = 3,09 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{29}H_{26}BrN_3O_2$: 528,1; encontrado 528,5.

Etapa c: Ao 2-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de (S)-(9H-fluoren-9-il)metila (intermediário LS32; 329 mg; 0,62 mmol) em 3 mL de DMF foi adicionado 1,5 mL de piperidina. A mistura reacional foi concentrada por meio de uma corrente de nitrogênio durante a noite. O resíduo resultante foi lavado com hexano e passado através de um cartucho de MCX (Oasis; 6 g; pré-condicionado com dois comprimentos de coluna de metanol). O cartucho foi lavado com dois comprimentos de coluna de metanol e o produto foi eluído com amônia/metanol. A concentração forneceu 193 mg de (S)-5-(4-bromofenil)-2-(2-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol que foi dissolvido em 6 mL de diclorometano e combinado com di-t-butildicarbonato (413 mg; 1,89 mmol), DMAP (15 mg; 0,13 mmol) e TEA (0,17 mL; 1,30 mmol). Após 48h, a mistura reacional foi concentrada e purificada por meio de cromatografia em um sistema Biotage fornecendo 5-(4-bromofenil)-2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-imidazol-1-carboxilato de (S)-*terc*-butila (intermediário LS33; 150 mg; 48%) como um sólido esbranquiçado. LC (Cond'n 5): TR = 3,75 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{24}H_{32}BrN_3O_4$: 506,2; encontrado 506,4

Etapa d: 2-(5-(4'-(2-((S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butila (intermediário LS34) foi preparado em um modelo similar à preparação de 1d empregando o intermediário LS33 em vez de 1b. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6; 100°C) δ ppm 1,18-1,29 (m, 9H) 1,29-1,40 (m, 9H) 1,75-1,82 (m, 3H) 1,81-2,39 (m, 8H) 3,35-3,75 (m, 4H) 4,81-4,92 (m, 1H) 7,36-7,45 (m, 1H)

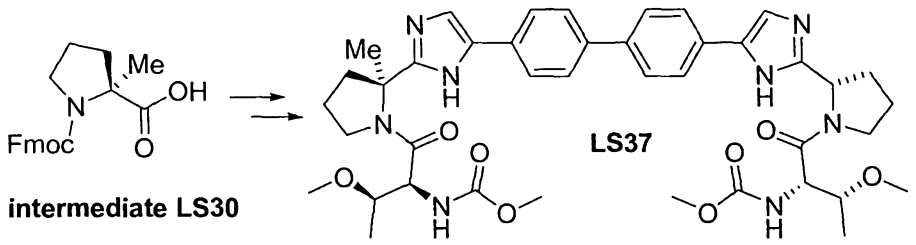
7,57-7,74 (m, 5H) 7,76-7,89 (m, 4H) 11,29-11,63 (m, 2H). LC (Cond'n 5): TR = 2,49 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{37}H_{46}N_6O_4$: 639,4; encontrado 639,9.

Etapa e: 2-((S)-2-metilpirrolidin-2-il)-5-(4'-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol (intermediário LS35) foi preparado em um modelo similar à preparação de 1e empregando o intermediário LS34 em vez de 1d. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,76-1,83 (m, 3H) 1,92-2,23 (m, 6H) 3,31-3,49 (m, 4H) 4,88-4,97 (m, 1H) 7,76-7,88 (m, 5H) 7,90-8,04 (m, 5H) 9,72-9,82 (m, 1H) 10,04-10,16 (m, 1H); prótons de imidazol e NH de pirrolidina não levados em consideração. LC (Cond'n 5): TR = 1,79 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{27}H_{30}N_6$: 439,2; encontrado 439,5.

Etapa f: Composto LS36 foi preparado em um modelo similar à preparação de exemplo 1 empregando o intermediário LS35 em vez de 1e e *Cap*-51 em vez de *Cap*-1. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,72-0,97 (m, 12H) 1,77 (s, 3H) 1,86-2,08 (m, 8H) 2,09-2,19 (m, 2H) 2,25-2,39 (m, 2H) 3,49-3,59 (m, 6H) 3,81 (d, *J* = 6,71 Hz, 4H) 4,06 (q, *J* = 7,83 Hz, 2H) 5,08 (dd, *J* = 7,02, 3,05 Hz, 1H) 7,12 (d, *J* = 8,85 Hz, 1H) 7,27-7,34 (m, 1H) 7,46-7,55 (m, 1H) 7,59-7,73 (m, 4H) 7,75-7,86 (m, 3H) 11,66 (s, 1H) 11,77 (s, 1H). LC (Cond'n 5): TR = 2,25 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{52}N_8O_6$: 753,4; encontrado 754,0.

Exemplo LS37

((1S,2R)-2-metóxi-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila



Legenda da figura: intermediário

Composto LS37 foi preparado em um modelo similar à preparação de LS36 de intermediário LS30 utilizando *Cap-86* em vez de *Cap*-51. 1H

RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,99-1,17 (m, 6H) 1,76 (s, 3H) 1,87-2,09 (m, 4H) 2,10-2,23 (m, 2H) 2,34-2,38 (m, 2H) 2,56-2,60 (m, 1H) 2,63 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H) 3,17 (s, 3H) 3,19 (s, 3H) 3,37-3,51 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,75-3,96 (m, 4H) 4,13-4,36 (m, 2H) 5,07 (dd, *J* = 7,48, 3,20 Hz, 1H) 7,20 (d, *J* = 8,54 Hz, 1H) 7,24-7,34 (m, 1H) 7,50 (dd, *J* = 7,17, 1,98 Hz, 1H) 7,59-7,73 (m, 4H) 7,76-7,86 (m, 3H) 11,65 (s, 1H) 11,77 (s, 1H). LC (Cond'n 13): TR = 4,30 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{52}N_8O_8$: 785,4; encontrado 785,4.

Condições de LC de Seção F para determinação do tempo de retenção

Condição 1

Coluna: Fenomenex-Luna 4,6 X 50 mm S10

% de B Inicial = 0

% de B Final = 100

Tempo de gradiente = 4 min

Taxa de fluxo = 4 mL/Min

Comprimento de onda = 220

Solvente A = 10% de metanol - 90% de H_2O - TFA a 0,1%

Solvente B = 90% de metanol - 10% de H_2O - TFA a 0,1%

Condição 2

Coluna: Waters-Sunfire 4,6 X 50 mm S5

% de B Inicial = 0

% de B Final = 100

Tempo de gradiente = 2 min

Taxa de fluxo = 4 mL/Min

Comprimento de onda = 220

Solvente A = 10% de metanol - 90% de H_2O - TFA a 0,1%

Solvente B = 90% de metanol - 10% de H_2O - TFA a 0,1%

Condição 3

Coluna: Fenomenex 10u 3,0 X 50 mm

% de B Inicial = 0

% de B Final = 100

Tempo de gradiente = 2 min

Taxa de fluxo = 4 mL/Min

Comprimento de onda = 220

Solvente A = 10% de metanol - 90% de H_2O - TFA a 0,1%

Solvente B = 90% de metanol - 10% de H_2O - TFA a 0,1%

Condição 4

Coluna: Fenomenex-Luna 3,0 X 50 mm S10

% de B Inicial = 0

% de B Final = 100

Tempo de gradiente = 3 min

Taxa de fluxo = 4 mL/Min

Comprimento de onda = 220

Solvente A = 10% de metanol - 90% de H_2O - TFA a 0,1%

Solvente B = 90% de metanol - 10% de H_2O - TFA a 0,1%

Condição 5

Coluna: Fenomenex-Luna 4,6 X 50 mm S10

% de B Inicial = 0

% de B Final = 100

Tempo de gradiente = 3 min

Taxa de fluxo = 4 mL/Min

Comprimento de onda = 220

Solvente A = 10% de metanol - 90% de H_2O - TFA a 0,1%

Solvente B = 90% de metanol - 10% de H_2O - TFA a 0,1%

Condição 6

Coluna: Xbridge C18 4,6 X 50 mm S5

% de B Inicial = 0

% de B Final = 100

Tempo de gradiente = 3 min

Taxa de fluxo = 4 mL/Min

Comprimento de onda = 220

Solvente A = 95% : 5% de H_2O : ACN, 10 mm de acetato de amônio

Solvente B = 5% : 95% de H_2O : ACN, 10 mm de acetato de amônio

Condição 7

Coluna: Fenomenex C18 10u 4,6 X 30 mm

% de B Inicial = 0

% de B Final = 100

Tempo de gradiente = 3 min

Taxa de fluxo = 4 mL/Min

Comprimento de onda = 220

Solvente A = 10% de metanol - 90% de H_2O - TFA a 0,1%

Solvente B = 90% de metanol - 10% de H_2O - TFA a 0,1%

Condição 8

Coluna: Fenomenex LunaC18 10u 4,6 X 30 mm

% de B Inicial = 0

% de B Final = 100

Tempo de gradiente = 2 min

Taxa de fluxo = 5 mL/Min

Comprimento de onda = 220

Solvente A = 10% de metanol - 90% de H_2O - TFA a 0,1%

Solvente B = 90% de metanol - 10% de H_2O - TFA a 0,1%

Condição 9

Coluna: Fenomenex C18 10u 4,6 X 30 mm

% de B Inicial = 0

% de B Final = 100

Tempo de gradiente = 10 min

Taxa de fluxo = 4 mL/Min

Comprimento de onda = 220

Solvente A = 95% : 5% de H_2O : ACN, 10 mm de acetato de amônio

Solvente B = 5% : 95% de H_2O : ACN, 10 mm de acetato de amônio

Condição 10

Coluna: Fenomenex 10u 3,0 X 50 mm

% de B Inicial = 0

% de B Final = 100

Tempo de gradiente = 3 min

Taxa de fluxo = 4 mL/Min

Comprimento de onda = 220

Solvente A = 10% de metanol - 90% de H_2O - TFA a 0,1%

Solvente B = 90% de metanol - 10% de H_2O - TFA a 0,1%

Condição 11

Coluna: Xterra 4,6 X 30 mm S5

% de B Inicial = 0

% de B Final = 100

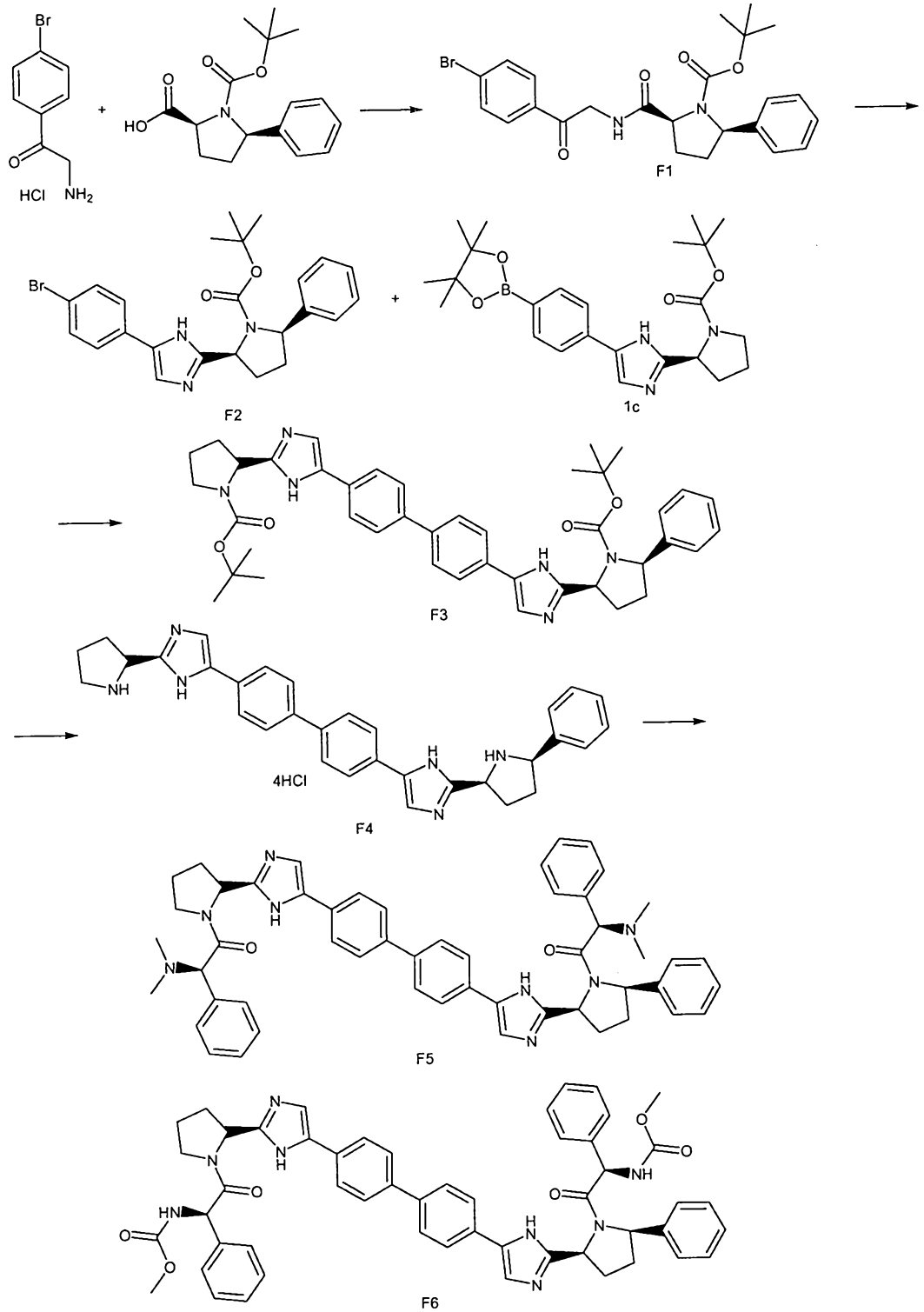
Tempo de gradiente = 2min

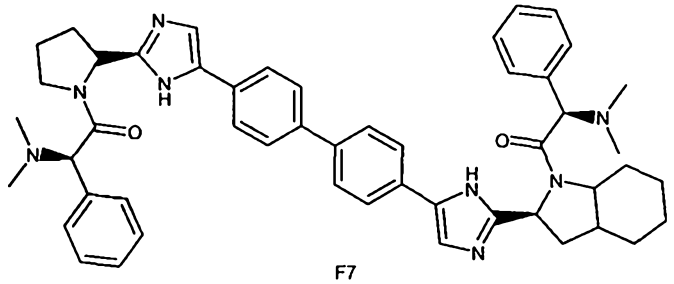
Taxa de fluxo = 5 mL/Min

Comprimento de onda = 220

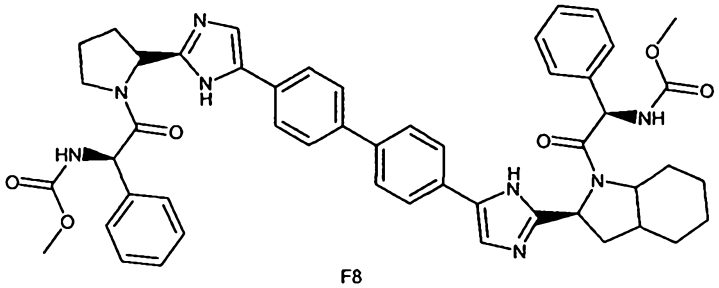
Solvente A = 95% : 5% de H_2O : ACN, 10 mm de acetato de amônio

Solvente B = 5% : 95% de H_2O : ACN, 10 mm de acetato de amônio


Br
HCl NH2
HO
F1
F2
1c
F3
4HCl
F4
F5
F6



F7



F8

Composto F1 foi preparado em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar 1a com a seguinte modificação: ácido (2S,5R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico foi utilizado em vez de N-Boc-L-prolina.

Composto F2 foi preparado em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar 1b.

Composto F3 foi preparado em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar 1d.

Composto F4 foi preparado em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar 1e.

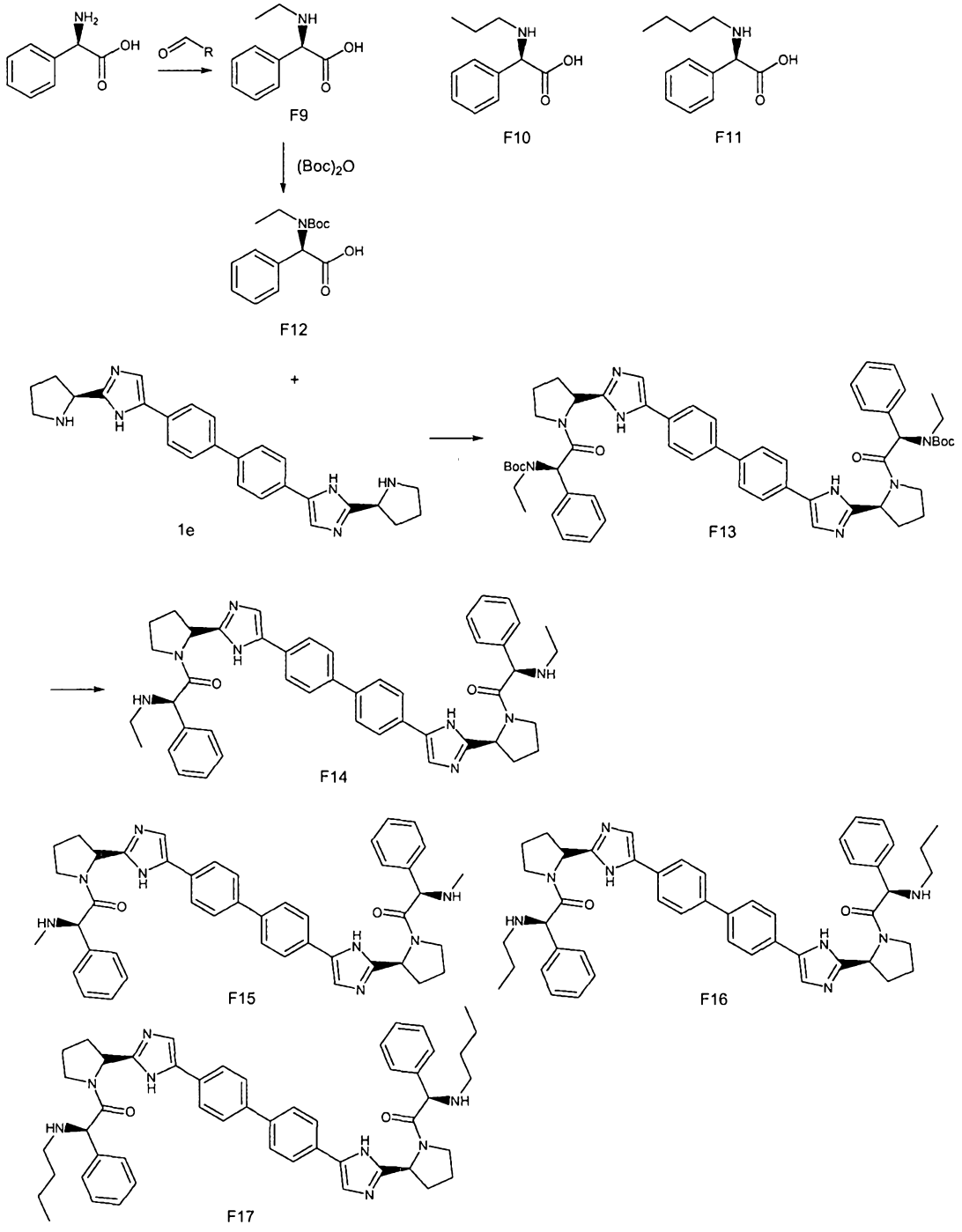
Compostos F5, F6 foram preparados em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar o exemplo 1 do Composto F4.

Compostos F7, F8 foram preparados em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar F5 com a seguinte modificação: ácido (2S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)octaidro-1H-indol-2-carboxílico foi utilizado em vez de ácido (2S,5R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico.

Entrada	*Nome do Composto*	*Tempo de retenção (Condição de LC); índice de homogeneidade, dados de MS*
F1		TR = 3,838 minutos

		(condição 1, 94%); L-RMS: Anal. Calcd. para C24H27BrN2O4 486,12; encontrado: 487,26 $(M+H)^+$.
F2		TR = 3,175 minutos (condição 1, 83%); L-RMS: Anal. Calcd. para C24H27BrN2O4 467,12; encontrado: 468,26 $(M+H)^+$.
F3		TR = 2,965 minutos (condição 1, 93%); L-RMS: Anal. Calcd. para C42H48N6O4 700,37; encontrado: 701,49 $(M+H)^+$.
F4		TR = 2,083 minutos (condição 1, 98%); L-RMS: Anal. Calcd. para C32H32N6 500,27; encontrado: 501,40 $(M+H)^+$.
F5		TR = 1,222 minutos (condição 3, 98%); L-RMS: Anal. Calcd. para C52H54N8O2 822,44; encontrado: 823,5 $(M+H)^+$.
F6	((1*R*)-2-((2*R*)-2-(5-(4'-(2-((2*S*,5*R*)-1-((2*R*)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-5-fenil-2-	TR = 1,512 minuto (condição 3, 98%); LRMS: Anal. Calcd. para C52H50N8O6 882,39;

	pirrolidinil)-1*H*-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	encontrado: 883,45 $(M+H)^+$.
F7	*rel*-(1*R*)-2-((2*S*)-2-(4-(4'-(2-((2*S*)-1-((2*R*)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)octaidro-1*H*-indol-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-*N*,*N*-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina	TR = 1,223 minuto (condição 3, 98%); LRMS: Anal. Calcd. para C50H56N8O2 800,45; encontrado: 801,51 $(M+H)^+$.
F8	*rel*-((1*R*)-2-((2*S*)-2-(4-(4'-(2-((2*S*)-1-((2*R*)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)octaidro-1*H*-indol-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	TR = 1,513 minuto (condição 3, 98%); LRMS: Anal. Calcd. para C50H56N8O2 860,40; encontrado: 861,42 $(M+H)^+$.



Compostos F9, F10, e F11 foram preparados em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar *Cap*-3, primeira metade do procedimento utilizando acetaldeído, propionaldeído, e butiraldeído respectivamente.

Composto F12

$(Boc)_2O$ (2,295 g, 10,20 mmols) foi adicionado a uma mistura do composto F9 (1,0 g, 4,636 mmols), base de Hunig (1,78 mL, 10,20 mmols)

em CH_2Cl_2 (12 mL), e a mistura resultante foi agitada durante a noite. O componente volátil foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado por um sistema de HPLC de fase reversa (H_2O/metanol/TFA) para fornecer o composto F12 como uma cera clara (0,993 g).

LC (Cond,3): TR = 1,663 min; >95% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ C15H21NO4: 279,33; encontrado $[M+Na]^+$ 302,30

Composto F13 foi preparado em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar o exemplo 1 dos Compostos 1e e F12.

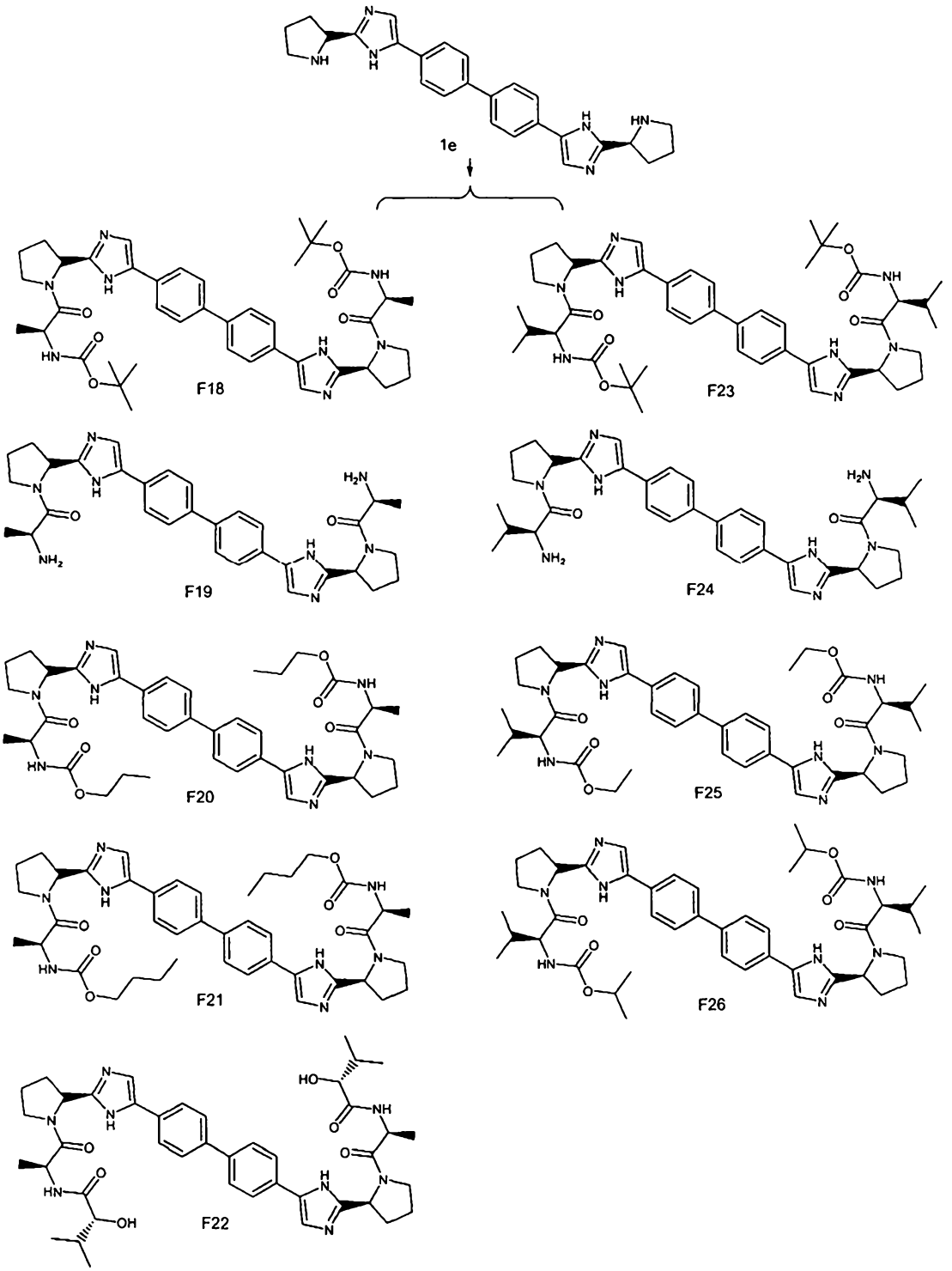
Composto F14 foi preparado em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar 132e.

Compostos F15, F16, e F17 foram preparados em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar F14.

Entrada	*Nome do Composto*	*Tempo de retenção (Condição de LC); índice de homogeneidade dados de MS*
F9		TR = 0,580 minuto (condição 1, 94%); LRMS: Anal. Calcd. para C10H13NO2 179,09; encontrado: 180,26 $(M+H)^+$.
F10		TR = 0,563 minuto (condição 3, 94%); LRMS: Anal. Calcd. para C11H15NO2 193,11; encontrado: 194,26 $(M+H)^+$.
F11		TR = 1,023 minuto (condição 3, 94%); LRMS: Anal. Calcd. para C12H17NO2 207,13; encontrado: 208,31 $(M+H)^+$.
F12		TR = 1,663 minuto (condição 3, 95%); LRMS: Anal. Calcd. para C15H21NO4 279,15; encontrado: 302,30 $(Na+H)^+$.

F13		TR = 2,595 minutos (condição 4, 94%); LRMS: Anal. Calcd. para C56H66N8O6 946,51; encontrado: 947,64 $(M+H)^+$.
F14	(1*R*)-*N*-etil-2-((2*S*)-2-(4-(4'-(2-((2*S*)-1-((2*R*)-2-(etilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1*H*-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanamina	TR = 1,55 minuto (condição 5, 90%); LRMS: Anal. Calcd. para C46H50N8O2 746,41; encontrado: 747,72 $(M+H)^+$.
F15	(1*R*)-*N*-metil-2-((2*S*)-2-(4-(4'-(2-((2*S*)-1-((2*R*)-2-(metilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1*H*-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanamina	TR = 1,50 minuto (condição 5, 94%); LRMS: Anal. Calcd. para C44H46N8O2 718,37; encontrado: 719,69 $(M+H)^+$.
F16	*N*-((1*R*)-2-oxo-1-fenil-2-((2*S*)-2-(4-(4'-(2-((2*S*)-1-((2*R*)-2-fenil-2-(propilamino)acetil)-2-pirrolidinil)-1*H*-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-1-propanamina	TR = 1,63 minuto (condição 5, 90%); LRMS: Anal. Calcd. para C48H54N8O2 774,43; encontrado: 775,76$(M+H)^+$.
F17	*N*-((1*R*)-2-((2*S*)-2-(4-(4'-(2-((2*S*)-1-((2*R*)-2-	TR = 1,81 minuto (condição 5, 85%); LRMS: Anal. Calcd.

	(butilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1*H*-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)-1-butanamina	para C50H58N8O2 802,47; encontrado: 803,79 $(M+H)^+$.



Os Compostos F18 e F23 foram preparados em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar o exemplo1 com a seguinte modificação: N-Boc-L-alanina e N-Boc-L-valina foram utilizadas em vez de N-Boc-L-prolina respectivamente.

O Composto F22 foi preparado em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar o exemplo 1 do Composto F19.

Os Compostos F19, F24 foram preparados em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar 132e.

Composto F25

((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((etoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de etila

A uma solução de F24 (0,06 g, 0,074 mmol) em DMF (1 mL) foram adicionados base de Hunig (0,105 mL, 0,593 mmol) e carbonocloridrato de etila (0,016 mL, 0,163 mmol) em seguida agitada em temperatura ambiente. Duas horas mais tarde, checada por LCMS. Existiram três maiores picos que indicaram o composto desejado, composto tri-acoplado, e tetra-acoplado. Interrompeu-se a reação e ela foi concentrada por pressão reduzida para obter óleo marrom claro que foi tratado com 10 mL de NH_3 a 2 M em metanol durante 20 minutos em seguida concentrada novamente para um sólido amarelo que foi purificado por LC preparativa para fornecer o composto F25 como um sal de TFA branco (57,6 mg).

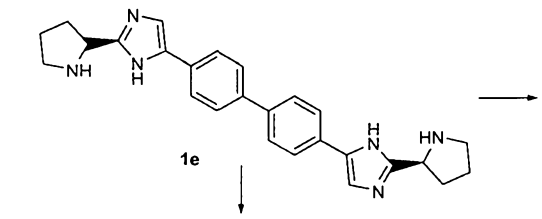
LC (Cond,6): TR = 1,932 min, LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ C42H54N8O6: 766,42; encontrado 767,55.

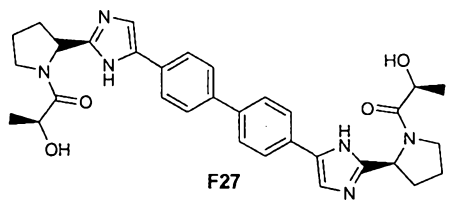
1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,69-0,94 (m, 12H) 1,16 (t, *J* = 7,02 Hz, 6H) 1,90-2,26 (m, 8H) 2,40 (d, *J* = 4,88 Hz, 2H) 3,73-3,92 (m, 4H) 3,94-4,08 (m, 4H) 4,12 (t, *J* = 7,78 Hz, 2H) 5,15 (t, *J* = 7,02 Hz, 2H) 7,26 (d, *J* = 8,54 Hz, 2H) 7,85-7,93 (m, 4H) 7,93-8,01 (m, 4H) 8,13 (s, 2H) 14,68 (s, 2H)

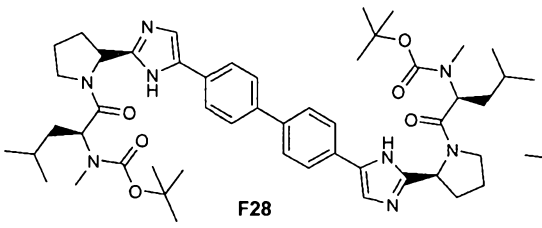
Os Compostos F20, F21, e F26 foram preparados em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar o exemplo 1.

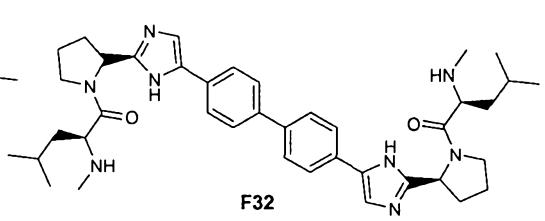
Entrada	*Nome do Composto*	*Tempo de retenção (Condição de LC); índice de homogeneidade dados de MS*
F18		TR = 2,257 minutos (condição 5, 96%); LRMS: Anal. Calcd. para C42H54N8O6 766,42; encontrado: 767,88 $(M+H)^+$.
F19		TR = 1,462 minuto (condição 5, 95%); LRMS: Anal. Calcd. para C32H38N8O2 566,31; encontrado: 567,79 $(M+H)^+$.
F20	((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(propoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de propila	TR = 1,338 minuto (condição 3, 89%); LRMS: Anal. Calcd. para C40H50N8O6 738,39; encontrado: 739,95 $(M+H)^+$.
F21	((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(butoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de butila	TR = 1,447 minuto (condição 3, 96%); LRMS: Anal. Calcd. para C42H54N8O6 766,93; encontrado: 768,02 $(M+H)^+$.
F22	(2S)-2-hidróxi-N-((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-((2S)-2-hidróxi-3-metilbutanoil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-	TR = 1,703 minuto (condição 4, 98%); LRMS: Anal. Calcd. para C42H54N8O 766,93; encontrado: 768,02 $(M+H)^+$.

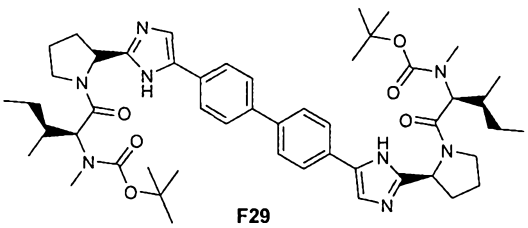
	il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)-3-metilbutanamida	
F23		TR = 2,881 minutos (condição 7, 93%); LRMS: Anal. Calcd. para C46H62N8O6 822,48; encontrado: 823,95 $(M+H)^+$.
F24		TR = 1,743 minuto (condição 7, 98%); LRMS: Anal. Calcd. para C36H46N8O2 622,37; encontrado: 624,07 $(M+H)^+$.
F25	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((etoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de etila	TR = 1,932 minuto (condição 6, 97%); LRMS: Anal. Calcd. para C42H54N8O6 766,42; encontrado: 767,55 $(M+H)^+$.
F26	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((isopropoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de isopropila	TR = 2,122 minutos (condição 6, 98%); LRMS: Anal. Calcd. para C44H58N8O6 794,45; encontrado: 795,58 $(M+H)^+$.

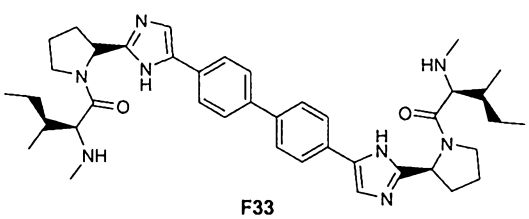


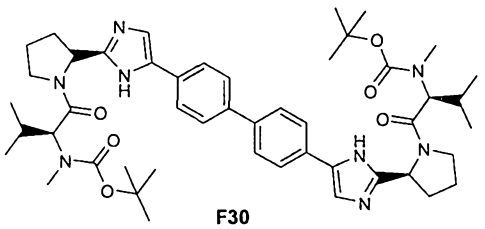


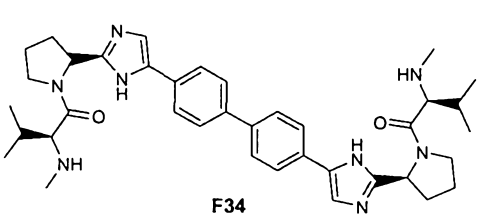


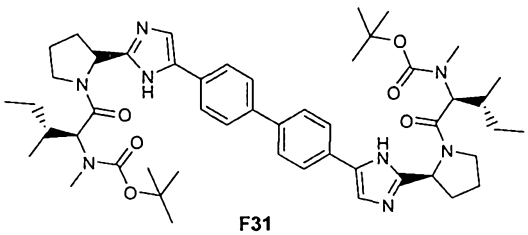


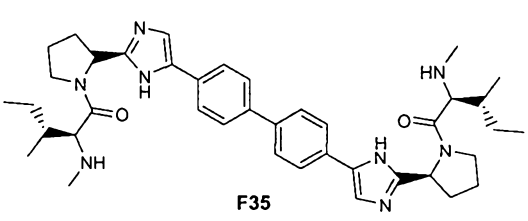












Entrada	*Nome do Composto*	*Tempo de retenção (Condição de LC); índice de homogeneidade, dados de MS*
F27	(2S)-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-hidroxipropanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-oxo-2-	TR = 1,03 minuto (condição 3, 98%); LRMS: Anal. Calcd. para C32H36N6O4 568,28; encontrado: 569,76 $(M+H)^+$.

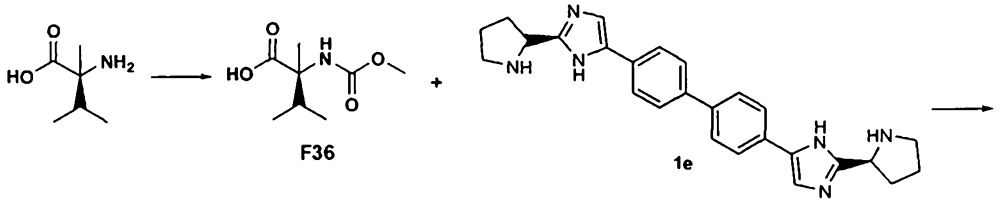
	propanol	
F28	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metilpentanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-3-metilbutil)metilcarbamato de *terc*-butila	TR = 1,847 minuto (condição 3, 95%); LRMS: Anal. Calcd. para C50H70N8O6 878,54; encontrado: 879,53 $(M+H)^+$.
F29	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-metilpentanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilbutil)metilcarbamato de *terc*-butila	TR = 2,202 minutos (condição 8, 98%); LRMS: Anal. Calcd. para C50H70N8O6 878,54; encontrado: 879,57 $(M+H)^+$.
F30	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)metilcarbamato *de terc*-butila	TR = 1,743 minuto (condição 8, 96%); LRMS: Anal. Calcd. para C48H66N8O6 850,51; encontrado: 851,52 $(M+H)^+$.
F31	((1S,2R)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(*terc*-butoxicarbonil)-N-metil-L-alloisoleucil)-2-pirrolidinil)-	TR = 1,82 minuto (condição 8, 98%); LRMS: Anal. Calcd. para C50H70N8O6 878,54; encontrado: 879,54 $(M+H)^+$.

	1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilbutil)metilcarbamato de *terc*-butila	
F32	(2S)-N,4-dimetil-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-4-metil-2-(metilamino)pentanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-oxo-2-pentanamina	TR = 3,715 minutos (condição 9, 98%); LRMS: Anal. Calcd. para C40H54N8O2 678,44; encontrado: 679,46 $(M+H)^+$.
F33	(2S)-N,3-dimetil-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-metil-2-(metilamino)pentanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-oxo-2-pentanamina	TR = 3,058 minutos (condição 9, 99%); LRMS: Anal. Calcd. para C36H46N8O2 678,44; encontrado: 679,61 $(M+H)^+$.
F34	(2S)-N,3-dimetil-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-metil-2-(metilamino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-oxo-2-butanamina	TR = 3,206 minutos (condição 9, 99%); LRMS: Anal. Calcd. para C38H50N8O2 650,41; encontrado: 651,41 $(M+H)^+$.
F35	(2S,3R)-N,3-dimetil-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-metil-2-	TR = 3,43 minutos (condição 9, 98%); LRMS: Anal. Calcd. para C40H54N8O2 678,44;

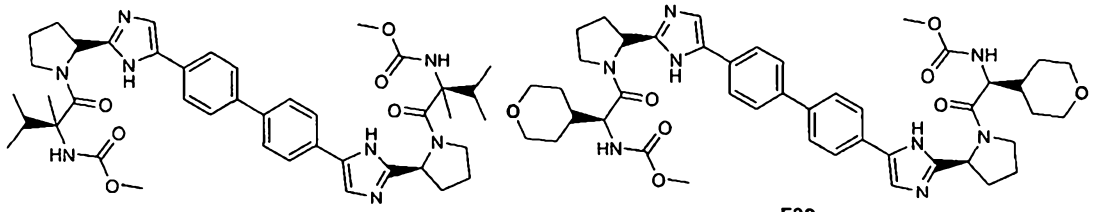
	(metilamino)pentanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-oxo-2-pentanamina	encontrado: 679,44 $(M+H)^+$.

Os Compostos F27 a F31 foram preparados em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar o exemplo 1.

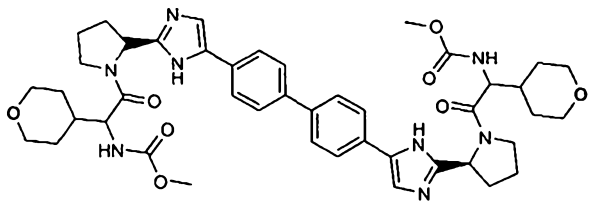
Os Compostos F32 a F35 foram preparados em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar 1e.



F36 1e



F37 F38



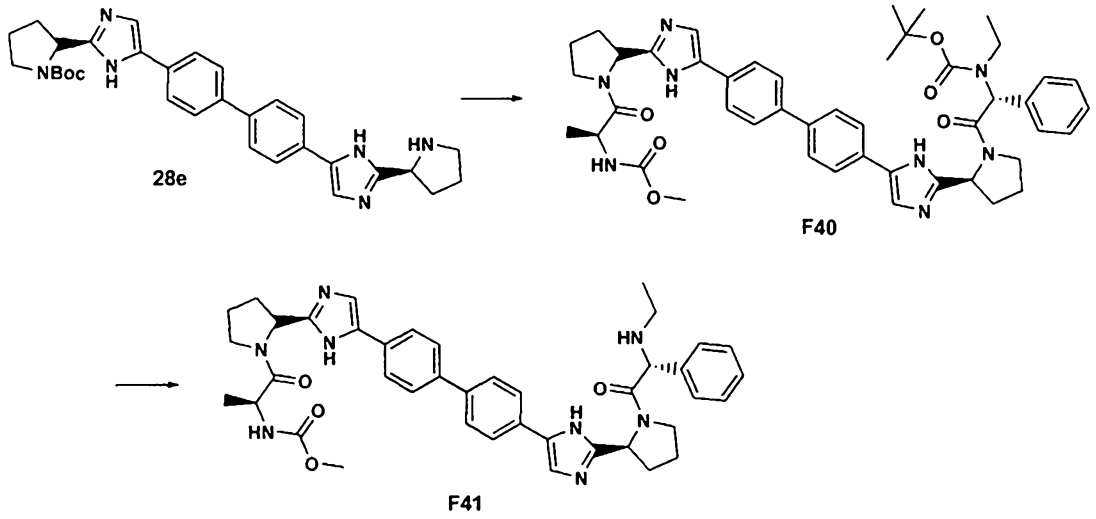
F39

Composto F36 foi preparado em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar *Cap*-52.

Os Compostos F37, F38, e F39 foram preparados em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar o exemplo 1 dos Composto F36 e LS16 respectivamente.

Entrada	*Composto*	*Tempo de retenção (Condição de LC); índice de homogeneidade, dados de MS*
F36		TR = 1,55 minuto (condição 10); LRMS: Anal. Calcd. para C10H13NO2 189,1; encontrado: 190,13 $(M+H)^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,71-1,00 (m, 6H) 1,16-1,41 (m, 3H) 1,75-2,09 (m, 1H) 3,39-3,64 (m, 3H) 7,13 (s, 1H) 12,27 (s, 1H)
F37	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2,3-dimetilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1,2-dimetilpropil)carbamato de metila	TR = 2,572 minutos (condição 4, 98%); LRMS: Anal. Calcd. para C42H54N8O6 766,42; encontrado: 767,48 $(M+H)^+$.
F38	((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metila	TR = 2,128 minutos (condição 7, 98%); LRMS: Anal. Calcd. para C44H54N8O8 822,41; encontrado: 823,45 $(M+H)^+$.
F39	(2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(((metoxicarbonil)amino)(tetraidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-	TR = 2,162 minutos (condição 7, 98%); LRMS: Anal. Calcd. para

	1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metila	C44H54N8O8 encontrado: $(M+H)^+$.	822,42; 823,49

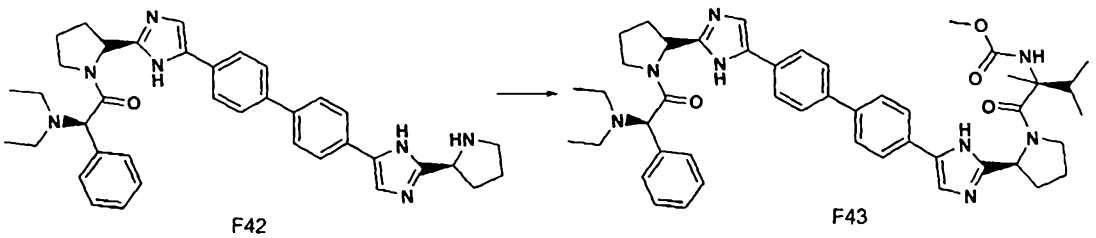


O Composto F41 foi preparado em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar o exemplo 1.

O Composto F42 foi preparado em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar 1e.

Entrada	*Nome do Composto*	*Tempo de retenção (Condição de LC); índice de homogeneidade, dados de MS*
F40		TR = 2,72 minutos (condição 10); LRMS: Anal. Calcd. para C46H54N8O6 814,42; encontrado: 815,98 $(M+H)^+$.
F41	((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(etilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-	TR = 2,048 minutos (condição 10, 95%); LRMS: Anal. Calcd. para C41H46N8O4 714,36; encontrado: 715,84 $(M+H)^+$.

	pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	

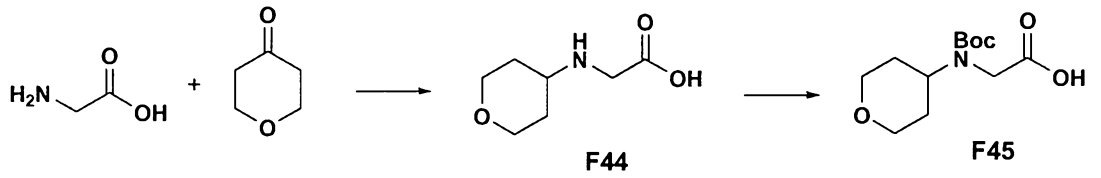


F42 F43

O Composto F42 foi preparado em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar o exemplo 28f empregando *Cap*-2 em vez de *Cap*-4.

O Composto F43 foi preparado em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar 2 do Composto F42.

Entrada	*Nome do Composto*	*Tempo de retenção (Condição de LC); índice de homogeneidade, dados de MS*
F42		TR = 2,0 minutos (condição 10, 95%); LRMS: Anal. Calcd. para C38H43N7O 613,35; encontrado: 614,40 $(M+H)^+$.
F43	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1,2-dimetilpropil)carbamato de metila	TR = 2,308 minutos (condição 10, 98%); LRMS: Anal. Calcd. para C50H70N8O6 784,44; encontrado: 785,49 $(M+H)^+$.



F44 F45

O Composto F44 foi preparado seguindo o papel abaixo com a seguinte modificação: glicina foi utilizada em vez de leucina.

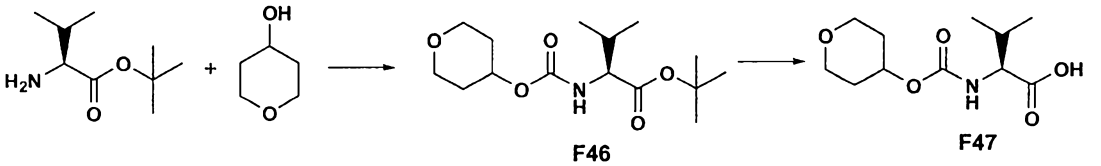
Um método simples para preparação de α-aminoácidos *N*-mono- e *N,N*-di-alquilados. Yuntao Song e outro., *Tetrahedron Lett.* 41, Outubro de 2000, Páginas 8225-8230.

1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,37-1,62 (m, 2H) 1,86 (dd, *J* = 12,36, 1,98 Hz, 2H) 3,01-3,12 (m, 1H) 3,15 (s, 2H) 3,25 (t, *J* = 11,75 Hz, 2H) 3,86 (dd, *J* = 11,44, 4,12 Hz, 2H) 7,67-8,48 (m, 1H).

Composto F45

Ácido 2-(tetraidro-2H-piran-4-ilamino)acético (0,2 g, 1,256 mmol) F44 foi dissolvido em DMF (22,5 mL) e Et_3N (2,5 mL, 17,94 mmols). Após 5 minutos BOC_2O (0,583 mL, 2,51 mmols) foi adicionado e a solução de reação foi aquecida para 60 °C durante 1 h. A reação foi concentrada por pressão reduzida fornecendo um óleo amarelo-claro ao qual foram adicionados 20 mL de HCl/H2O que foi ajustada para o pH 3 a 0 °C e agitada durante 10 minutos. A mistura reacional foi extraída por acetato de etila 3 X 20 mL, secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada até a secura. Éter foi adicionado e a mistura foi sonicada e filtrada fornecendo um sólido branco F45, ácido 2-(*terc*-butoxicarbonil(tetraidro-2H-piran-4-il)amino)acético, (0,14 g, 0,540 mmol, 43,0 % de produção).

1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,27-1,44 (m, 9H) 1,43-1,69 (m, 4H) 3,19-3,39 (m, 2H) 3,74 (s, 2H) 3,79-3,92 (m, 2H) 3,97-4,16 (m, 1H) 12,46 (s, 1H).



F46 F47

O Composto F46 foi preparado seguindo o procedimento refe-

renciado abaixo com a seguinte modificação: 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-*terc*-butila foi utilizado em vez de 2-(((9H-fluoren-9-il)metóxi)carbonilamino)-3-metilbutanoato de (S)-metila.

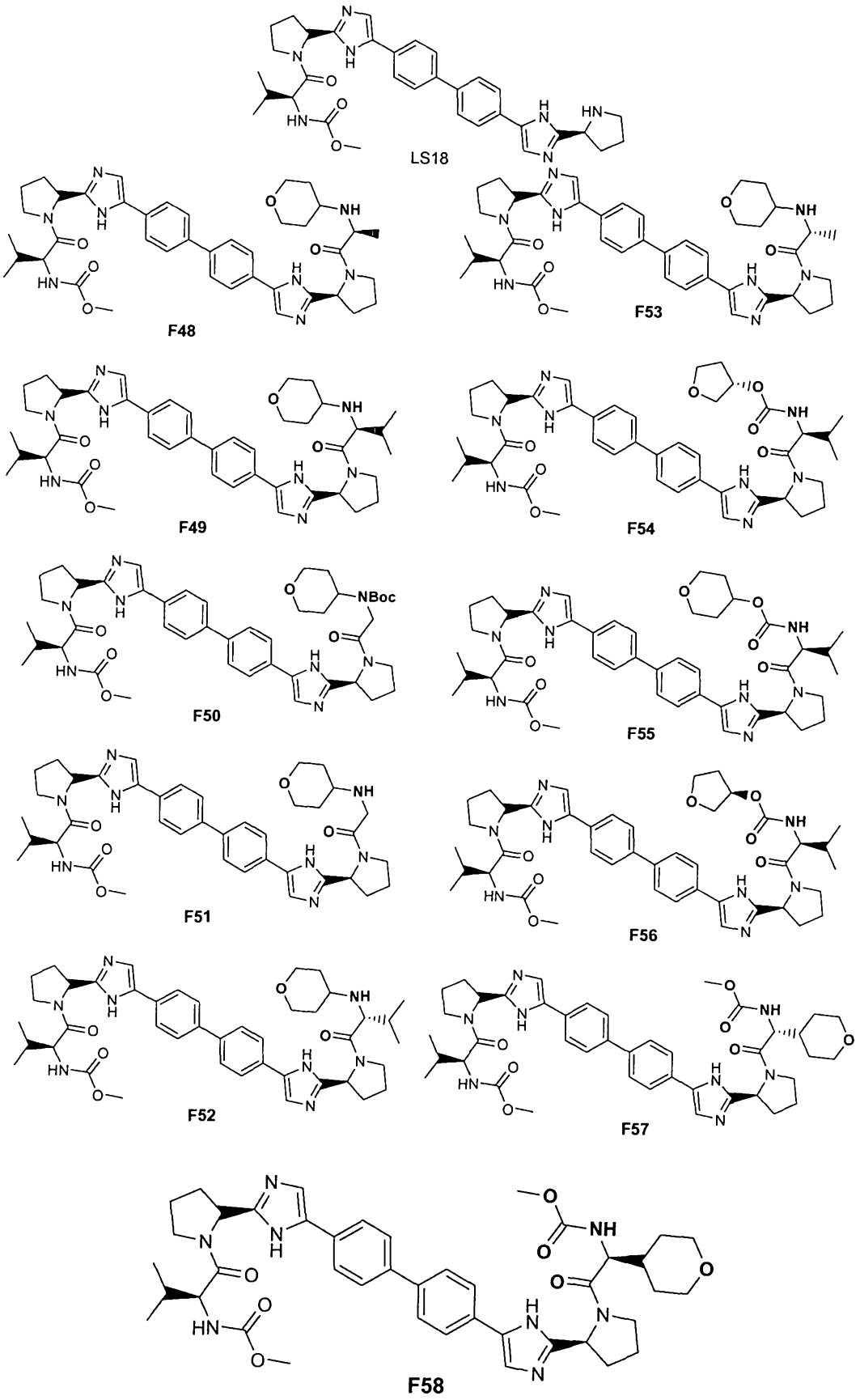
Hans-Joachim Knölker, e outro. *Synlett* 1997; 925-928

1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77-0,97 (m, 6H) 1,32-1,45 (m, 9H) 1,45-1,56 (m, 2H) 1,74-1,91 (m, 2H) 1,94-2,11 (m, 1H) 3,36-3,53 (m, 2H) 3,76 (dd, *J* = 8,09, 6,26 Hz, 1H) 3,77-3,90 (m, 2H) 4,69 (dd, *J* = 9,00, 4,73 Hz, 1H) 7,35 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H)

Composto F47

A um Composto 46 3-metil-2-((tetraidro-2H-piran-4-ilóxi)carbonilamino)butanoato de (S)-*terc*-butila (0,21 g, 0,697 mmol) foi adicionado HCl em dioxano (15 mL, 60,0 mmols) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante três horas. A reação foi realizada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer F47 ácido (S)-3-metil-2-((tetraidro-2H-piran-4-ilóxi)carbonilamino)butanóico (0,1694g, 0,691 mmol, 100 % de produção) como uma cera clara.

1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (t, *J* = 6,71 Hz, 6H) 1,41-1,60 (m, 2H) 1,85 (d, *J* = 12,21 Hz, 2H) 1,97-2,08 (m, 1H) 3,41 (t, *J* = 10,68 Hz, 1H) 3,45-3,52 (m, 1H) 3,64-3,74 (m, 1H) 3,77-3,89 (m, 2H) 4,63-4,72 (m, 1H) 7,32 (d, *J* = 8,55 Hz, 1H) 12,52 (s, 1H)



Os Compostos F48 a F58 exceto o F51 foram preparados em

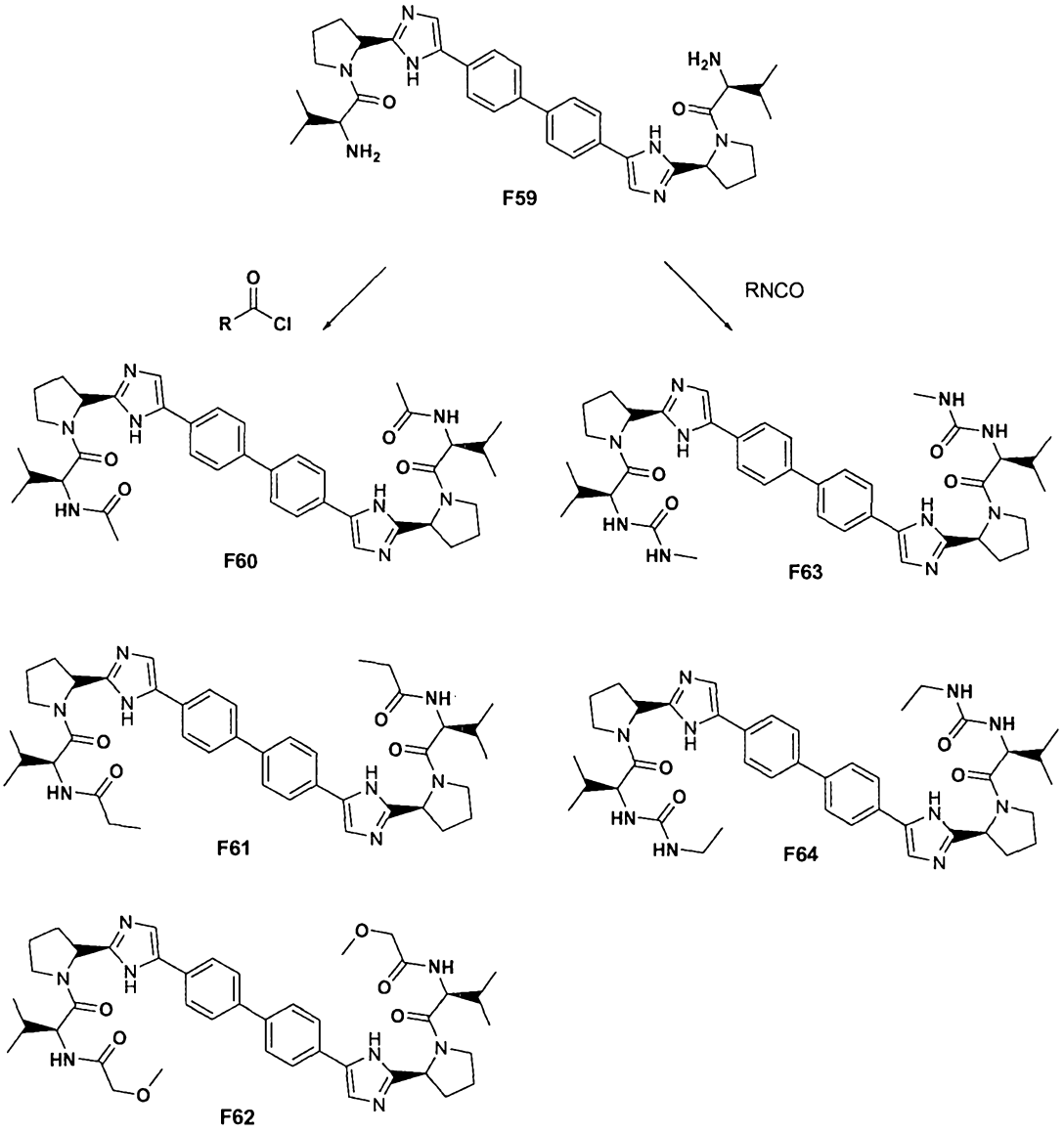
modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar o exemplo 1 do LS18.

O Composto F51 foi preparado em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar 1e do F50.

Entrada	*Nome do Composto*	*Tempo de retenção (Condição de LC); índice de homogeneidade, dados de MS*
F48	((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(tetraidro-2H-piran-4-il)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila	TR = 2,103 minutos (condição 7, 98%); L-RMS: Anal. Calcd. para C41H52N8O5 736,41; encontrado: 737,07 $(M+H)^+$.
F49	((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(tetraidro-2H-piran-4-il)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila	TR = 2,117 minutos (condição 7, 98%); L-RMS: Anal. Calcd. para C43H56N8O5 764,44; encontrado: 765,75 $(M+H)^+$.
F50		TR = 2,547 minutos (condição 7, 98%); L-RMS: Anal. Calcd. para C45H58N8O7 822,44; encontrado: 823,17 $(M+H)^+$.
F51	((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(tetraidro-2H-piran-4-il)glicil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila	TR = 2,138 minutos (condição 7, 96%); L-RMS: Anal. Calcd. para C40H50N8O5 722,39; encontrado: 723,63 $(M+H)^+$.

F52	((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(tetraidro-2H-piran-4-il)-D-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila	TR = 2,083 minutos (condição 7, 98%); LRMS: Anal. Calcd. para C43H56N8O5 764,44; encontrado: 765,78 $(M+H)^+$.
F53	((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(tetraidro-2H-piran-4-il)-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila	TR = 0,963 minuto (condição 11, 95%); LRMS: Anal. Calcd. para C43H54N8O7 736,41; encontrado: 737,54 $(M+H)^+$.
F54	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de (3S)-tetraidro-3-furanila	TR = 2,378 minutos (condição 7, 95%); LRMS: Anal. Calcd. para C43H54N8O7 794,41; encontrado: 795,94 $(M+H)^+$.
F55	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de tetraidro-2H-piran-4-ila	TR = 2,447 minutos (condição 7, 99%); LRMS: Anal. Calcd. para C44H56N8O7 808,43; encontrado: 809,42 $(M+H)^+$.
F56	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de (3R)-	TR = 2,398 minutos (condição 7, 96%); LRMS: Anal. Calcd. para C43H54N8O7 794,41; encontrado: 795,36 $(M+H)^+$.

	tetraidro-3-furanila	
F57	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	TR = 2,272 minutos (condição 7, 98%); L-RMS: Anal. Calcd. para C42H52N8O7 780,40; encontrado: 781,34 $(M+H)^+$.
F58	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	TR = 2,225 minutos (condição 7, 98%); L-RMS: Anal. Calcd. para C42H52N8O7 780,40; encontrado: 781,27 $(M+H)^+$.



Composto F59

O Composto F59 foi preparado em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar 26a com a seguinte modificação: Boc-L-val-OH foi utilizado em vez de Boc-D-val-OH.

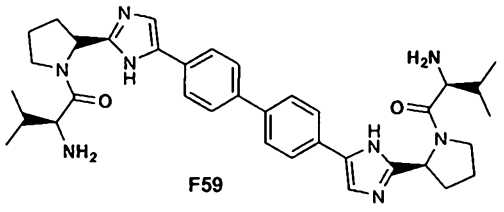
Os Compostos F60 a F62 foram preparados em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar o exemplo 29 do F59.

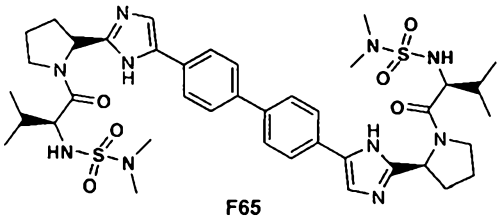
Os Compostos F63 e F64 foram preparados em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar Cap45.

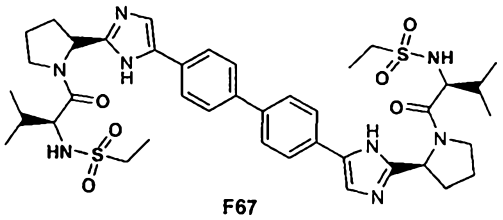
Entrada	*Nome do Composto*	*Tempo de retenção (Condição de LC); ín-*

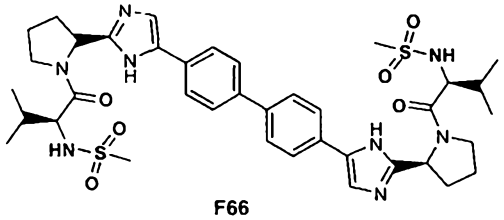
		dice de homogeneidade, dados de MS
F59		TR = 1,743 minuto (condição 7, 98%); LRMS: Anal. Calcd. para C36H46N8O2 622,37; encontrado: 624,07 $(M+H)^+$.
F60	N-((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-acetamido-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)acetamida	TR = 2,047 minutos (condição 10, 98%); LRMS: Anal. Calcd. para C40H50N8O4 706,44; encontrado: 707,77 $(M+H)^+$.
F61	N-((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-metil-2-(propionilamino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)propanamida	TR = 2,215 minutos (condição 10 98%); LRMS: Anal. Calcd. para C42H54N8O4 734,43; encontrado: 735,87$(M+H)^+$.
F62	2-metóxi-N-((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxiacetil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)acetamida	TR = 2,232 minutos (condição 10, 99%); LRMS: Anal. Calcd. para C42H54N8O6 766,93; encontrado: 768,05 $(M+H)^+$.
F63	1-metil-3-((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metilcarbamoil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)ureia	TR = 2,082 minutos (condição 10, 95%); LRMS: Anal. Calcd. para C40H52N10O4 736,42; encontrado:

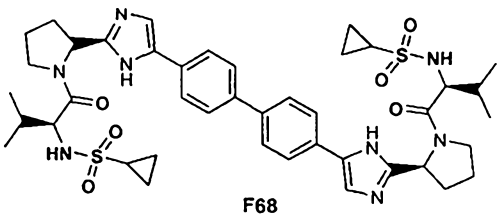
		737,86 $(M+H)^+$.
F64	1-etil-3-((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((etilcarbamoil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)ureia	TR = 1,617 minuto (condição 12, 93%); LRMS: Anal. Calcd. para C42H56N10O4 764,45; encontrado: 765,57 $(M+H)^+$.

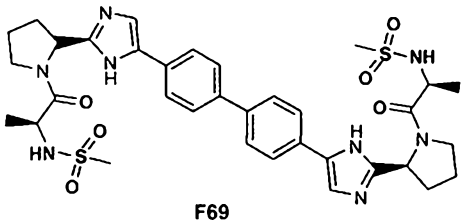












Composto F65

A uma solução de F59 (0,06 g, 0,074 mmol em DMF (1 mL) foram adicionados cloreto de dimetilsulfamoíla (0,016 mL, 0,148 mmol) e base de Hunig (0,078 mL, 0,445 mmol) em seguida agitada em temperatura ambiente durante 3 h. O solvente foi removido por pressão reduzida para obter o óleo marrom claro que foi purificado por PreHPLC fornecendo F65 N-((S)-

1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-(N,N-dimetilsulfamoilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)propano-2-sulfonamida (19,0 mg, 0,018 mmol, 24,08 % de produção)

1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,65-1,03 (m, 12H) 1,87-2,08 (m, 4H) 2,06-2,27 (m, 4H) 2,37-2,46 (m, 2H) 2,56-2,69 (m, 12H) 3,66-3,92 (m, 6H) 5,14 (t, *J* = 7,63 Hz, 2H) 7,49 (d, *J* = 9,16 Hz, 2H) 7,89 (d, *J* = 8,24 Hz, 4H) 7,96 (s, 4H) 8,14 (s, 2H) 14,72 (s, 2H)

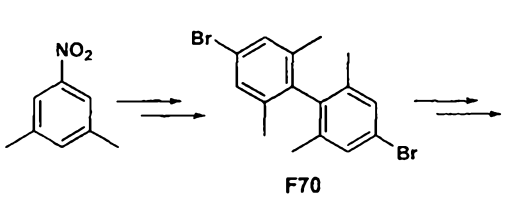
TR = 2,047 minutos (condição 10, 98%); LRMS: Anal. Calcd. para C40H50N8O4 706,38; encontrado: 707,77 $(M+H)^+$.

1b Fret (EC50,uM) = 0,21

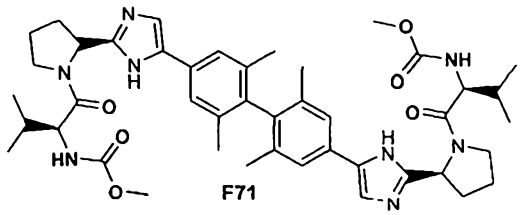
Os Compostos F66 a F69 foram preparados em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar F65 do Composto F59.

Entrada	*Nome do Composto*	*Tempo de retenção (Condição de LC); índice de homogeneidade, dados de MS*
F66	N-((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-metil-2-((metilsulfonil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)metanossulfonamida	TR = 2,02 minutos (condição 10, 98%); LRMS: Anal. Calcd. para C38H50N8O6S2 778,38; encontrado: 779,60 $(M+H)^+$.
F67	N-((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((etilsulfonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)etanossulfonamida	TR = 2,172 minutos (condição 10 98%); LRMS: Anal. Calcd. para C40H54N8O6S2 807,04; encontrado: 808,42 $(M+H)^+$.
F68	N-((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-	TR = 2,217 minutos

	((2S)-2-((ciclopropilsulfonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)ciclopropanossulfonamida	(condição 10, 93%); LRMS: Anal. Calcd. para C42H54N8O6S2 831,06; encontrado: 832,49 $(M+H)^+$.
F69	N-((1S)-1-metil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metilsulfonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)metanossulfonamida	TR = 1,983 minuto (condição 10, 95%); LRMS: Anal. Calcd. para C34H42N8O6S2 722,27; encontrado: 723,68 $(M+H)^+$.



F70



F71

O Composto F70 foi preparado seguindo o procedimento descrito em Anna Helms e outro., *J. Am. Chem. Soc.* 1992 114(15) pp 6227-6238.

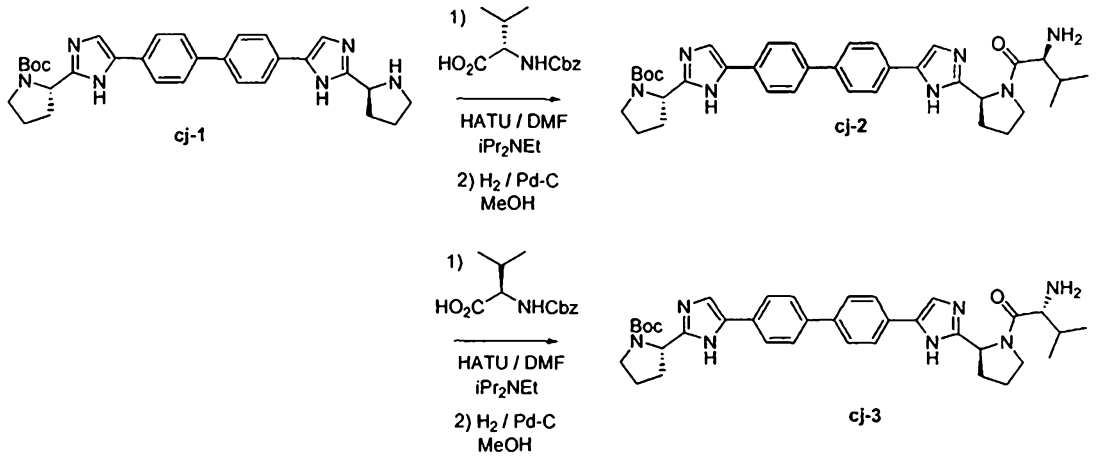
O Composto F71 foi preparado em modelo análogo ao procedimento utilizado para sintetizar o exemplo 1.

1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,69-0,95 (m, 12H) 1,92 (s, 12H) 1,97-2,27 (m, 8H) 2,40 (s, 2H) 3,55 (s, 6H) 3,73-3,97 (m, 4H) 4,12 (t, *J* = 7,78 Hz, 2H) 5,14 (t, *J* = 7,02 Hz, 2H) 7,34 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H) 7,49-7,70 (m, 4H) 8,04 (s, 2H) 14,59 (s, 2H)

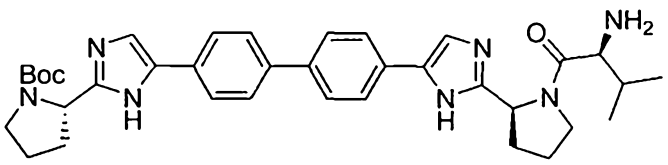
TR = 2,523 minutos (condição 7, 96%); LRMS: Anal. Calcd. para C44H58N8O6 794,45; encontrado: 795,48 $(M+H)^+$.

Seção cj: Síntese de Substituições de Carbamato

Exemplo cj-2 e cj-3



Preparação de 2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-amino-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butila (cj-2)



A uma solução de 2-(5-(4'-(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butila (cj-1) (1,00 g, 1,91 mmol), iPr_2NEt (1,60 mL, 9,19 mmols) e *N*-Z-valina (0,62 g, 2,47 mmols) em DMF (10 mL) foi adicionado HATU (0,92 g, 2,42 mmols). A solução foi deixada agitar em rt durante 1 h e em seguida foi vertida em água gelada (*ca.* 250 mL) e deixada descansar durante 20 min. A mistura foi filtrada e o sólido lavado com água e em seguida secado em vácuo durante a noite para fornecer um sólido incolor (1,78 g) que foi utilizado como tal na próxima etapa. LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{51}N_7O_5$: 757; encontrado: 758 $(M+H)^+$.

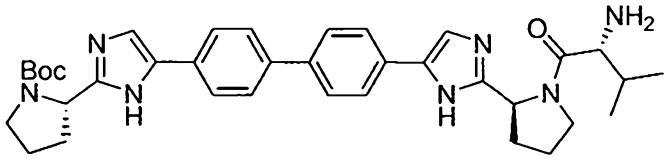
Uma mistura deste material (1,70 g) e Pd a 10%-C (0,37 g) em MeOH (100 mL) foi hidrogenada (pressão de balão) durante 12 h. A mistura foi em seguida filtrada e o solvente removido em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (sistema Biotage/ 0-10% de MeOH-CH_2Cl_2) para fornecer o composto do título como uma espuma amarelo-claro (0,90 g, 76%).

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18 (s, 0,35H), 11,73 (s, 0,65H), 11,89 (s, 0,65H), 11,82 (s, 0,35H), 7,77-7,81 (m, 3H), 7,57-7,71 (m, 5H), 7,50-7,52 (m,

2H), 5,17 (dd, *J* = 3,6, 6,5 Hz, 0,3H), 5,08 (dd, *J* = 3,6, 6,5 Hz, 0,7H), 4,84 (m, 0,3H), 4,76 (m, 0,7H), 3,67-3,69 (m, 1H), 3,50-3,62 (m, 1H), 3,34-3,47 (m, 2H), 2,22-2,28 (m, 2H), 2,10-2,17 (m, 2H), 1,74-2,05 (m, 6H), 1,40 (s, 4H), 1,15 (s, 5H), 0,85 - 0,91 (m, 4H), 0,79 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H).

LCMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{45}N_7O_3$: 623; encontrado: 624 $(M+H)^+$.

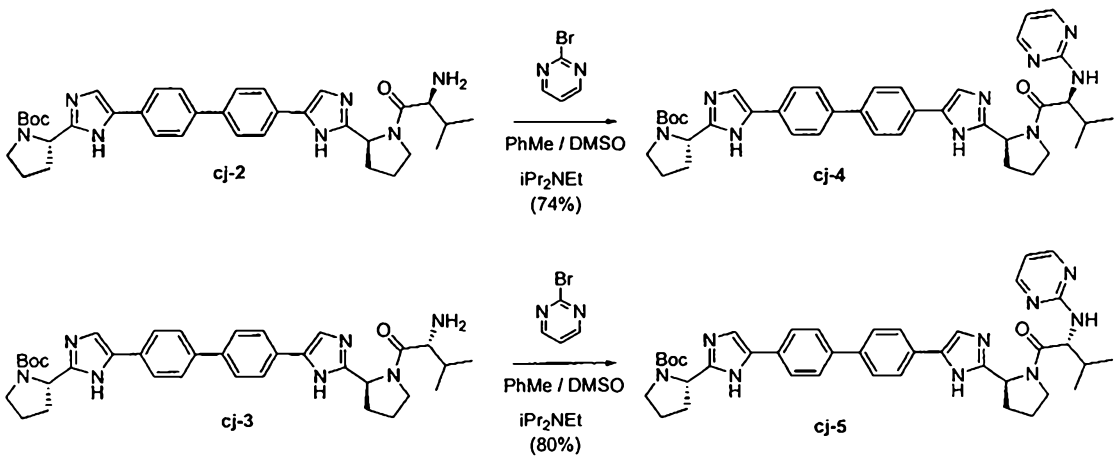
Preparação de 2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*R*)-2-amino-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butila (cj-3)



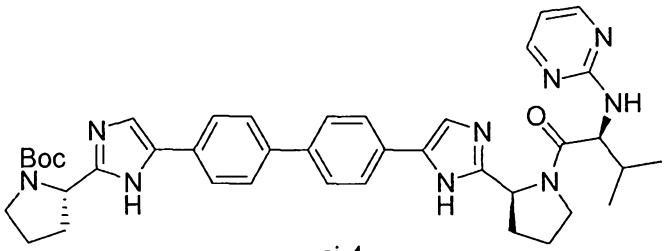
2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*R*)-2-amino-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butila (cj-3) foi preparado utilizando o mesmo método utilizado para preparar cj-2 para fornecer uma espuma incolor (1,15 g, 76%). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 0,35H), 12,04 (s, 0,65H), 11,89 (s, 0,65H), 11,81 (s, 0,35H), 7,78-7,83 (m, 3H), 7,60-7,71 (m, 5H), 7,43-7,52 (m, 2H), 5,22-5,25 (m, 0,4H), 5,05-5,07 (m, 0,6H), 4,83-4,86 (m, 0,5H), 4,72-4,78 (m, 0,5H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,49-3,64 (m, 2H), 3,35-3,43 (m, 2H), 2,19 -2,32 (m, 1H), 2,04-2,17 (m, 3H), 1,95-2,04 (m, 2H), 1,76-1,90 (m, 3H), 1,40 (s, 4H), 1,15 (s, 5H), 0,85-0,91 (m, 4H), 0,67 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 0,35 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H).

LCMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{45}N_7O_3$: 623; encontrado: 624 $(M+H)^+$.

Exemplo cj-4 e cj-5



Preparação de 2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*S*)-3-metil-2-(pirimidin-2-ilamino)butanoil)pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butila (cj-4)

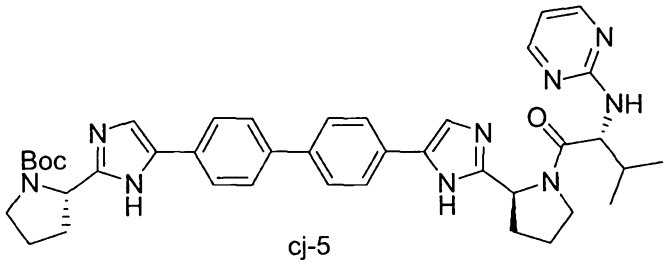


cj-4

Uma mistura de 2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-amino-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butila (cj-2) (0,45 g, 0,72 mmol), 2-bromopirimidina (0,37 g, 2,34 mmols) e iPr_2NEt (0,20 mL, 1,18 mmol) em tolueno-DMSO (4:1, 5 mL) foi aquecida a 90°C durante a noite. Os voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (YMC Pack C-18, 30X100 mm/MeCN-H_2O-TFA). O composto do título (0,56 g, 74%), como seu sal de TFA, foi obtido como um vidro laranja amarelado. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,56 (br s, 2H), 8,28 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,12 - 8,20 (m, 2H), 7,94 - 7,97 (m, 3H), 7,83 - 7,91 (m, 5H), 7,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,62 (app t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,99 - 5,10 (m, 2H), 4,50 (app t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,07 - 4,12 (m, 2H), 3,83 - 3,87 (m, 1H), 3,56 - 3,62 (m, 1H), 3,40 - 3,47 (m, 2H), 2,36 - 2,41 (m, 1H), 1,94 - 2,22 (m, 6H), 1,40 (s, 4H), 1,17 (s, 5H), 0,88 (app t, *J* = 6,5 Hz, 6H).

LCMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{47}N_9O_3$: 701; encontrado: 702 $(M+H)^+$.

Preparação de -2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*R*)-3-metil-2-(pirimidin-2-ilamino)butanoil)pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butila (cj-5)



cj-5

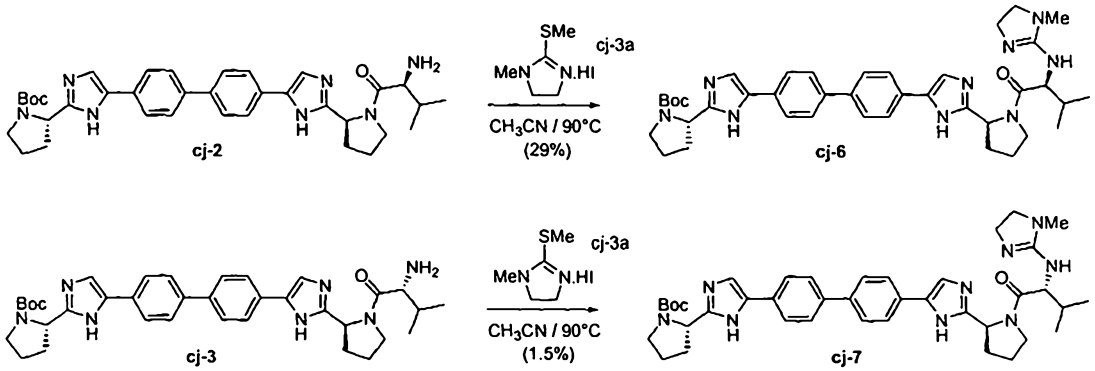
O sal de TFA do composto do título foi preparado seguindo o

mesmo método utilizado para preparar cj-4 para fornecer um sólido amarelo-claro (0,375 g, 59%).

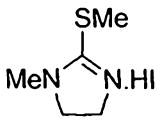
^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,67 (br s, 2H), 8,30 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 8,04 - 8,19 (m, 2H), 7,84 - 7,96 (m, 8H), 6,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,61 (app t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 5,17 (dd, *J* = 4,4, 8,0 Hz, 1H), 5,00 - 5,07 (m, 1H), 4,67 (dd, *J* = 7,3, 8,1 Hz, 1H), 3,91 - 3,96 (m, 1H), 3,70-3,75 (m, 1H), 3,56 - 3,62 (m, 1H), 3,42 - 3,45 (m, 1H), 2,39 - 2,43 (m, 2H), 2,04 - 2,16 (m, 5H), 1,94 - 1,97 (m, 2H), 1,40 (s, 4H), 1,17 (s, 5H), 0,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 2,5H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 2,5H), 0,86 (d, *J* = 6,6 Hz, 0,5H), 0,81 (d, *J* = 6,6 Hz, 0,5H).

LCMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{47}N_9O_3$: 701; encontrado: 702 $(M+H)^+$.

Exemplo cj-6 e cj-7



Preparação de Iodidrato de 1-metil-2-(metiltio)-4,5-diidro-1*H*-imidazol



cj-3a

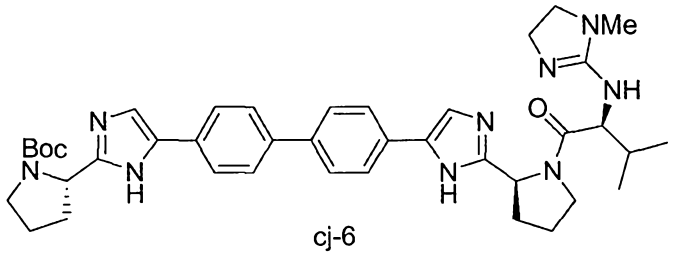
O composto do título foi preparado de acordo com : Kister, J.; Assef, G.; Dou, H. J.-M.; Metzger, J. *Tetrahedron* 1976, *32*, 1395. Desse modo, uma solução de *N*-metiletilenodiamina (10,8 g, 146 mmols) em EtOH-H_2O (1:1, 90 mL) foi preaquecida a 60°C e CS_2 (9,0 mL, 150 mmols) foi adicionado gota a gota. A mistura resultante foi aquecida a 60°C durante 3 h e em seguida HCl conc. (4,7 mL) foi lentamente adicionado. A temperatura foi elevada para 90°C e a agitação foi continuada durante 6 h. Após a mistura resfriada ter sido armazenada a -20°C, ela foi filtrada e o sólido resultante secado em vácuo para fornecer 1-metilimidazolidina-2-tiona (8,43g, 50%) como um sólido bege. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,15 (s, br, 1H), 3,67 -

3,70 (m, 2H), 3,53 - 3,58 (m, 2H), 3,11 (s, 3H).

A uma suspensão de 1-metilimidazolidina-2-tiona (5,17 g, 44,5 mmols) em acetona (50 mL) foi adicionado MeI (2,9 mL, 46,6 mmols). A solução foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 4 h e o sólido resultante foi rapidamente filtrado e em seguida secado em vácuo para fornecer iodidrato de 1-metil-2-(metiltio)-4,5-diidro-1*H*-imidazol (8,79 g, 77%) como um sólido bege.

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,83 (s, br, 1H), 3,99 - 4,12 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 2,99 (s, 3H).

Preparação de 2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*S*)-3-metil-2-(1-metil-4-5-diidroimidazol-2-ilamino)butanoil)pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butila (cj-6)

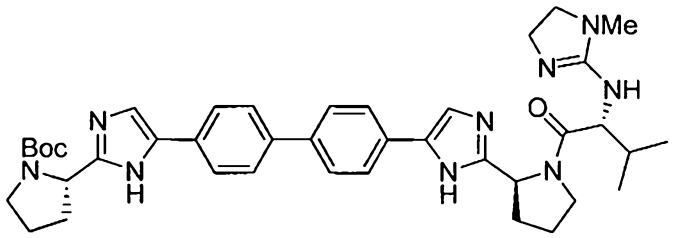


cj-6

Uma mistura de 2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-amino-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)-pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butila (cj-2) (0,280 g, 0,448 mmols) e iodidrato de 1-metil-2-(metiltio)-4,5-diidro-1*H*-imidazol (cj-3a) (0,121 g, 0,468 mmol) em CH_3CN (5 mL) foi aquecida a 90°C durante 12 h. Mais 0,030 g de iodidrato de 1-metil-2-(metiltio)-4,5-diidro-1*H*-imidazol (cj-3a) foi adicionado e o aquecimento continuado durante mais 12 h. A mistura reacional bruta foi diretamente purificada por HPLC prep (Luna C-18/MeCN-H_2O-TFA) para fornecer o sal de TFA do composto do título (0,089 g) como um sólido amarelo-claro que foi utilizado como tal nas etapas subsequentes.

LCMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{51}N_9O_3$: 705; encontrado: 706 $(M+H)^+$.

Preparação de 2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*R*)-3-metil-2-(1-metil-4-5-diidroimidazol-2-ilamino)butanoil)pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butila (cj-7)

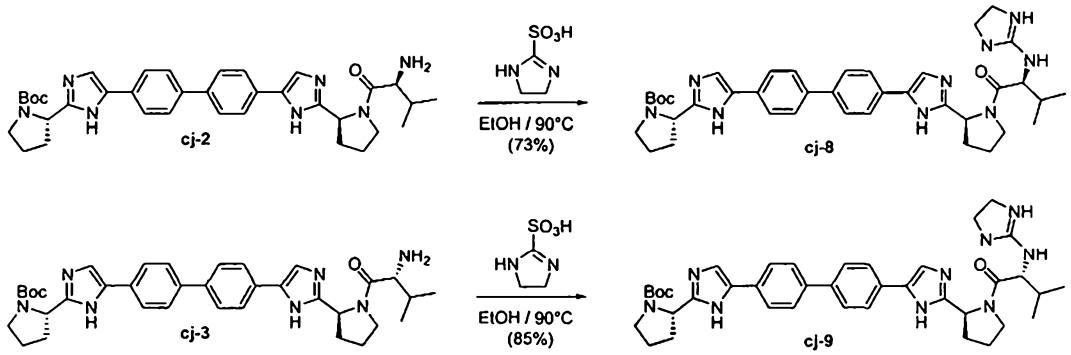


cj-7

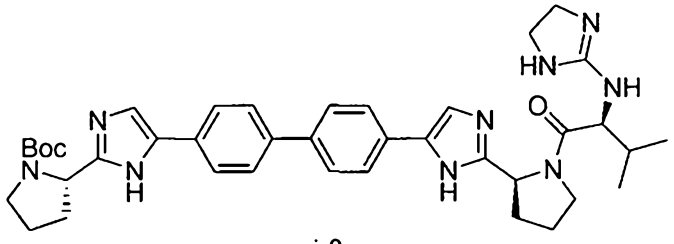
O composto do título foi preparado de cj-3 de acordo com o método descrito para a síntese de cj-6, exceto que a mistura reacional foi inicialmente purificada por HPLC prep (YMC-Pack 25 X 250 mm/MeCN-H_2O-NH_4OAc) e em seguida repurificada por HPLC prep (Luna Fenil-hexil//MeCN-H_2O-NH_4OAc). Esta forneceu o produto desejado (0,005 g) como uma espuma que foi utilizada como tal nas etapas subsequentes.

LCMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{51}N_9O_3$: 705; encontrado: 706 $(M+H)^+$.

Exemplo cj-8 e cj-9



Preparação de 2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*S*)-3-metil-2-(3,4-diidroimidazol-2-ilamino)butanoil)pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butila (cj-8)



cj-8

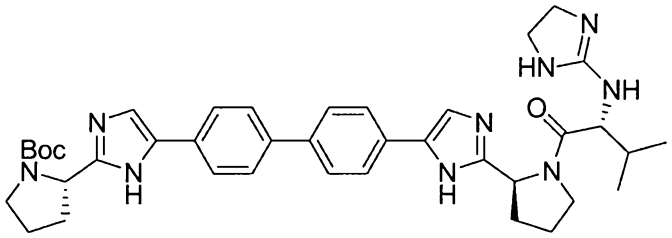
Uma mistura de 2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-amino-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butila (cj-2) (0,298 g, 0,480 mmol), ácido 4,5-diidro-1*H*-imidazol-2-sulfônico (AstaTech) (0,090 g, 0,60 mmol) e i-

Pr_2NEt (0,083 mL, 0,48 mmol) em EtOH (4 mL) foi aquecida a 100°C durante 12 h. A mistura resfriada foi evaporada até a secura e o resíduo foi purificado por HPLC prep (Luna 5u C18/MeCN-H_2O-TFA, x2) para fornecer o sal de TFA do composto do título (0,390 g, 73%) como um sólido amarelo-claro.

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,66 (br s, 2H), 8,51 (br s, 1H), 8,20 (d, *J* = 10,1 Hz, 2H), 8,10 (br s, 1H), 7,82 - 7,91 (m, 7H), 7,30 (br s, 1H), 5,12 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,97 - 5,05 (m, 2H), 4,37 (dd, *J* = 4,3, 10,1 Hz, 2H), 3,82 - 3,86 (m, 2H), 3,73 - 3,77 (m, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,39 - 3,48 (m, 2H), 2,15 - 2,25 (m, 2H), 1,93 - 2,07 (m, 5H), 1,40 (s, 4H), 1,17 (s, 5H), 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,69 (br s, 3H).

LCMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{49}N_9O_3$: 691; encontrado: 692 $(M+H)^+$.

Preparação de 2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*R*)-3-metil-2-(3,4-diidroimidazol-2-ilamino)butanoil)pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butila (cj-9)



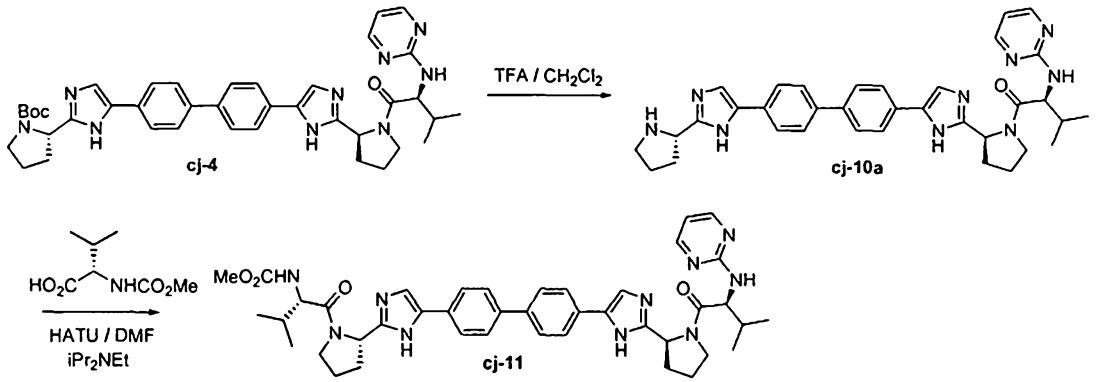
cj-9

O composto do título foi preparado de cj-3 de acordo com o mesmo método utilizado para preparar cj-8 para fornecer o sal de TFA (0,199 g, 57%) como um vidro amarelo.

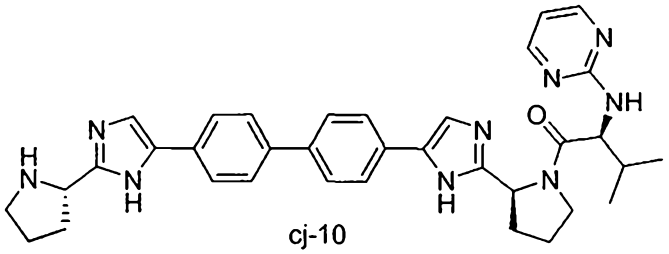
^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,58 (br s, 4H), 8,23 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,87 - 7,89 (m, 6H), 7,25 (br s, 1H), 5,17 - 5,20 (m, 1H), 4,96 - 5,04 (m, 1H), 4,37 (dd, *J* = 5,5, 9,6 Hz, 1H), 3,91-3,95 (m, 2H), 3,37 - 3,46 (m, parcialmente turvado por H_2O, 4H), 2,39 - 2,42 (m, parcialmente turvado por solvente, 2H), 2,01 - 2,09 (m, 4H), 1,94 - 1,98 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,17 (s, 6H), 0,95 (d, *J* = 6,5 Hz, 2,5H), 0,85 (d, *J* = 6,5 Hz, 2,5H), 0,66 (d, *J* = 7,0 Hz, 0,5H), 0,54 (d, *J* = 6,5 Hz, 0,5H).

LCMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{49}N_9O_3$: 691; encontrado: 692 $(M+H)^+$.

Exemplo cj-11



Preparação de (*S*)-3-Metil-2-(pirimidin-2-ilamino)-1-((*S*)-2-(5-(4'-(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)butan-1-ona (cj-10a).

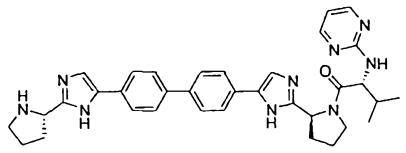
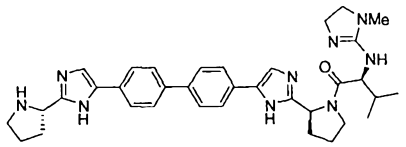
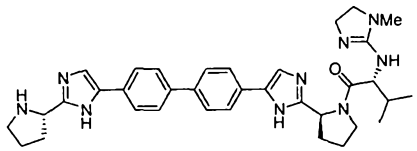
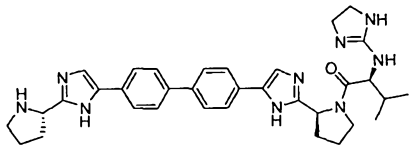
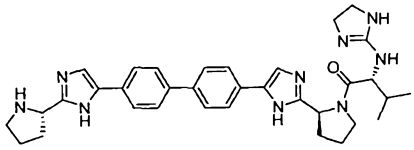


Etapa 1: Uma solução do sal de TFA de 2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*S*)-3-metil-2-(pirimidin-2-ilamino)butanoil)pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butila (cj-4) (0,208 g, 0,199 mmol) em uma mistura de CH_2Cl_2 (4 mL) e TFA (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 h. Os solventes foram em seguida removidos em vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC prep (Luna 5u C18/MeCN-H_2O-TFA) para fornecer o sal de TFA do composto do título (0,391 g) como uma goma laranja.

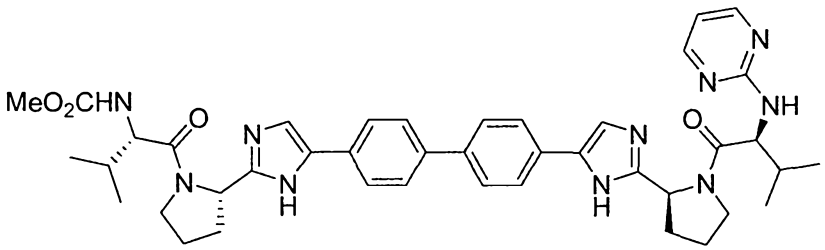
^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14,53 (br s, 3H), 9,52 - 9,57 (m, 2H), 8,98 - 9,04 (m, 2H), 8,28 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 8,13 (br s, 1H), 7,79 - 7,91 (m, 7H), 7,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,62 (app t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,72 - 4,78 (m, 2H), 4,48 - 4,51 (m, 1H), 4,08-4,12 (m, 2H), 3,28 - 3,36 (m, 2H), 2,37 - 2,42 (m, 2H), 1,97 - 2,22 (m, 6H), 0,88 (app t, *J* = 4,5 Hz, 6H).

LCMS: Anal. Calcd. para $C_{35}H_{39}N_9O$: 601; encontrado: 602 $(M+H)^+$.

Similarmente, os seguintes exemplos foram preparados de acordo com o método representativo acima;

Exemplo	*Estrutura*	*LCMS*
cj-10a (de cj-3)		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{35}H_{39}N_9O$: 601; encontrado: 602 $(M+H)^+$.
cj-10b (de cj-2)		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{35}H_{43}N_9O$: 605; encontrado: 606 $(M+H)^+$.
cj-10c (de cj-3)		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{35}H_{43}N_9O$: 605; encontrado: 606 $(M+H)^+$.
cj-10d (de cj-2)		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{34}H_{41}N_9O$: 591; encontrado: 592 $(M+H)^+$.
cj-10e (de cj-3)		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{34}H_{41}N_9O$: 591; encontrado: 592 $(M+H)^+$.

Preparação de ((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-pirimidinil-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de *metila* (cj-11)



cj-11

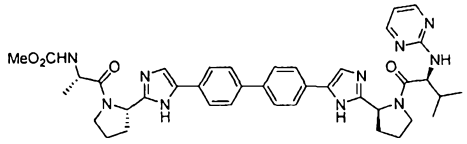
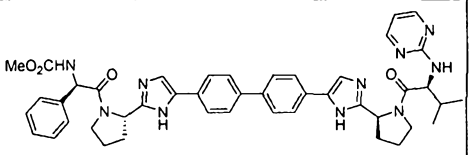
((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-pirimidinil-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila

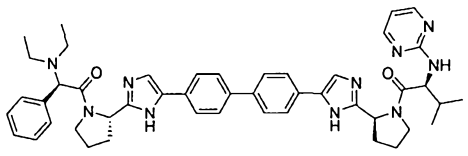
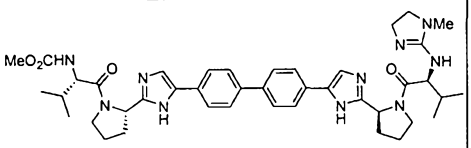
Etapa 2: A uma solução do sal de TFA de (*S*)-3-metil-2-(pirimidin-2-ilamino)-1-((*S*)-2-(5-(4'-(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)butan-1-ona (cj-10) (0,208 g, 0,197 mmol) em DMF (4 mL) foi adicionado iPr_2NEt (0,20 mL, 1,15 mmol), ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (0,049 g, 0,28 mmol) e HATU (0,105 g, 0,276 mmol). A solução foi agitada durante 1,5 h em temperatura ambiente, diluída com MeOH (2 mL) e purificada diretamente por HPLC prep (Luna 5u C18/MeCN-H_2O-NH_4OAc). Este material foi repurificado por cromatografia instantânea (SiO_2/2-10% de MeOH-CH_2Cl_2) para fornecer um sólido que foi liofilizado de CH_3CN-H_2O para fornecer o composto do título (48,6 mg, 32%) como um sólido incolor.

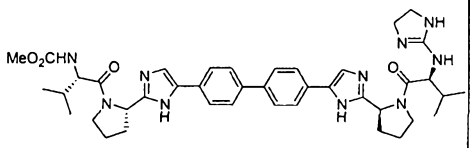
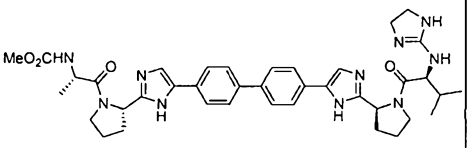
^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,78 (br s, 1H), 8,28 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,76 - 7,79 (m, 4H), 7,66 - 7,69 (m, 4H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,60 (app t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 5,03 - 5,09 (m, 2H), 4,48 (t. *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,99 - 4,08 (m, 2H), 3,78 - 3,85 (m, 2H) 3,53 (s, 3H), 2,12 - 2,21 (m, 4H), 1,87 - 2,05 (m, 7H), 0,83 - 0,97 (m, 12H).

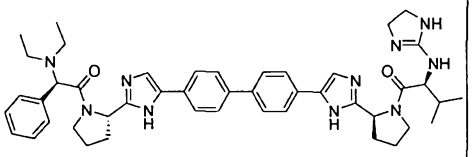
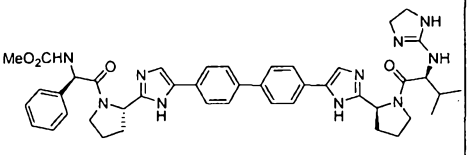
LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{50}N_{10}O_4$:758; encontrado: 759 $(M+H)^+$.

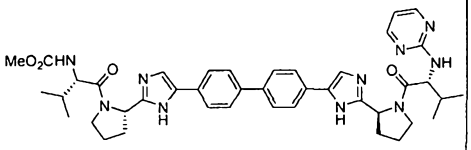
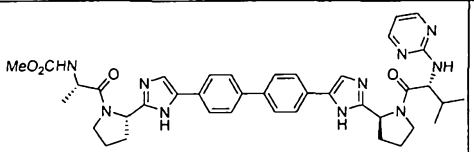
Similarmente, os seguintes exemplos foram preparados de acordo com o método representativo acima;

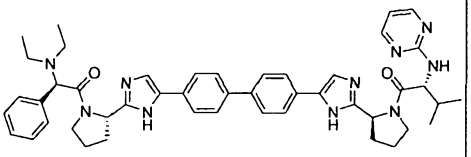
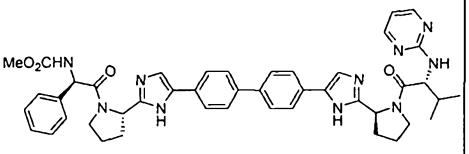
Exemplo	*Nome do Composto*	*Estrutura*	*LCMS*
cj-11a (de cj-10 e *Cap*-52)	((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-pirimidinil-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{46}N_{10}O_4$: 730; encontrado: 731 $(M+H)^+$.
cj-11b (de cj-10 e *Cap*-4)	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-pirimidinil-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{48}N_{10}O_4$: 792; encontrado: 793 $(M+H)^+$.

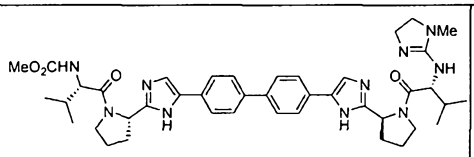
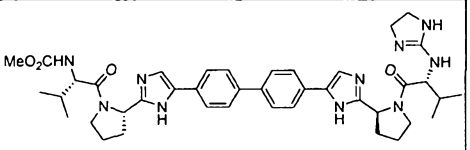
cj-11c (de cj-10 e *Cap*-2)	N-((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)-2-pirimidinamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{54}N_{10}O_2$: 790; encontrado: 791 $(M+H)^+$.
cj-11d (de cj-10b e *Cap*-51)	((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(1-metil-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidi-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{54}N_{10}O_4$: 762; encontrado: 763 $(M+H)^+$.

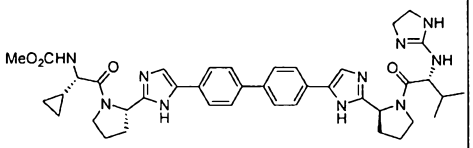
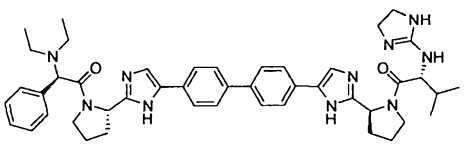
	nil)carbonil)pro-pil)carbamato de metila		
cj-11e (de cj-10d e *Cap*-51)	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{52}N_{10}O_4$: 748; encontrado: 749 $(M+H)^+$.
cj-11f (de cj-10d e *Cap*-52)	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{48}N_{10}O_4$: 720; encontrado: 721 $(M+H)^+$.

	imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoe-til)carbamato de metila		
cj-11g (de cj-10d e *Cap*-2)	N-((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidi-nil)carbonil)-2-metilpropil)-4,5-diidro-1H-imidazol-2-amina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{56}N_{10}O_2$: 780; encon-trado: 781 $(M+H)^+$.
cj11h (de cj-10d e *Cap*-4)	((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-pirimidinil-D-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{50}N_{10}O_4$: 782; encon-trado: 783 $(M+H)^+$.

	5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		
cj-11i (de cj-10a e *Cap*-51)	((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-pirimidinil-D-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{50}N_{10}O_4$: 758; encontrado: 759 $(M+H)^+$.
cj-11j (de cj-10a e *Cap*-52)	((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-pirimidinil-D-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{46}N_{10}O_4$: 730; encontrado: 731 $(M+H)^+$.

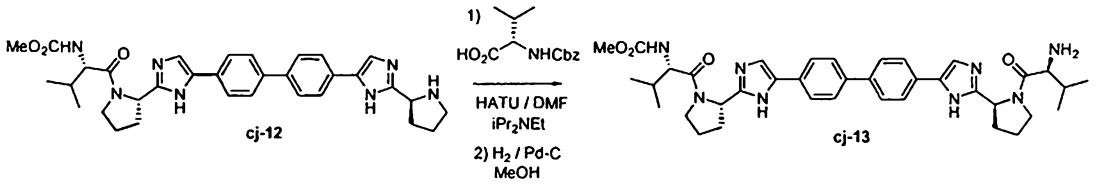
	5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		
cj-11k (de cj-10a e *Cap*-2)	N-((1R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)-2-pirimidinamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{54}N_{10}O_2$: 790; encontrado: 791 $(M+H)^+$.
cj-11l (de cj-10a e *Cap*-4)			LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{48}N_{10}O_4$: 792; encontrado: 793 $(M+H)^+$.

cj-11m (de cj-10c e *Cap*-51)	((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(1-metil-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-D-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{54}N_{10}O_4$: 762; encontrado: 763 $(M+H)^+$.
cj-11n (de cj-10e e *Cap*-51)	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-D-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{52}N_{10}O_4$: 748; encontrado: 749 $(M+H)^+$.

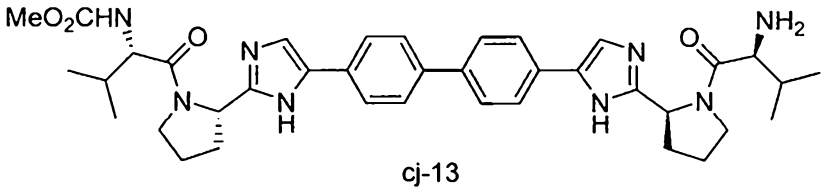
	2-metilpro-pil)carbamato de metila		
cj-11o (de cj-10e e *Cap*-54b)	((1S)-1-ciclopropil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-D-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoe-til)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{50}N_{10}O_4$: 746; encon-trado: 747 $(M+H)^+$.
cj-11p (de cj-10e e *Cap*-2)	N-((1R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{56}N_{10}O_2$: 780; encon-trado: 781 $(M+H)^+$.

	1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)-4,5-diidro-1H-imidazol-2-amina		

Exemplo-cj-13



Preparação de (*S*)-1-((*S*)-2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-amino-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metila (cj-13)



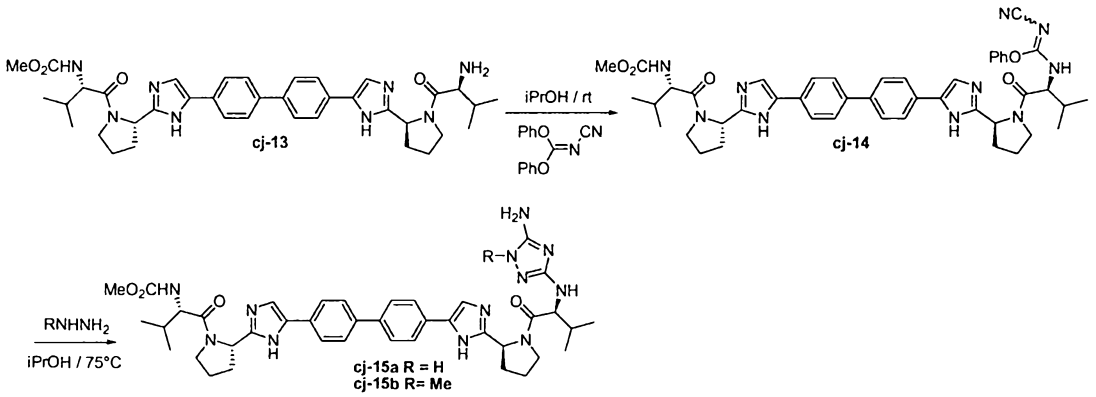
cj-13

A uma solução de (*S*)-3-metil-1-oxo-1-((*S*)-2-(5-(4'-(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)butan-2-ilcarbamato de metila (cj-12) (1,16 g, 1,99 mmol), Z-Val-OH (0,712 g, 2,83 mmols) e iPr_2NEt (0,70 mL, 5,42 mmols) em DMF (40 mL) foi adicionado HATU (1,10 g, 2,89 mmols) porção a porção. A mistura foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 1 h e foi em seguida vertida em água gelada (400 mL) e deixada descansar durante 20 min. A mistura foi filtrada e o sólido lavado com água resfriada e deixado secar por ar durante a noite para fornecer o intermediário Z-protegido. LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{54}N_8O_6$: 814; encontrado: 815 $(M+H)^+$.

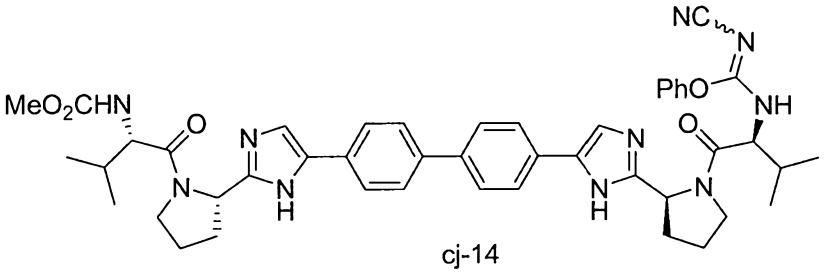
O sólido obtido foi dissolvido em MeOH (80 mL), Pd a 10%-C (1,0 g) foi adicionado e a mistura foi hidrogenada em temperatura ambiente e pressão atmosférica durante 3 h. A mistura foi em seguida filtrada e o fil-

trado concentrado em vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea (SiO_2/ 5-20% de MeOH-CH_2Cl_2) para fornecer o composto do título (1,05 g, 77%) como uma espuma incolor. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,75 (s, 1H), 7,75 - 7,79 (m, 3H), 7,61 - 7,67 (m, 5H), 7,49 (s, 1H), 7,26 - 7,28 (m, 1H), 5,05 - 5,09 (m, 2H), 4,03 - 4,09 (m, 2H), 3,77 - 3,80 (m, 1H), 3,66 - 3,70 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,40 - 3,47 (m, 2H), 2,21 - 2,26 (m, 1H), 2,10 - 2,17 (m, 3H), 1,81 - 2,02 (m, 6H), 0,77 - 0,92 (m, 12H).
LCMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{48}N_8O_4$: 680; encontrado: 681 $(M+H)^+$.

Exemplo cj-15



Preparação de (*S*)-1-((*S*)-2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-((*Z*/*E*)-(cianoimino)(fenóxi)metilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metila (cj-14)



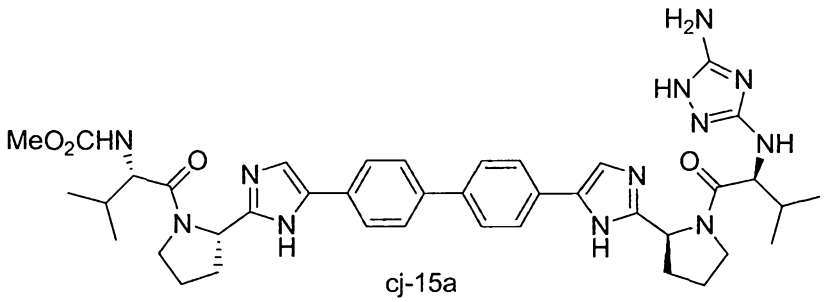
cj-14

Uma mistura de (*S*)-1-((*S*)-2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-amino-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metila (cj-13) (0,329 g, 0,527 mmol) e cianocarbonimidato de difenila (0,128 g, 0,537 mmol) em i-PrOH (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 12 h. O sólido resultante foi filtrado e secado por ar para fornecer o composto do título (0,187 g, 43%) como um sólido de cor creme. Este material foi utilizado co-

mo tal na próxima etapa sem outra purificação.

LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{52}N_{10}O_5$: 824; encontrado: 825 $(M+H)^+$.

Preparação de *((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(5-amino-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato* de *metila* (cj-15a, R=H)



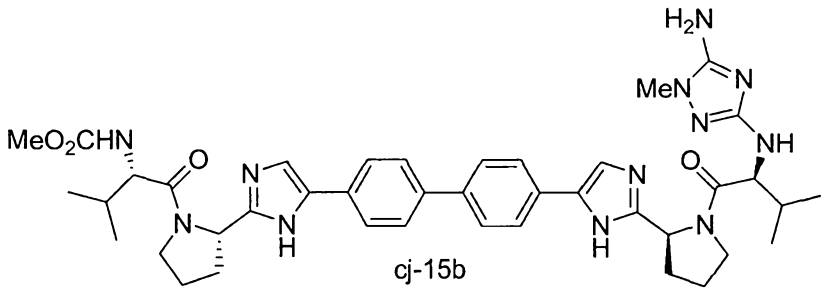
cj-15a

Uma solução de (*S*)-1-((*S*)-2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-((*Z/E*)-(cianoimino)(fenóxi)metilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metila (cj-14) (0,074 g, 0,090 mmol) e hidrato de hidrazina (0,05 mL, 0,88 mmol) em iPrOH (2 mL) foi aquecida a 75°C durante 7 h. O solvente foi em seguida removido em vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC prep (Luna 5u C18/MeCN-H_2O-NH_4OAc) para fornecer a espuma que foi liofilizada de CH_3CN-H_2O para fornecer o composto do título (0,032 g, 46%) como um sólido incolor.

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H), 11,75 (m, 2H), 10,66 - 10,84 (m, 2H), 7,76 - 7,79 (m, 3H), 7,62 - 7,74 (m, 4H), 7,49 - 7,51 (m, 1H), 7,24 - 7,29 (m, 2H), 5,28 - 5,32 (m, 1H), 5,05 - 5,08 (m, 2H), 4,04 - 4,09 (m, 3H), 3,87 - 3,94 (m, 2H), 3,72 - 3,81 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,09 - 2,17 (m, 2H), 1,90 - 2,02 (m, 6H), 0,81 - 0,99 (m, 12H).

LCMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{50}N_{12}O_4$: 762; encontrado: 763 $(M+H)^+$.

Preparação de (*S*)-1-((*S*)-2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-(5-amino-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metila (cj-15b, R= Me)



Uma solução de (*S*)-1-((*S*)-2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-((*Z*/*E*)-(cianoimino)(fenóxi)metilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metila (cj-14) (0,105 g, 0,128 mmol) e N-metilhidrazina (0,010 mL, 0,188 mmol) em iPrOH (2 mL) foi aquecida a 75°C durante 3 h. Uma segunda porção de N-metilhidrazina (0,010 mL, 0,188 mmol) foi adicionada e o aquecimento foi continuado durante 7 h. Os voláteis foram em seguida removidos em vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC prep (Luna 5u C18/MeCN-H_2O-NH_4OAc) para fornecer uma espuma que foi também purificada por cromatografia instantânea (SiO_2/0-20% de MeOH-CH_2Cl_2). O material resultante foi liofilizado de CH_3CN-H_2O para fornecer o composto do título (0,029 g, 29%) como um sólido incolor.

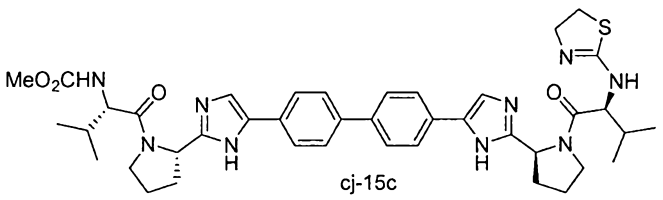
^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,79 (s, 0,4H), 12,19 (s, 1H), 11,76 (m, 1,6H), 7,77 - 7,85 (m, 4H), 7,62 - 7,71 (m, 4H), 7,49 - 7,51 (m, 1H), 7,24 - 7,29 (m, 1H), 6,31 (d, *J* = 9,1 Hz, 0,5H), 6,09 (d, *J* = 9,1 Hz, 1,5H), 5,87 (s, 1H), 5,34 - 5,36 (m, 1H), 5,04 - 5,08 (m, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,10 - 2,17 (s, 3H), 1,94 - 2,02 (m, 6H), 0,81 - 0,98 (m, 12H).

LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{52}N_{12}O_4$: 776; encontrado: 777 $(M+H)^+$.

HRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{52}N_{12}O_4$: 776,4234; encontrado: 777,4305 $(M+H)^+$.

Exemplo cj-15c

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(4,5-diidro-1,3-tiazol-2-il)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila

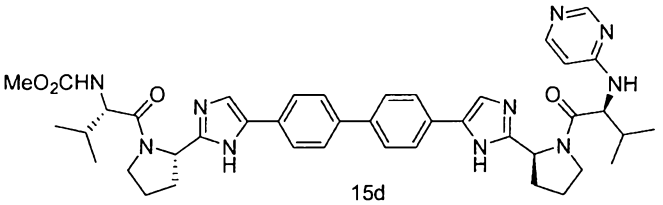


cj-15c

Exemplo cj-15c foi preparado pela condensação do intermediário cj-13 com 2-(metiltio)-4,5-diidrotiazol (Aldrich) utilizando condições análogas àquelas na preparação do intermediário cj-4. LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{51}N_9O_4S$: 765; encontrado: 766 $(M+H)^+$.

Exemplo 15-d

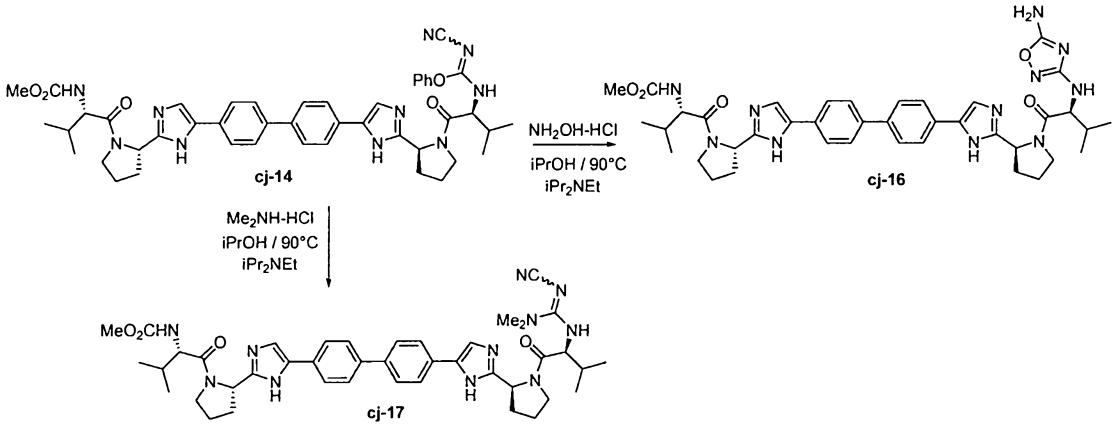
((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-4-pirimidinil-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila



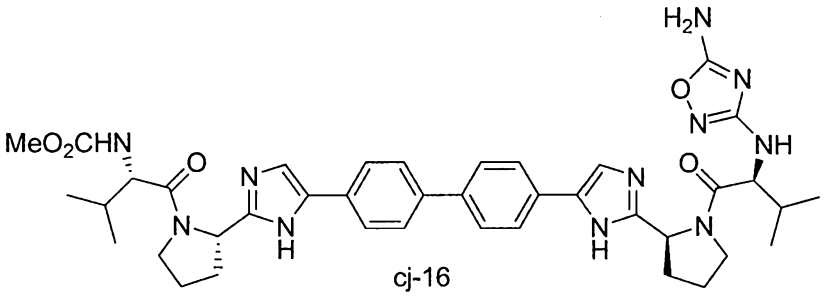
15d

Exemplo cj-15d foi preparado pela condensação do intermediário cj-13 com 4,6-dicloropirimidina (Aldrich) utilizando condições análogas àquelas na preparação do intermediário cj-4, seguida por hidrogenação com Pd a 10%-C. LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{50}N_{10}O_4$: 758; encontrado: 759 $(M+H)^+$.

Exemplo cj-16 e cj-17



Preparação de ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila (cj-16)



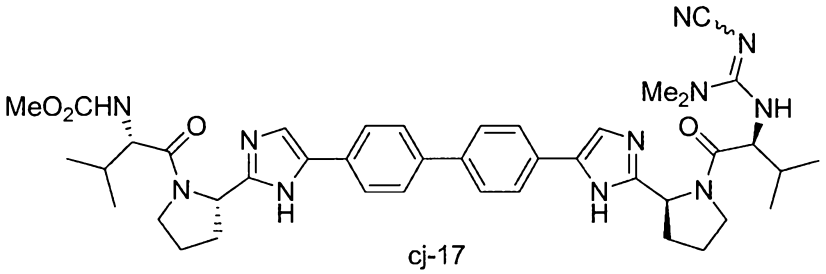
cj-16

Uma solução de (*S*)-1-((*S*)-2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-((*Z/E*)-(cianoimino)(fenóxi)metilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metila (cj-14) (0,120 g, 0,205 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (0,0213 g, 0,307 mmol) em iPrOH (5 mL) foi aquecida a 75°C durante 3 h. Uma segunda porção de cloridrato de hidroxilamina (0,0213 g, 0,307 mmol) foi adicionada e o aquecimento continuado durante 7 h. Os voláteis foram em seguida removidos em vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC prep (Luna 5u C18/MeCN-H_2O-NH_4OAc) para fornecer uma espuma que foi também purificada por cromatografia instantânea (SiO_2/5% de MeOH-CH_2Cl_2). A cera incolor resultante foi liofilizada de CH_3CN-H_2O para fornecer o composto do título (0,0344 g, 22%) como um sólido incolor.

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18 - 12,22 (m, 1H), 11,80 (s, 1H), 11,75 (s, 1h), 8,03 - 8,06 (m, 1H), 7,77 (app d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,62 - 7,73 (m, 4H), 7,50 (dd, *J* = 2,0, 5,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,29 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 5,06 - 5,11 (m, 2H), 4,14 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,06 (dd não resolvido, *J* = 8,0, 8,6Hz, 1H), 3,78 - 3,90 (m, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,01 (br s, 2H), 2,10 - 2,19 (m, 3H), 1,90 - 2,04 (m, 5H), 0,81 - 0,96 (m, 12H).

LCMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{49}N_{11}O_5$: 763; encontrado: 764 $(M+H)^+$.

Preparação de ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(ciano(dimetil)carbamimidoil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila (cj-17)



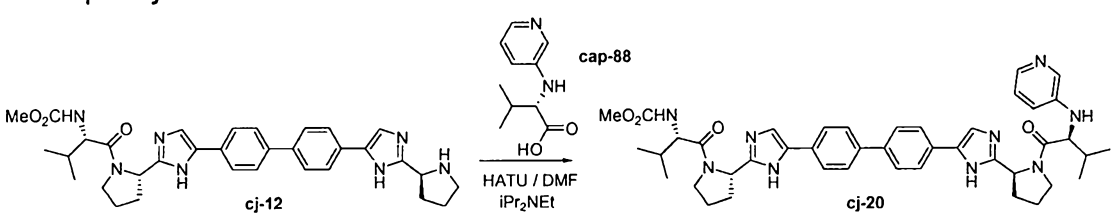
cj-17

Uma solução de (*S*)-1-((*S*)-2-(5-(4'-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-((*Z*/*E*)-(cianoimino)(fenóxi)metilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metila (cj-14) (0,115 g, 0,198 mmol) e cloridrato de dimetilamina (0,0257 g, 0,315 mmol) em iPrOH (5 mL) foi aquecida a 90°C durante 12 h. Uma segunda porção de cloridrato de dimetilamina (0,0257 g, 0,315 mmol) foi adicionada e o aquecimento foi continuado durante 48 h. Os voláteis foram em seguida removidos em vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC prep (Luna 5u C18/MeCN-H_2O-NH_4OAc) e em seguida repurificado por cromatografia instantânea (SiO_2/5% de MeOH-CH_2Cl_2). A cera incolor resultante foi liofilizada de CH_3CN-H_2O para fornecer o composto do título (0,0318 g, 21%) como um sólido incolor.

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,22 (m, 0,6H), 11,81 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 12,17 - 12,22 (m, 0,5H), 11,99 - 12,04 (m, 0,5H), 11,75-11,81 (m, 1H), 7,76 - 7,79 (m, 3H), 7,62 - 7,73 (m, 5H), 7,50 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,23 - 7,29 (m, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,06 - 5,08 (m, 2H), 4,47 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,06 (dd não resolvido, *J* = 8,0, 8,6 Hz, 1H), 3,84 - 3,90 (m, 2H), 3,76 - 3,82 (m, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,00 (s, 6H), 2,11 - 2,20 (m, 3H), 1,90 - 2,04 (m, 5H), 0,97 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,89 - 0,91 (m, 6H), 0,84 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{53}N_{11}O_4$: 775; encontrado: 776 $(M+H)^+$

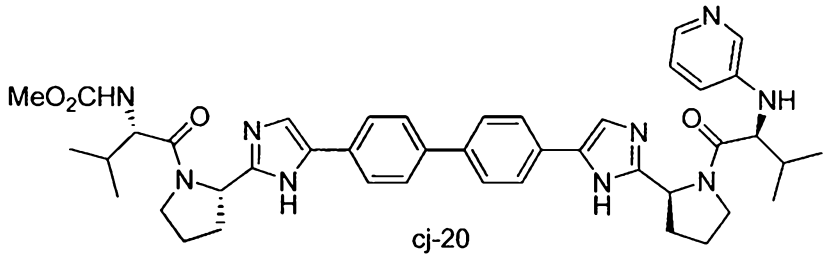
Exemplo cj-20



cj-12 cap-88 HATU / DMF iPr_2NEt cj-20

Preparação de ((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-3-piridinil-L-valil)-

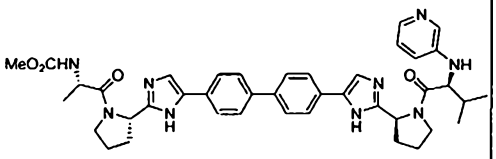
2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila (cj-20)

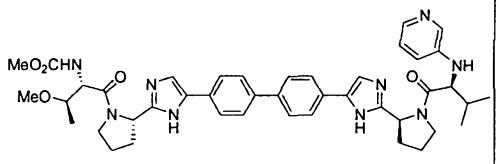
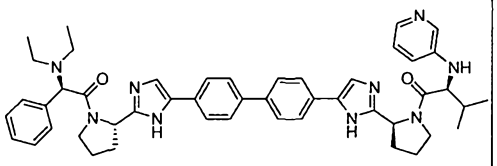


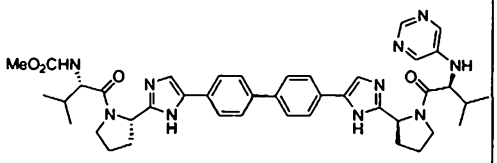
cj-20

A uma solução de (*S*)-3-metil-1-oxo-1-((*S*)-2-(5-(4'-(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)butan-2-ilcarbamato de metila (cj-13) (0,060 g, 0,103 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados iPr_2NEt (0,18 mL, 1,02 mmol), ácido (*S*)-3-metil-2-(piridin-3-ilamino)butanóico (*Cap*-88) (0,040 g, 0,206 mmol) e HATU (0,078 g, 0,205 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 1,5 h em temperatura ambiente e em seguida foi diretamente purificada por HPLC prep (Luna 5u C18/MeCN-H_2O-NH_4OAc). O sólido resultante foi repurificado por cromatografia instantânea (SiO_2/0-10% de MeOH-CH_2Cl_2) e o produto obtido foi liofilizado de CH_3CN-H_2O para fornecer o composto do título (0,044 g, 56%) como um sólido. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (s, 1H), 11,76 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,85 (m, 8H), 7,49 - 7,51 (m, 2H), 7,24 - 7,29 (m, 1H), 6,99 - 7,06 (m, 2H), 6,46 - 6,49 (m, 0,5H), 5,97 - 5,99 (m, 0,5H), 5,71 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,55 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 5,22 - 5,44 (m, 1H), 5,03 - 5,09 (m, 2H), 4,04 - 4,13 (m, 2H), 3,78 - 3,90 (m, 3H), 3,66 - 3,71 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,03 - 2,19 (m, 2H), 1,84 - 2,01 (m, 4H), 0,81 - 1,01 (m, 12H). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{51}N_9O_4$: 757; encontrado: 758 $(M+H)^+$.

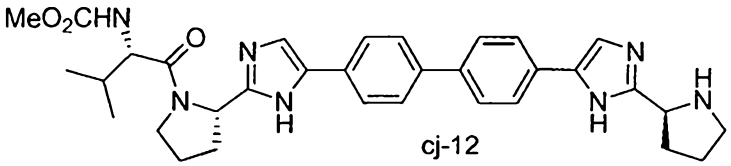
Similarmente, os seguintes exemplos foram preparados de acordo com o método representativo acima;

Exemplo	*Nome do Composto*	*Estrutura*	*LCMS*
cj-20a (de cj-22 e *Cap*-88)	((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-3-piridinil-L-		LCMS: Anal. Calcd. para

	valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		$C_{41}H_{47}N_9O_4$: 729; encontrado: 730 $(M+H)^+$.
cj-20b (de cj-23 e *Cap*-88)	((1S,2R)-2-metóxi-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-3-piridinil-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{51}N_9O_5$: 773; encontrado: 774 $(M+H)^+$.
cj-20c (de cj-24 e *Cap*-88)	N-((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{55}N_9O_2$: 789; encontrado: 790 $(M+H)^+$.

	metilpropil)-3-piridinamina		
cj-20d (de cj-12 e *Cap*-88)	((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-5-pirimidinil-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{50}N_{10}O_4$: 758; encontrado: 759 $(M+H)^+$.

Preparação de (*S*)-3-metil-1-oxo-1-((*S*)-2-(5-(4'-(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)butan-2-ilcarbamato de metila (cj-12)



cj-12

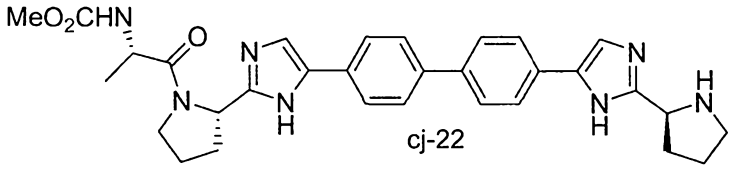
Sintetizado do intermediário-28d e *Cap*-51 como no Exemplo 28e, seguido por remoção de Boc com TFA/CH_2Cl_2 e formação de base livre com resina MCX.

^{1}HNMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,79 - 7,82 (m, 3H), 7,65 - 7,75 (m, 5H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,19 (dd, *J* = 5,5, 5,7 Hz, 1H), 4,75 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,88 - 4,04 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,35 - 3,51 (m, 3H), 2,43 - 2,51 (m, 1H), 2,02-2,38 (m, 7H), 0,97 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

LCMS: Anal. Calcd. para $C_{33}H_{39}N_7O_3$: 581; encontrado: 582 $(M+H)^+$.

Preparação de (*S*)-1-oxo-1-((*S*)-2-(5-(4'-(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-

il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de metila (cj-22).

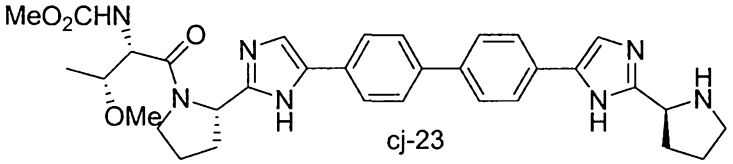


Sintetizado do intermediário-28d e *Cap*-52 como no Exemplo 28e, seguido por remoção de Boc com TFA/CH_2Cl_2 e formação de base livre com resina MCX.

^{1}HNMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,68 - 7,79 (m, 4H), 7,59-7,65 (m, 4H), 7,44 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,37 (s, 0,3H), 7,27 (s, 0,7H), 5,18 (dd, *J* = 4,0, 7,6 Hz, 1H), 4,74 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 6,8, 13,9 Hz, 1H), 3,84 (dd não resolvido, *J* = 6,1, 6,5 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,54 (s, 1H), 3,32 - 3,46 (m, 3H), 2,40 - 2,46 (m, 1H), 2,26 - 2,39 (m, 2H), 2,14 - 2,24 (m, 2H), 2,01 - 2,12 (m, 2H), 0,32 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

LCMS: Anal. Calcd. para $C_{31}H_{35}N_7O_3$: 553; encontrado: 554 $(M+H)^+$.

Preparação de (2*S*,3*R*)-3-metóxi-1-oxo-1-((*S*)-2-(5-(4'-(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)butan-2-ilcarbamato de metila (cj-23).



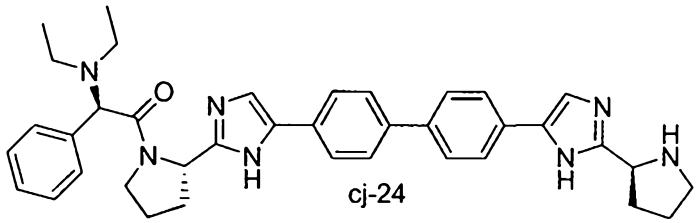
Sintetizado do intermediário-28d e *Cap*-86 como no Exemplo 28e, seguido por remoção de Boc com TFA/CH_2Cl_2 e formação de base livre com resina MCX.

^{1}HNMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,72 (m, 4H), 7,64 -7,69 (m, 4H), 7,48 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,38 (s, 0,3H), 7,33 (s, 0,7H), 5,51 - 5,54 (m, 0,2H), 5,22 (dd, *J* = 4,9, 7,6 Hz, 0,8H), 4,76 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 5,1 Hz, 0,8H), 4,35 - 4,36 (m, 0,2H), 3,90 - 3,99 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,54 (s, 1H), 3,35 - 3,48 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 2,42 - 2,50 (m, 1H), 2,30 - 2,37 (m, 2H), 2,19 - 2,26 (m, 2H), 2,05 - 2,15 (m, 2H), 1,19 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).

LCMS: Anal. Calcd. para $C_{33}H_{39}N_7O_4$: 597; encontrado: 598 $(M+H)^+$.

Preparação de (*R*)-2-(Dietilamino)-2-fenil-1-((*S*)-2-(5-(4'-(2-((*S*)-pirrolidin-2-il)-

1*H*-imidazol-5-il)bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)etanona (cj-24).



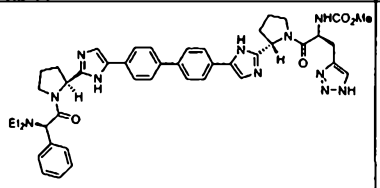
cj-24

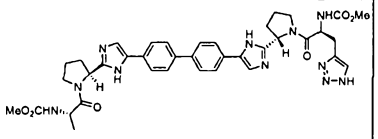
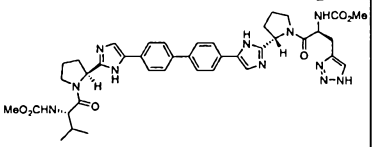
Sintetizado do intermediário-28d e *Cap*-2 como no Exemplo 28e, seguido por remoção de Boc com TFA/CH_2Cl_2 e formação de base livre com resina MCX.

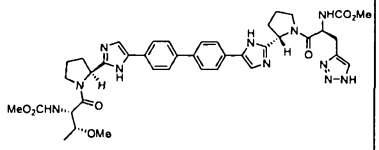
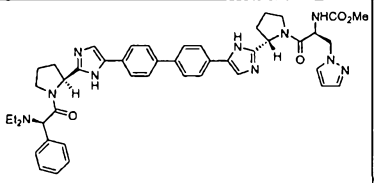
^{1}HNMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,59 - 7,82 (m, 10H), 7,36 - 7,51 (m, 4H), 7,01 - 7,15 (m, 1H), 5,09 - 5,13 (m, 2H), 4,77 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,03 - 4,05 (m, 1H), 3,67 - 3,93 (m, 1H), 3,35 - 3,47 (m, 2H), 3,18 - 3,23 (m, 1H), 2,91-3,07 (m, 2H), 2,70 - 2,84 (m, 2H), 2,34 - 2,60 (m, 2H), 1,97 - 2,24 (m, 5H), 1,07 - 1,17 (m, 6H).

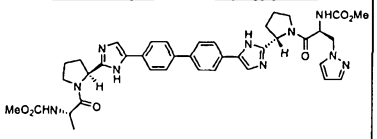
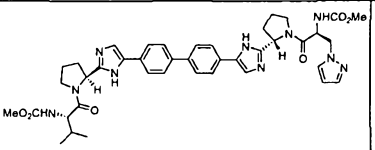
LCMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{43}N_7O$: 613; encontrado: 614 $(M+H)^+$.

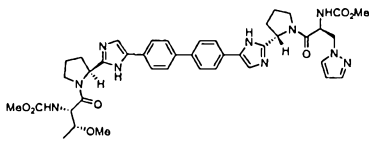
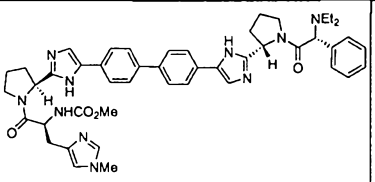
Os seguintes foram preparados de acordo com o procedimento no exemplo 28 partindo com 28d. Os caps são fornecidos na tabela, na ordem eles foram anexados a 28d. Onde um número de cap não é fornecido o ácido carboxílico correspondente é comercialmente disponível.

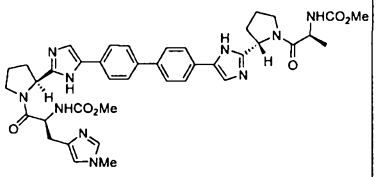
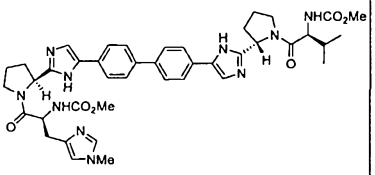
Exemplo	*Nome do Composto*	*Estrutura*	*LCMS*	*Cap*
cj-32	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(1H-1,2,3-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{51}N_{11}O_4$: 809; encontrado: 810 $(M+H)^+$.	2/128

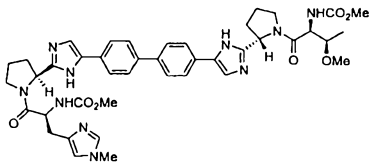
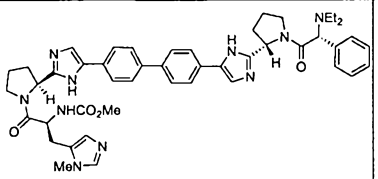
	triazol-4-ilmetil)etil)carbamato de metila			
cj-33	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil)etil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{43}N_{11}O_6$: 749; encontrado: 750 $(M+H)^+$.	52/128
cj-34	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidi-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{47}N_{11}O_6$: 777; encontrado: 777 $(M+H)^+$.	51/128

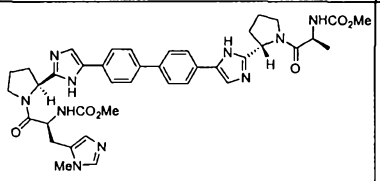
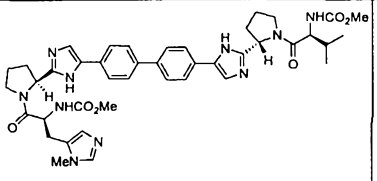
	nil)carbonil)-2-metilpro-pil)carbamato de metila			
cj-35	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-metóxi-2-((metoxicarbo-nil)amino)butan oil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-ilme-til)etil)carbamat o de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{47}N_{11}O_7$: 793; encontra-do: 794 $(M+H)^+$.	86/128
cj-36	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(1H-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{52}N_{10}O_4$: 808; encontra-do: 809 $(M+H)^+$.	2/129

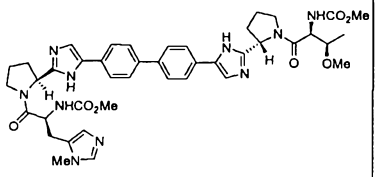
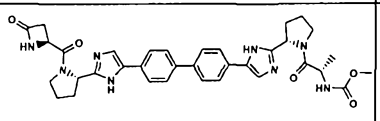
	pirazol-1-ilmetil)etil)carbamato de metila			
cj-37	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(1H-pirazol-1-ilmetil)etil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para C39H44N10O6: 748; encontrado: 749 $(M+H)^+$.	52/129
cj-38	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{47}N_{11}O_7$: 776; encontrado: 777 $(M+H)^+$.	51/129

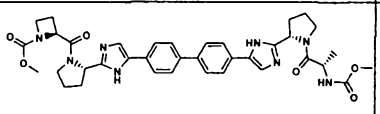
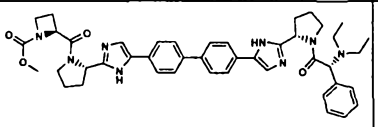
	metilpro-pil)carbamato de metila			
cj-39	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbo-nil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(1H-pirazol-1-ilme-til)etil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{48}N_{10}O_7$: 792; encontrado: 793 $(M+H)^+$.	86/129
cj-40	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-2-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{54}N_{10}O_4$: 822; encontrado: 823 $(M+H)^+$.	2/127

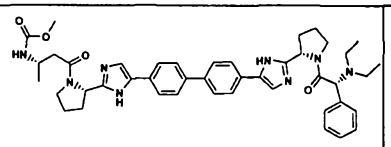
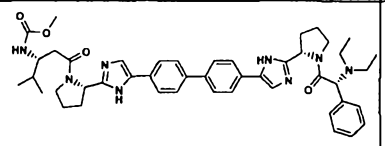
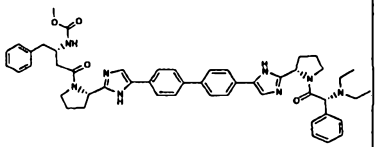
	oxoe-til)carbamato de metila			
cj-41	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbo-nil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-2-oxoe-til)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{46}N_{10}O_6$: 762; encontrado: 763 $(M+H)^+$.	52/127
cj-42	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbo-nil)amino)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidi-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{50}N_{10}O_6$ 790; encontrado: 791 $(M+H)^+$.	51/127

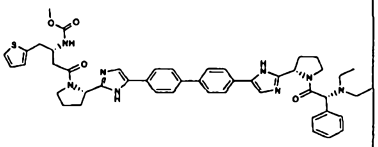
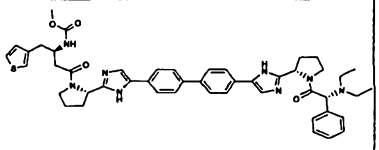
	nil)carbonil)-2-metilpro-pil)carbamato de metila			
cj-43	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-metóxi-2-((metoxicarbo-nil)amino)butan oil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-2-oxoe-til)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{50}N_{10}O_7$ 806; encontrado: 806 $(M+H)^+$.	86/127
cj-44	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-((1-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{54}N_{10}O_4$ 822; encontrado: 823 $(M+H)^+$.	2/126

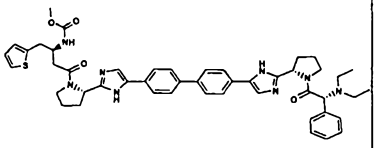
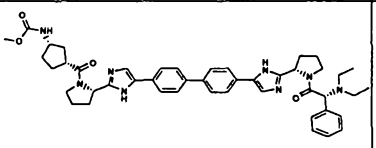
	metil-1H-imidazol-5-il)metil)-2-oxoe-til)carbamato de metila			
cj-45	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbo-nil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-2-oxoe-til)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{46}N_{10}O_6$: 762; encontrado: 763 $(M+H)^+$.	52/126
cj-46	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbo-nil)amino)-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{50}N_{10}O_6$ 790; encontrado: 791	51/126

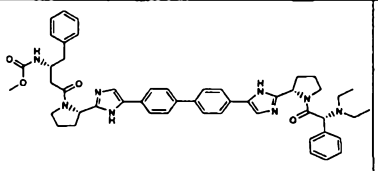
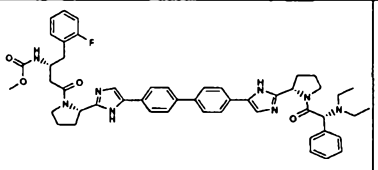
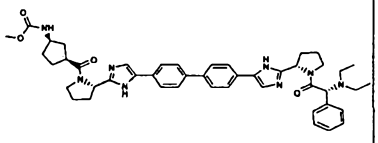
	bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila			
cj-47	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-metóxi-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-2-oxoetil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{50}N_{10}O_7$ 806; encontrado: 807 $(M+H)^+$.	86/126
cj-48	((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((2S)-4-oxo-2-azetidinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{35}H_{38}N_8O_5$ 650; encontrado:	52/-

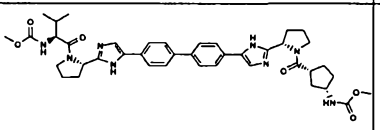
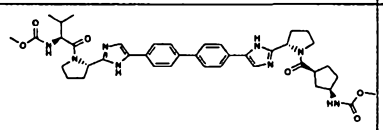
	imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila		651 $(M+H)^+$.	
cj-49	(2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-azetidinacarboxilato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{37}H_{42}N_8O_6$ 694; encontrado: 695 $(M+H)^+$.	52/114
cj-50	(2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-azetidinacarboxilato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{50}N_8O_4$ 754; encontrado: 755 $(M+H)^+$.	2/114

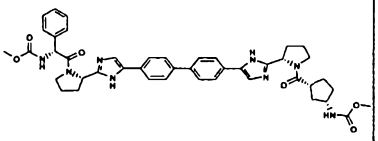
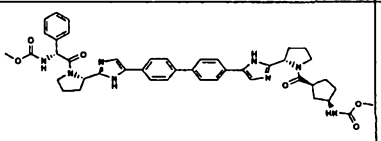
cj-51	((1S)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-3-oxopropil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{52}N_8O_4$ 756; encontrado: 757 $(M+H)^+$.	2/115
cj-52	((1R)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-isopropil-3-oxopropil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{56}N_8O_4$ 784; encontrado: 785 $(M+H)^+$.	2/116
cj-53	((1S)-1-benzil-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-		LCMS: Anal. Calcd. para	2/96

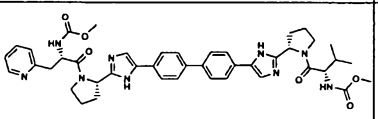
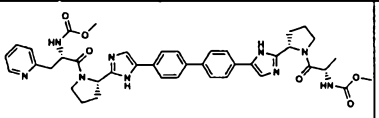
	fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-3-oxopropil)carbamato de metila		$C_{50}H_{56}N_8O_4$ 833; encontrado: 834 $(M+H)^+$.	
cj-54	((1R)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-3-oxo-1-(2-tienilmetil)propil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{54}N_8O_4S$ 838; encontrado: 839 $(M+H)^+$.	2/119
cj-55	((1R)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{54}N_8O_4S$ 838; encontrado: 839 $(M+H)^+$.	2/120

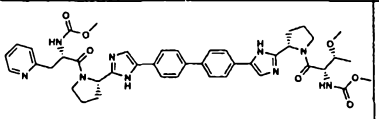
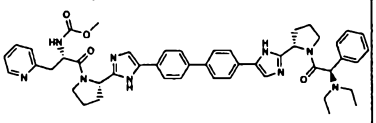
	pirrolidinil)-3-oxo-1-(3-tienilmetil)propil)carbamato de metila			
cj-56	((1S)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-3-oxo-1-(2-tienilmetil)propil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{54}N_8O_4S$ 838; encontrado: 839 $(M+H)^+$.	2/118
cj-57	((1S,3R)-3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)ciclopentil)carbamato de		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{54}N_8O_4$ 782; encontrado: 783 $(M+H)^+$.	2/99a

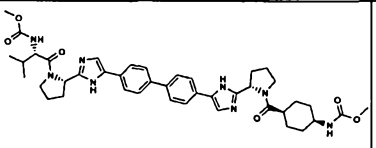
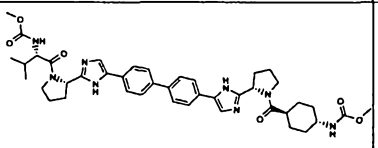
	metila			
cj-58	((1R)-1-benzil-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-3-oxopropil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{56}N_8O_4$ 832; encontrado: 833 $(M+H)^+$.	2/117
cj-59	((1R)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-(2-fluorobenzil)-3-oxopropil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{55}N_8O_4F$ 850; encontrado: 851 $(M+H)^+$.	2/100
cj-60	((1R,3S)-3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-		LCMS: Anal. Calcd. para	2/99

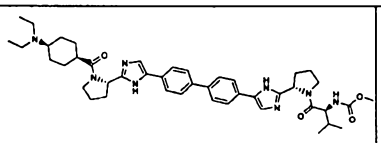
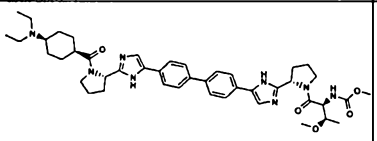
	2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)ciclopentil)carbamato de metila		$C_{46}H_{54}N_8O_4$ 782; encontrado: 783 $(M+H)^+$.	
cj-61	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1R,3S)-3-((metoxicarbonil)amino)ciclopentil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{50}N_8O_6$ 750; encontrado: 751 $(M+H)^+$.	52/99 a
cj-62	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1S,3R)-3-((metoxicarbonil)amino)ciclopentil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{50}N_8O_6$ 750; encontrado:	52/99

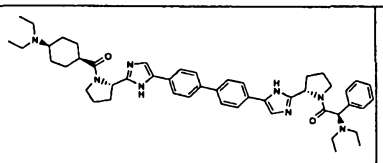
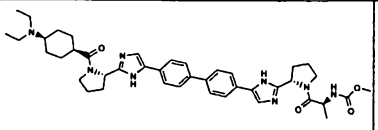
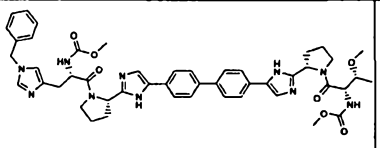
	imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila		751 $(M+H)^+$.	
cj-63	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1R,3S)-3-((metoxicarbonil)amino)ciclopentil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{48}N_8O_6$ 784; encontrado: 785 $(M+H)^+$.	4/99a
cj-64	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1S,3R)-3-((metoxicarbonil)amino)ciclopentil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{48}N_8O_6$ 784; encontrado: 785 $(M+H)^+$.	4/99

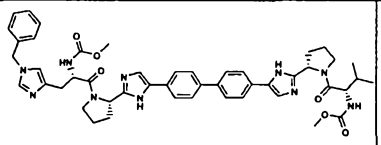
	imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-fenile-til)carbamato de metila			
cj-65	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbo-nil)amino)-3-(2-piridi-nil)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidi-nil)carbonil)-2-metilpro-pil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{49}N_9O_6$ 787; encontrado: 788 $(M+H)^+$.	51/93
cj-66	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbo-nil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{45}N_9O_6$ 759; encontrado: 760 $(M+H)^+$.	52/93

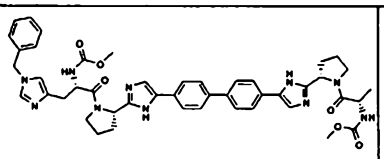
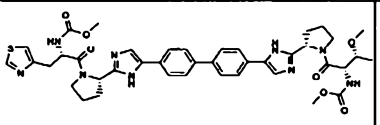
	oxo-1-(2-piridinilmetil)etil)carbamato de metila			
cj-67	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-metóxi-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(2-piridinilmetil)etil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{49}N_9O_7$ 803; encontrado: 804 $(M+H)^+$.	86/93
cj-68	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(2-piridinilmetil)		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{53}N_9O_4$ 819; encontrado: 820 $(M+H)^+$.	2/93

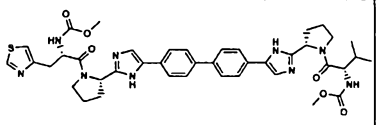
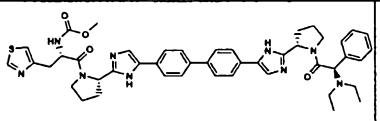
	til)etil)carbamato de metila			
cj-69	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((cis-4-((metoxicarbonil)amino)cicloexil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{52}N_8O_6$ 764; encontrado: 765 $(M+H)^+$.	51/104
cj-70	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((trans-4-((metoxicarbonil)amino)cicloexil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{52}N_8O_6$ 764; encontrado: 765 $(M+H)^+$.	51/105

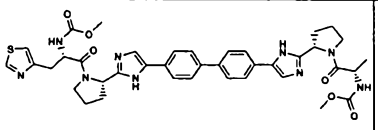
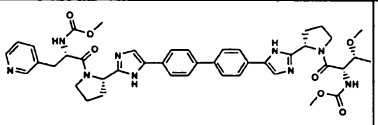
cj-71	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((cis-4-(dietilamino)cicloexil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{58}N_8O_4$ 762; encontrado: 763 $(M+H)^+$.	51/106
cj-72	((1S,2R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((cis-4-(dietilamino)cicloexil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metoxipropil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{58}N_8O_5$ 778; encontrado: 779 $(M+H)^+$.	86/106

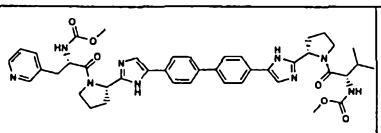
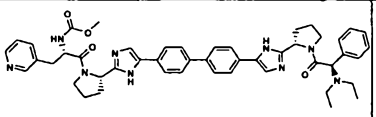
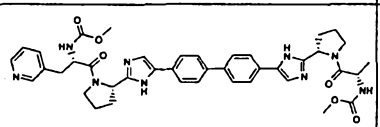
cj-73	cis-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-N,N-dietilcicloexanamina		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{49}H_{62}N_8O_2$ 794; encontrado: 795 $(M+H)^+$.	2/106
cj-74	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((cis-4-(dietilamino)cicloexil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{54}N_8O_4$ 734; encontrado: 735 $(M+H)^+$.	52/106
cj-75	((1S)-1-((1-benzil-1H-imidazol-4-		LCMS: Anal. Calcd. pa-	86/108

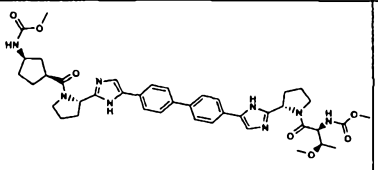
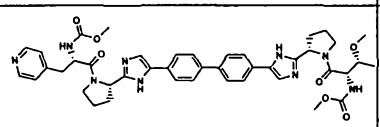
	il)metil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-metóxi-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila		ra $C_{48}H_{54}N_{10}O_7$ 882; encontrado: 883 $(M+H)^+$.	
cj-76	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-(1-benzil-1H-imidazol-4-il)-2-((metoxicarbonil)amino)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{54}N_{10}O_6$ 866; encontrado: 867 $(M+H)^+$.	51/108

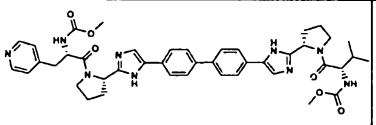
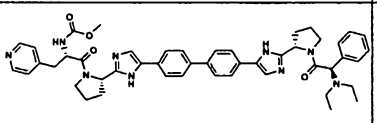
cj-77	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-(1-benzil-1H-imidazol-4-il)-2-((metoxicarbonil)amino)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{50}N_{10}O_6$ 838; encontrado: 839 $(M+H)^+$.	52/108
cj-78	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-metóxi-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(1,3-tiazol-4-ilme-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{47}N_9O_7S$ 809; encontrado: 810 $(M+H)^+$.	86/107

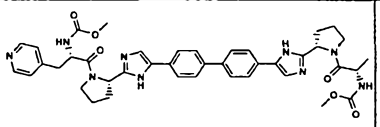
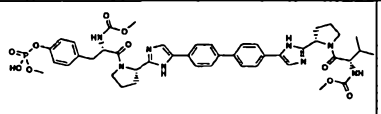
	til)etil)carbamato de metila			
cj-79	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-(1,3-tiazol-4-il)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{47}N_9O_6S$ 793; encontrado: 794 $(M+H)^+$.	51/107
cj-80	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)etil)carbamat		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{51}N_9O_4S$ 825; encontrado: 826 $(M+H)^+$.	2/107

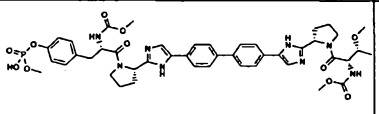
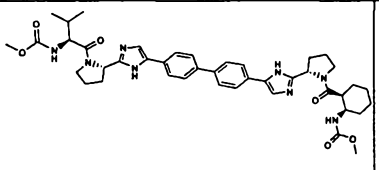
	o de metila			
cj-81	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)etil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{43}N_9O_6S$ 765; encontrado: 766 $(M+H)^+$.	51/107
cj-82	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-metóxi-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(3-piridinilmetil)etil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{49}N_9O_7$ 803; encontrado: 804$(M+H)^+$.	86/109

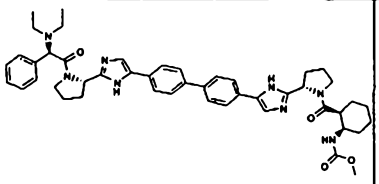
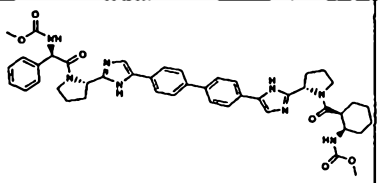
cj-83	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(3-piridinilmetil)etil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{49}N_9O_6$ 787; encontrado: 788 $(M+H)^+$.	51/109
cj-84	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(3-piridinilmetil)etil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{53}N_9O_4$ 819; encontrado: 820 $(M+H)^+$.	2/109
cj-85	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-		LCMS: Anal. Calcd. pa-	52/109

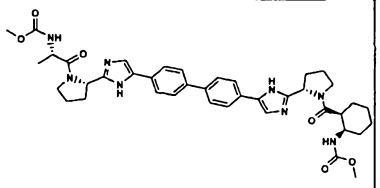
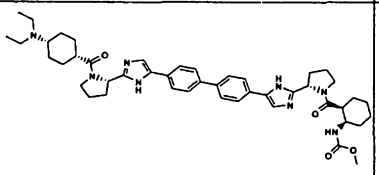
	(metoxicarbo-nil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(3-piridinilme-til)etil)carbamato de metila		ra $C_{41}H_{45}N_9O_6$ 759; encontrado: 760 $(M+H)^+$.	
cj-86	((1R,3S)-3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-metóxi-2-((metoxicarbo-nil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidi-nil)carbonil)ciclo pen-til)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{50}N_8O_7$ 766; encontrado: 767 $(M+H)^+$.	86/99
cj-87	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-metóxi-2-((metoxicarbo-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{49}N_9O$	86/110

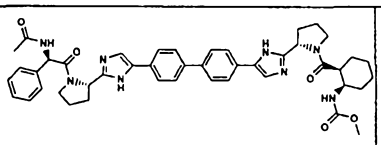
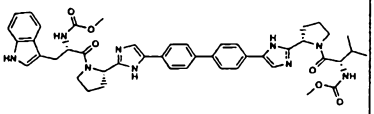
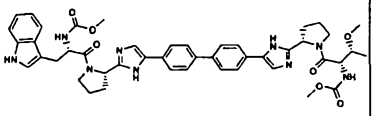
	nil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(4-piridinilmetil)etil)carbamato de metila		$_{7}$ 803; encontrado: 804 $(M+H)^{+}$.	
cj-88	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(4-piridinilmetil)etil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{49}N_{9}O$ $_{6}$ 787; encontrado: 788 $(M+H)^{+}$.	51/110
cj-89	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{53}N_{9}O$ $_{4}$ 819; en-	2/110

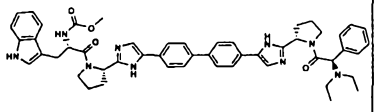
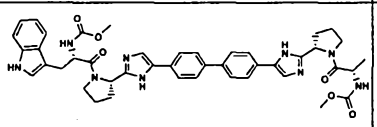
	imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(4-piridinilmetil)etil)carbamato de metila		contrado: 820 $(M+H)^+$.	
cj-90	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(4-piridinilmetil)etil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{45}N_9O_6$ 759; encontrado: 760 $(M+H)^+$.	52/110
cj-91	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(O-(hidroxi(metóxi)fosforil)-N-(metoxicarbonil)-L-tirosil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{53}N_8O_{10}P$ 896; encontrado: 897 $(M+H)^+$.	51/111

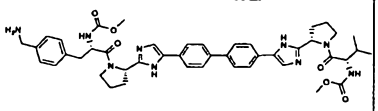
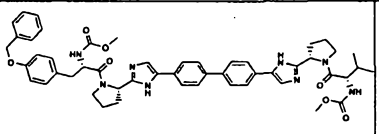
	bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila			
cj-92	((1S,2R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(O-(hidroxi(metóxi)fosforil)-N-(metoxicarbonil)-L-tirosil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metoxipropil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{53}N_8O_{11}P$ 912; encontrado: 913 $(M+H)^+$.	86/111
cj-93	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1S,2R)-2-((metoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{52}N_8O_6$ 764; encontrado: 765	98/51

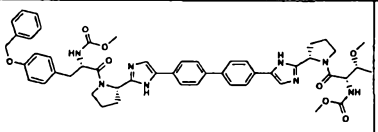
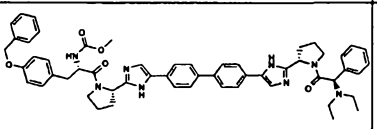
	bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila		$(M+H)^+$.	
cj-94	((1R,2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)ciclohexil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{56}N_8O_4$ 796; encontrado: 797 $(M+H)^+$.	98/2
cj-95	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1S,2R)-2-((metoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{50}N_8O_6$ 798; encontrado: 799 $(M+H)^+$.	98/4

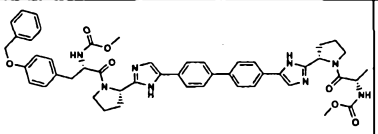
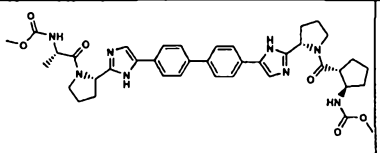
	fenile-til)carbamato de metila			
cj-96	((1R,2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbo-nil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidi-nil)carbonil)ciclo exil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{48}N_8O_6$ 736; encontrado: 737 $(M+H)^+$.	98/51
cj-97	((1R,2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((cis-4-(dietilami-no)cicloexil)carb onil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidi-nil)carbonil)ciclo exil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{60}N_8O_4$ 788; encontrado: 789 $(M+H)^+$.	98/106

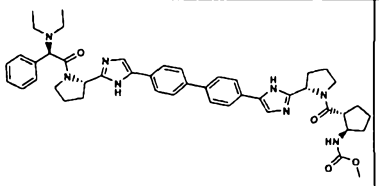
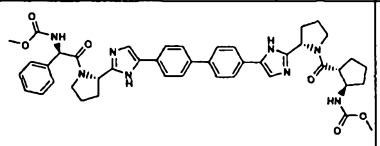
cj-98	((1R,2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-acetamido-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)ciclohexil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{50}N_8O_5$ 782; encontrado: 783 $(M+H)^+$.	98/130
cj-99	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-(1H-indol-3-il)-2-((metoxicarbonil)amino)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{56}H_{51}N_9O_6$ 825; encontrado: 826 $(M+H)^+$.	51/112
cj-100	((1S)-1-(1H-indol-3-ilmetil)-2-((2S)-2-(5-(4'-		LCMS: Anal. Calcd. pa-	86/112

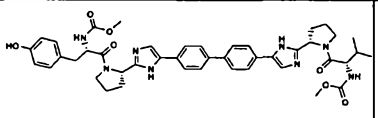
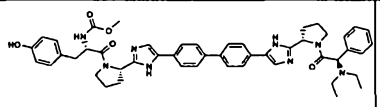
	(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-metóxi-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila		ra $C_{46}H_{51}N_9O_7$ 841; encontrado: 842 $(M+H)^+$.	
cj-101	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-(1H-indol-3-ilmetil)-2-oxoetil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{51}H_{55}N_9O_4$ 857; encontrado: 858 $(M+H)^+$.	2/112
cj-102	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-(1H-		LCMS: Anal. Calcd. para	52/112

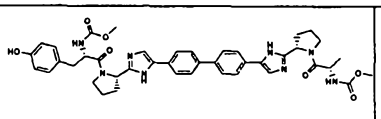
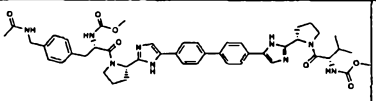
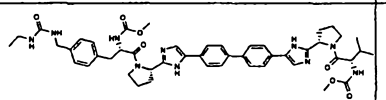
	indol-3-il)-2-((metoxicarbonil)amino)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila		ra $C_{44}H_{47}N_9O_6$ 797; encontrado: 798 $(M+H)^+$.	
cj-103	((1S)-1-(4-(aminometil)benzil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{53}N_9O_6$ 815; encontrado: 816 $(M+H)^+$.	veja texto
cj-104	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(O-benzil-N-		LCMS: Anal. Calcd. para	51/113

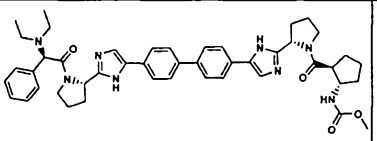
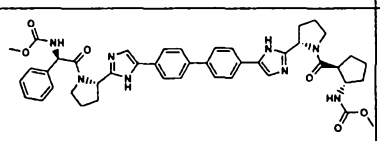
	(metoxicarbo-nil)-L-tirosil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidi-nil)carbonil)-2-metilpro-pil)carbamato de metila		ra $C_{51}H_{56}N_8O_7$ 892; en-contrado: 893 $(M+H)^+$.	
cj-105	((1S,2R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(O-benzil-N-(metoxicarbo-nil)-L-tirosil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidi-nil)carbonil)-2-metoxipro-pil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. pa-ra $C_{51}H_{56}N_8O_8$ 908; en-contrado: 909 $(M+H)^+$.	86/113
cj-106	((1S)-1-(4-(benziló-xi)benzil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-		LCMS: Anal. Calcd. pa-ra $C_{56}H_{60}N_8O_5$ 924; en-	2/113

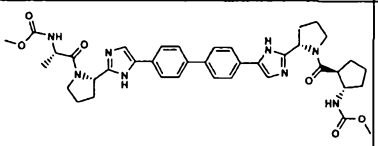
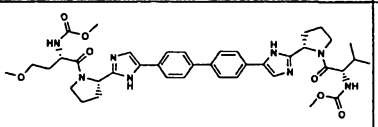
	fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoe-til)carbamato de metila		contrado: 925 $(M+H)^+$.	
cj-107	((1S)-1-(4-(benziló-xi)benzil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbo-nil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoe-til)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{49}H_{52}N_8O_7$ 864; encontrado: 865 $(M+H)^+$.	52/113
cj-108	((1R,2R)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbo-nil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{46}N_8O_6$ 722; encontrado: 723	122/52

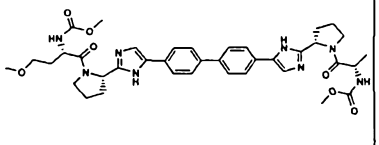
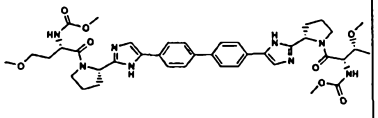
	imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)ciclopentil)carbamato de metila		$(M+H)^+$.	
cj-109	((1R,2R)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)ciclopentil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{54}N_8O_4$ 782; encontrado: 783 $(M+H)^+$.	122/2
cj-110	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1R,2R)-2-((metoxicarbonil)amino)ciclopentil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{48}N_8O_6$ 784; encontrado: 785 $(M+H)^+$.	122/4

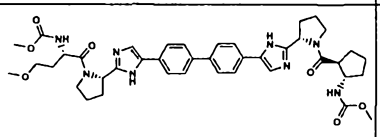
	fenile-til)carbamato de metila			
cj-111	((1S)-1-(4-hidroxibenzil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbo-nil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoe-til)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{50}N_8O_7$ 802; encontrado: 803 $(M+H)^+$.	veja texto
cj-112	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-(4-hidroxibenzil)-2-oxoe-til)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{49}H_{54}N_8O_5$ 834; encontrado: 835 $(M+H)^+$.	veja texto

cj-113	((1S)-1-(4-hidroxibenzil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{46}N_8O_7$ 774; encontrado: 775 $(M+H)^+$.	veja texto
cj-114	((1S)-1-(4-(acetamidometil)benzil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{55}N_9O_7$ 857; encontrado: 585 $(M+H)^+$.	veja texto
cj-115	((1S)-1-(4-(((etilcarbamo-		LCMS: Anal.	veja texto

	il)amino)metil)benzil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila		Calcd. para $C_{48}H_{58}N_{10}O_7$ 886; encontrado: 887 $(M+H)^+$.	
cj-116	((1S,2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)ciclopentil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{54}N_8O_4$ 782; encontrado: 783 $(M+H)^+$.	121/2
cj-117	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1S,2S)-2-		LCMS: Anal. Calcd. pa-	121/4

	((metoxicarbo-nil)amino)ciclop entil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-fenile-til)carbamato de metila		ra $C_{44}H_{48}N_8O_6$ 784; encontrado: 785 $(M+H)^+$.	
cj-118	((1S,2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbo-nil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidi-nil)carbonil)ciclo pen-til)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{46}N_8O_6$ 722; encontrado: 723 $(M+H)^+$.	121/52
cj-119	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbo-nil)-O-metil-L-homoseril)-2-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{50}N_8O_7$ 754; en-	51/87

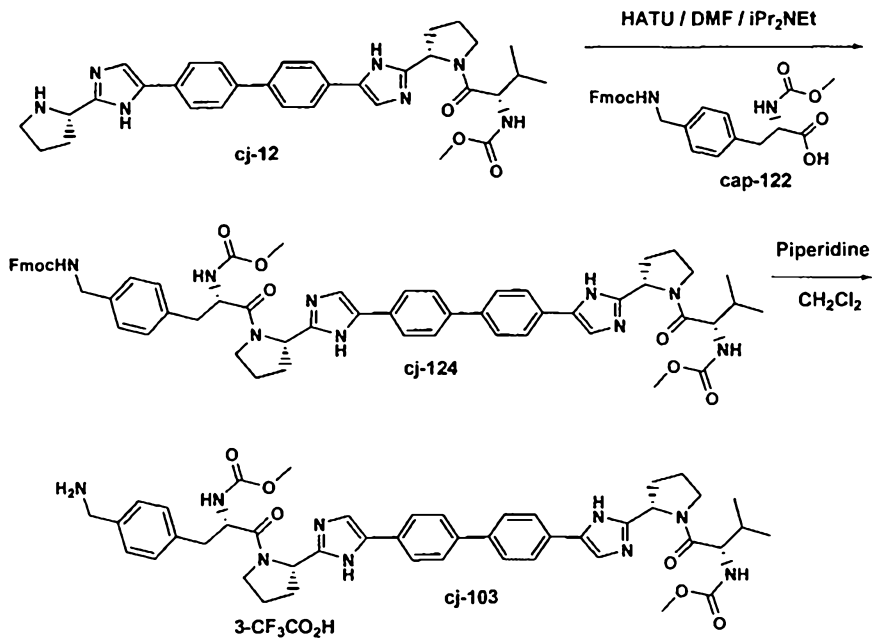
	pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila		contrado: 755 $(M+H)^+$.	
cj-120	((1S)-3-metóxi-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{46}N_8O_7$ 726; encontrado: 727 $(M+H)^+$.	52/87
cj-121	((1S,2R)-2-metóxi-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{50}N_8O_8$ 770; encontrado: 771 $(M+H)^+$.	86/87

	imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila			
cj-122	((1S,2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)ciclopentil)carbamato de metila		LCMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{50}N_8O_7$ 766; encontrado: 767 $(M+H)^+$.	121/87

Exemplos cj-111 a cj-113.

Para os exemplos cj-111 a cj-113 os compostos de Exemplos cj-105 a cj-107 foram hidrogenados sob condições análogas àquelas utilizadas no Exemplo 28, etapa d (com a exceção de que K_2CO_3 não foi empregado).

Preparação de Exemplos cj-103, cj-114 e cj-115.

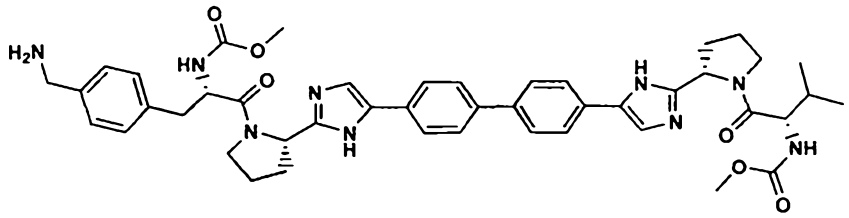


Legenda da figura:

Piperidina.

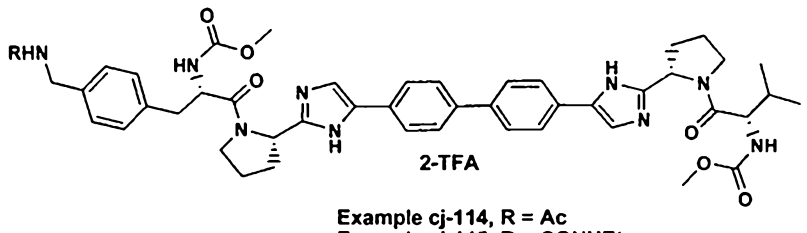
Intermediário cj-124 foi preparado por acoplamento do intermediário cj-12 e *Cap*-122, como descrito no Exemplo 28, etapa e. LCMS: Anal. Calcd. para $C_{60}H_{63}N_9O_8$ 1037; encontrado: 520 $(1/2M+H)^+$. Isto corresponde ao íon molecular duplamente carregado.

Exemplo cj-103.



Intermediário cj-124 (83,0 mg, 0,08 mmol) foi dissolvido em DMF (5 mL) e piperidina (1 mL) foi adicionada em temperatura ambiente. Após 2 h os voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (YMC-Pack C-18, 30 X 100 mm, CH_3CN-H_2O-TFA) para fornecer o sal de TFA da amina (87,0 mg, 94%). LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{53}N_9O_6$ 815; encontrado: 816 $(M+H)^+$.

Exemplos cj-114 a cj-115.



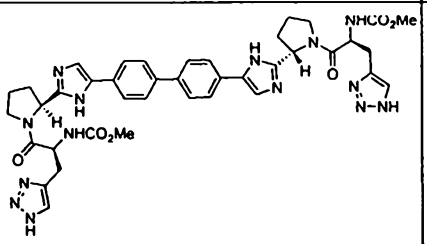
Example cj-114, R = Ac
Example cj-115, R = CONHEt

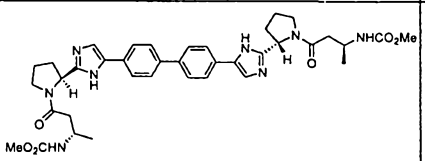
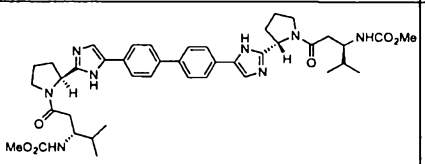
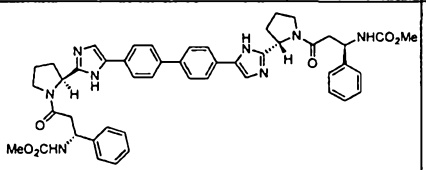
Legenda da figura: exemplo

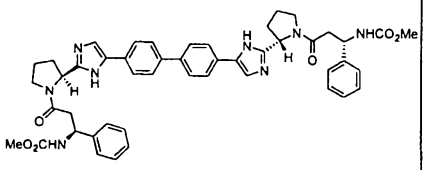
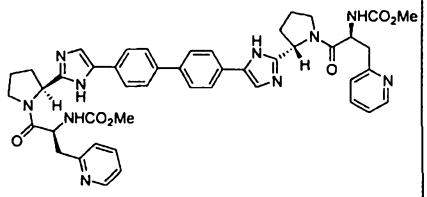
O produto de Exemplo cj-103 foi acilado com anidrido acético ou isocianato de etila como mostrado no esquema sob condições análogas àquelas no Exemplo 25. Exemplo cj-114, LCMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{55}N_9O_7$ 857; encontrado: 858 $(M+H)^+$.

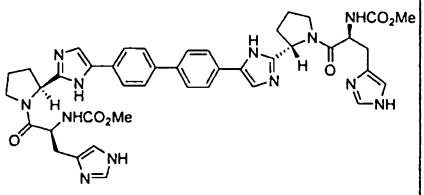
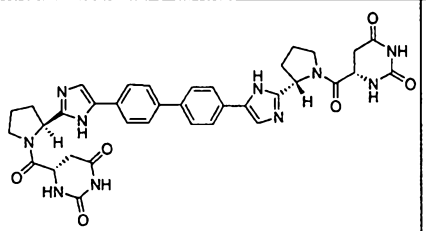
Exemplo cj-115, LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{58}N_{10}O_7$ 886; encontrado: 887 $(M+H)^+$.

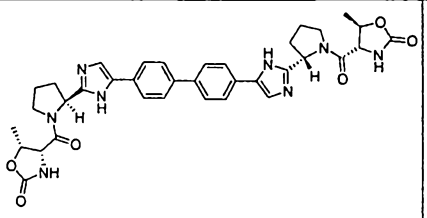
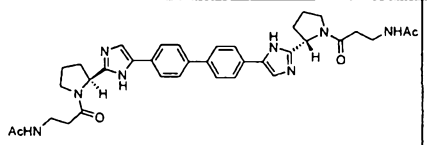
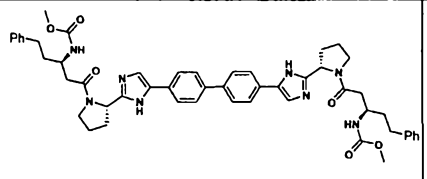
Os seguintes exemplos foram preparados do intermediário 1e utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 1. O cap anexado é indicado na Tabela e onde nenhum número de cap é fornecido o ácido carboxílico foi comercialmente disponível.

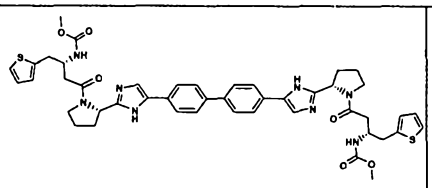
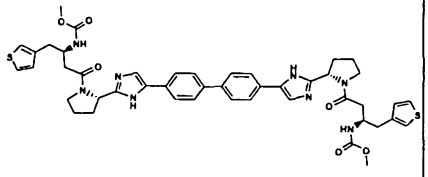
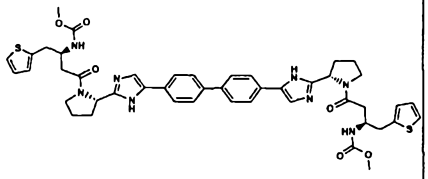
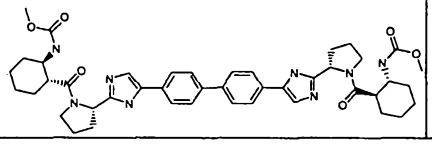
Exemplo	*Nome do Composto*	*Estrutura*	*Cap*	*LCMS*
cj-125	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(1H-1,2,3-		128	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{44}N_{14}O_6$: 816; encontrado: 817 $(M+H)^+$.

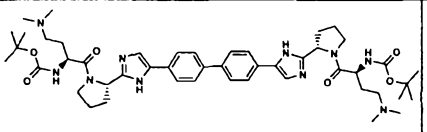
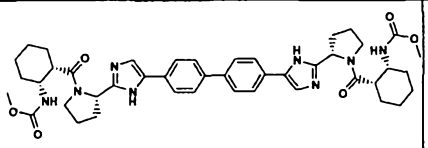
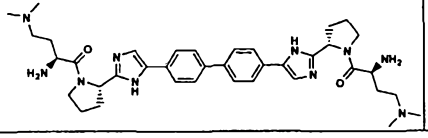
	triazol-4-ilmetil)etil)carbamato de metila			
cj-126	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2S)-4-oxo-4,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetila		115	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{46}N_8O_6$ 710; encontrado: 711 $(M+H)^+$.
cj-127	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((3R)-4-metil-1-oxo-1,3-pentanodiil)))biscarbamato de dimetila		116	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{54}N_8O_6$ 766; encontrado: 777 $(M+H)^+$.
cj-128	((1R)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-(1-((3R)-3-((metoxicarbonil)amino)-3-fenilpropanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-		92	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{50}N_8O_6$ 834; encontrado: 835

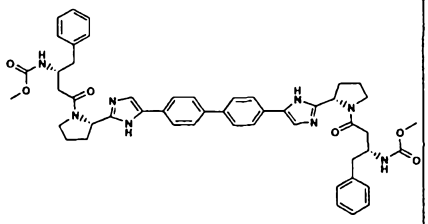
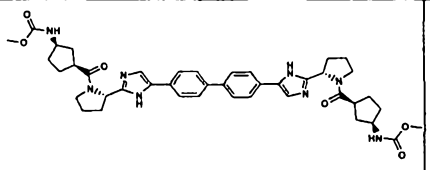
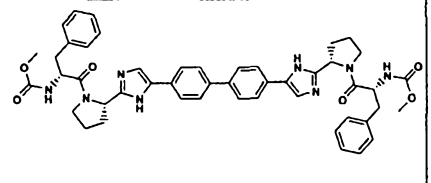
	il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-3-oxo-1-fenilpropil)carbamato de metila			$(M+H)^+$.
cj-129	((1S)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-(1-((3S)-3-((metoxicarbonil)amino)-3-fenilpropanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-3-oxo-1-fenilpropil)carbamato de metila		91	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{50}N_8O_6$ 834; encontrado: 835 $(M+H)^+$.
cj-130	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-(2-piridinil)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-		93	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{48}N_{10}O_6$ 836; encontrado: 837 $(M+H)^+$.

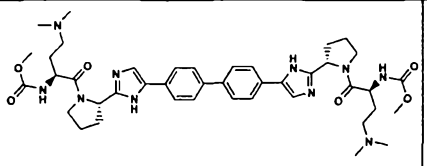
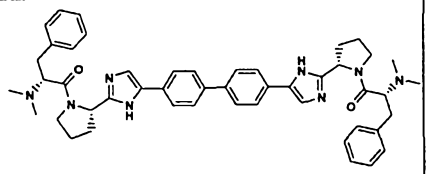
	imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(2-piridinilmetil)etil)carbamato de metila			
cj-131	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-((metoxicarbonil)amino)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-2-oxoetil)carbamato de metila		94	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{46}N_{12}O_6$ 814; encontrado: 815 $(M+H)^+$.
cj-132	(6S,6'S)-6,6'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil-carbonil))didiidro-2,4(1H,3H)-		-	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{36}N_{10}O_6$ 704; encontrado: 705 $(M+H)^+$.

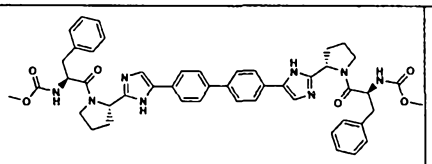
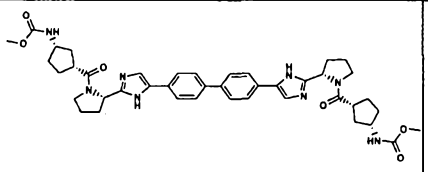
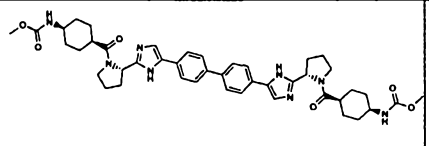
	pirimidinadiona			
cj-133	(4S,5R,4'S,5'R)-4,4'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil-carbonil))bis(5-metil-1,3-oxazolidin-2-ona)		124	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{37}H_{40}N_8O_5$ 676; encontrado: 677 $(M+H)^+$.
cj-134	N-(3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-acetamidopropanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-3-oxopropil)acetamida		-	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{42}N_8O_4$ 650; encontrado: 651 $(M+H)^+$.
cj-135	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((3R)-1-oxo-5-fenil-1,3-pentanodiil)))biscarbamato de dimetila		95	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{52}H_{58}N_8O_6$ 890; encontrado: 890 $(M+H)^+$.

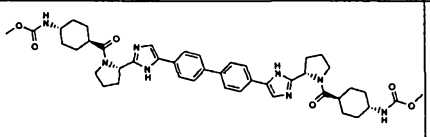
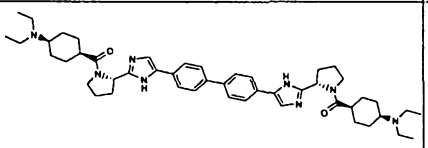
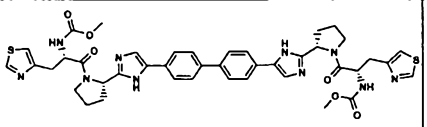
cj-136	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2R)-4-oxo-1-(2-tienil)-4,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetila		119	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{50}N_8O_6S_2$ 874; encontrado: 875 $(M+H)^+$.
cj-137	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2R)-4-oxo-1-(3-tienil)-4,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetila		120	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{50}N_8O_6S_2$ 874; encontrado: 875 $(M+H)^+$.
cj-138	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2S)-4-oxo-1-(2-tienil)-4,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetila		118	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{50}N_8O_6S_2$ 874; encontrado: 875 $(M+H)^+$.
cj-139	(4,4'-bifenildiilbis(1H-		97	LCMS: Anal.

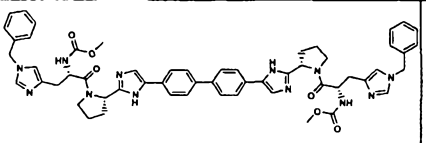
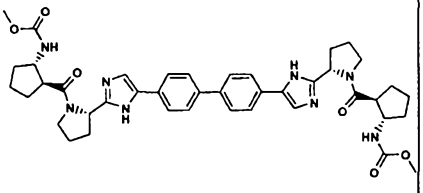
	imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil-carbonil(1R,2R)-2,1-cicloexanodi-il))biscarbamato de dimetila			Calcd. para $C_{44}H_{54}N_8O_6$ 790; encontrado: 791 $(M+H)^+$.
cj-140	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadi-il((2S)-4-(dimetilamino)-1-oxo-1,2-butanodi-il)))biscarbamato de di-terc-butila		125	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{68}N_{10}O_6$ 880; encontrado: 881 $(M+H)^+$.
cj-141	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil-carbonil(1R,2S)-2,1-cicloexanodi-il))biscarbamato de dimetila		98	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{54}N_8O_6$ 790; encontrado: 791 $(M+H)^+$.
cj-142	(3S,3'S)-4,4'-(4,4'-		veja tex-	LCMS: Anal.

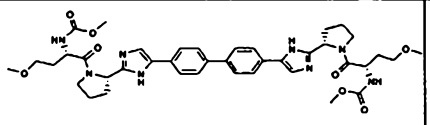
	bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N~1~,N~1~-dimetil-4-oxo-1,3-butanodiamina)		to	Calcd. para $C_{38}H_{52}N_{10}O_2$ 680; encontrado: 681 $(M+H)^+$.
cj-143	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2R)-4-oxo-1-fenil-4,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetila		117	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{54}N_8O_6$ 862; encontrado: 863 $(M+H)^+$.
cj-144	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiilcarbonil(1R,3S)-3,1-ciclopentanodiil))biscarbamato de dimetila		99	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{50}N_8O_6$ 762; encontrado: 763 $(M+H)^+$.
cj-145	((1R)-1-benzil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbo-		101	LCMS: Anal. Calcd. para

	nil)amino)-3-fenilpropanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila			$C_{48}H_{50}N_8O_6$ 834; encontrado: 835 $(M+H)^+$.
cj-146	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2S)-4-(dimetilamino)-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetila		veja texto	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{56}N_{10}O_6$ 796; encontrado: 797 $(M+H)^+$.
cj-147	(2R,2'R)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-1-oxo-3-fenil-2-propanamina)		90	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{54}N_8O_2$ 774; encontrado: 775 $(M+H)^+$.

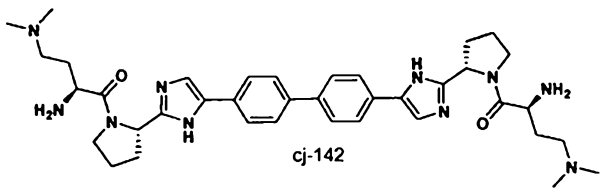
cj-148	((1S)-1-benzil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-fenilpropanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila		102	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{50}N_8O_6$ 834; encontrado: 835 $(M+H)^+$.
cj-149	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil-carbonil(1R,3S)-3,1-ciclopentanodiil))biscarbamato de dimetila		99a	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{50}N_8O_6$ 806; encontrado: 807 $(M+H)^+$.
cj-150	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil-carbonilcis-4,1-cicloexanodiil))biscarbamato		104	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{54}N_8O_6$ 790; encontrado: 791

	de dimetila			$(M+H)^+$.
cj-151	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil-carboniltrans-4,1-cicloexanodi-il))biscarbamato de dimetila		105	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{54}N_8O_6$ 790; encontrado: 791 $(M+H)^+$.
cj-152	({cis)-4,4'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil-carbo-nil))bis(N,N-dietilcicloexa-namina)		106	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{66}N_8O_2$ 766; encontrado: 777 $(M+H)^+$.
cj-153	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbo-nil)amino)-3-(1,3-tiazol-4-il)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-		107	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{44}N_{10}O_6S_2$ 848; encontrado: 849 $(M+H)^+$.

	oxo-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)etil)carbamato de metila			
cj-154	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-(1-benzil-1H-imidazol-4-il)-2-((metoxicarbonil)amino)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-((1-benzil-1H-imidazol-4-il)metil)-2-oxoetil)carbamato de metila		108	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{56}H_{58}N_{12}O_6$ 994; encontrado: 995 $(M+H)^+$.
cj-155	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil-carbonil(1S,2S)-2,1-ciclopentanodi-		121	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{50}N_8O_6$ 762; encontrado: 763

	il))biscarbamato de dimetila			$(M+H)^+$.
cj-156	((1S)-3-metóxi-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila		87	LCMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{50}N_8O_8$ 770; encontrado: 771 $(M+H)^+$.

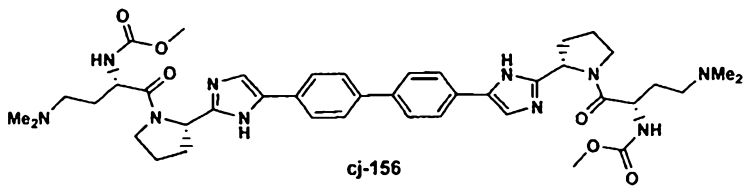
Exemplo cj-142.



cj-142

Exemplo cj-142 foi preparado do produto obtido no Exemplo cj-140 por tratamento com TFA a 40% em CH_2Cl_2. A mistura foi deixada agitar durante 3 h em temperatura ambiente e em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC prep (YMC-Pack, C18 30 X 100 mm, CH_3CN-H_2O-TFA).

Exemplo cj-156.



cj-156

O composto de Exemplo-cj-156 foi preparado por carbamoilação

do composto preparado no Exemplo-cj-142 de acordo com o método mostrado para *Cap*-51.

Seção JG

Método A: LCMS - Xterra MS C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 30,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 5% de acetonitrila, 95% de água, 10 mm de acetato de amônio, B = 95% de acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio.

Método B: HPLC - X-Terra C-18 4,6 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 10,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 10% de metanol, 90% de água, TFA a 0,1%, B = 90% de metanol, 10% de água, TFA a 0,1%

Método C: HPLC - YMC C-18 4,6 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 10,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 10% de metanol, 90% de água 0,2% de H_3PO_4, B = 90% de metanol, 10% de água, 0,2% de H_3PO_4.

Método D: HPLC - Fenomenex C-18 4,6 x 150 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 10,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 10% de metanol, 90% de água 0,2% de H_3PO_4, B = 90% de metanol, 10% de água, 0,2% de H_3PO_4

Método E: LCMS - Gemini C-18 4,6 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 10,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 5% de acetonitrila, 95% de água, 10 mm de acetato de amônio, B = 95% de acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio.

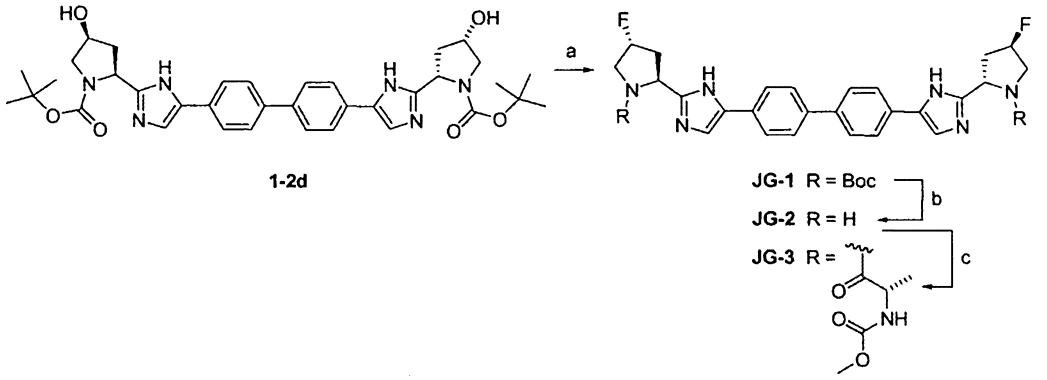
Método F: LCMS-Luna C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 7,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 5% de acetonitrila, 95% de água, 10 mm de acetato de amônio, B = 95% de acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio.

Método G: HPLC - Fenomenex Gemini C-18 4,6 x 150 mm, 10 a 80% de B durante gradiente de 35 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 5% de acetonitrila, 95% de água, 10 mm de acetato de amônio, B = 95% de acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio

Método H: HPLC - Fenomenex Gemini C-18 4,6 x 150 mm, 10 a 80% de B durante gradiente de 25 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 5% de

acetonitrila, 95% de água, 10 mm de acetato de amônio, B = 95% de acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio

Método I: HPLC -Waters-X-Bridge C-18 4,6 x 150 mm, 10 a 70% de B durante gradiente de 30 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 5% de acetonitrila, 95% de água, 10 mm de acetato de amônio, B = 95% de acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio



Etapa a:

5,5'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato) de (3S,3'S,5S,5'S)-terc-butila (1,40 g, 2,13 mmols) foi adicionado como um sólido a uma solução de trifluoreto de bis(2-metoxietil) aminoenxofre (0,87 mL, 4,69 mmols) em 14,0 mL de CH_2Cl_2 resfriada para -78°C. A reação foi agitada a -78°C durante duas horas e em seguida aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. A reação foi vertida em solução de bicarbonato de sódio saturada e agitada aé o borbulhamento cessar. As camadas foram separadas e a camada aquosa lavada uma vez com CH_2Cl_2. Orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados ($MgSO_4$), filtrados, e concentrados para fornecer um óleo amarelo. O óleo foi triturado com CH_2Cl_2 e pentano para produzir 5,5'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(3-fluoropirrolidina-1-carboxilato) de (3R,3'R,5S,5'S)-terc-butila JG-1 como um sólido castanho (0,98 g, 71%).

1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,10 (2H, m) 7,60-7,82 (8H, m) 7,35 (2H, m) 5,45 (1H, s) 5,35 (1H, s) 4,85-4,90 (2H, m) 3,69-3,79 (4H, m) 2,53-2,61 (2H, m) 2,28-2,37 (2H, m) 1,40 (8H, s) 1,12 (10H, s)

LCMS - Fenomenex C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 4,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 10% de metanol, 90% de

água, TFA a 0,1%, B = 90% de metanol, 10% de água, TFA a 0,1%, (t_R= 3,04 min) Anal Calcd. para $C_{36}H_{42}F_2N_6O_4$ 660,70; encontrado 661,68 $(M+H)^+$

Etapa b:

A uma solução de 5,5'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato) de (3R,3'R,5S,5'S)-terc-butila (0,098 g, 1,48mmol) em 4 ml dioxano foram adicionados 2,0 mL de uma solução a 4,0 M de HCl em dioxano. A reação foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O sólido castanho resultante foi secado sob vácuo para fornecer tetracloridrato de 4,4'-bis(2-((2S,4S)-4-fluoropirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifenila JG-2 (0,89 g, 100% de produção). Nenhuma outra purificação.

1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,05 (2H, s), 8,18 (2H, s), 8,00-8,09 (4H, m) 7,89 (4H, d, *J* = 7,63 Hz) 5,71 (1H, s) 5,61 (1H, s) 5,24-5,33 (2H, m) 3,92 (2H, d, *J* = 10,68Hz) 3,63-3,71 (2H, m) 2,79-2,89 (2H, m)

LCMS - Fenomenex C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 4,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 10% de metanol, 90% de água, TFA a 0,1%, B = 90% de metanol, 10% de água, TFA a 0,1%, (t_R= 2,12 min) Anal Calcd. para $C_{26}H_{26}F_2N_6$ 460,53; encontrado 461,37 $(M+H)^+$

Etapa c:

A uma solução agitada de 4,4'-bis(2-((2S,4R)-4-fluoropirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)bifeniltetracloridrato (0,060 g, 0,10 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)propanóico (0,031 g, 0,21 mmol), e HATU (0,081 g, 0,21 mmol) em 3 mL de DMF foi adicionada diisopropiletil amina (0,11 mL, 0,61 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite (16 horas) e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa e secundariamente passando-se ele através de um cartucho de extração Waters MCX para fornecer (2S,2'S)-1,1'-((3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-(5,5'-(bifenil-4,4'-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(3-fluoropirrolidina-5,1-diil))bis(1-oxopropano-2,1-diil)dicarbamato de dimetila JG-3, base livre (0,0097 g, 7,5%).

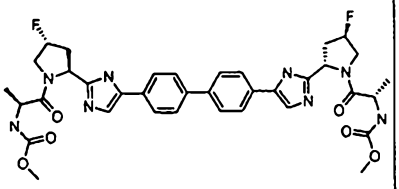
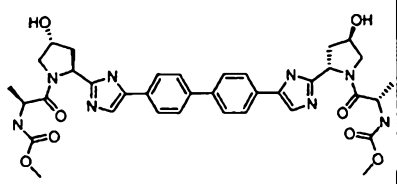
1H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,91 (2H, m), 7,76-7,84 (3H, m), 7,64-7,84 (5H, m), 7,48-7,58 (2H, m), 5,55 (1H, s), 5,11 (1H, s), 4,29-4,38 (2H, m),

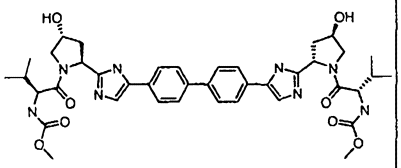
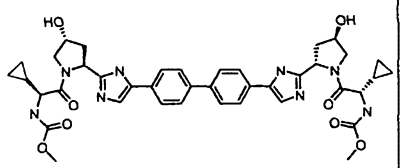
4,13 (2H, d, *J* = 12,51 Hz), 3,89-3,98 (2H, m), 3,53 (6H, s), 2,54-2,64 4H, m), 1,21 (6H, s)

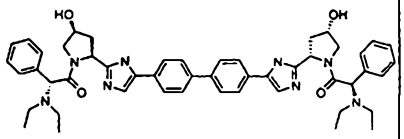
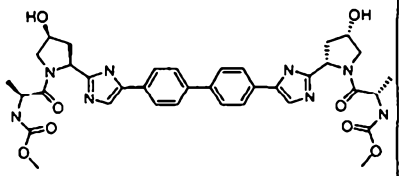
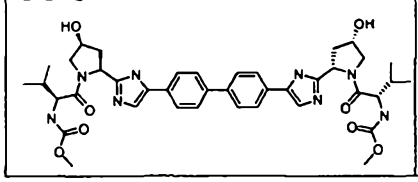
LCMS - Luna C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 7,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 5% de acetonitrila, 95% de água, 10 mm de acetato de amônio, B = 95% de acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio, (t_R = 2,40 min)

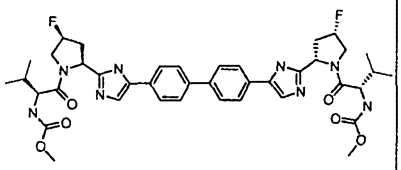
Nominal/LRMS - Calcd. para $C_{36}H_{40}F_2N_8O_6$ 718,30; encontrado 719,24$(M+H)^+$

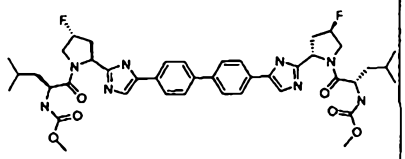
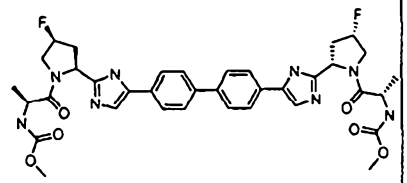
Acurado/HRMS - Calcd. para $C_{36}H_{41}F_2N_8O_6$ 719,3117; encontrado 719,3114$(M+H)^+$

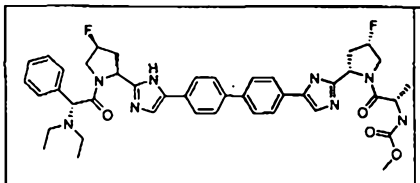
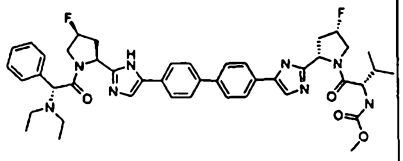
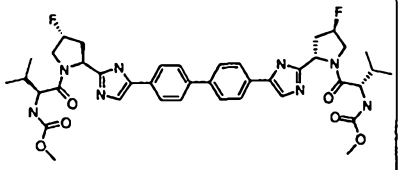
Estrutura	*Nome do Composto*	*Dados*
JG-3 	((1S)-2-((2S,4R)-4-flúor-2-(5-(4'-(2-((2S,4R)-4-flúor-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	TR = 13,60 min, método I LRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{40}F_2N_8O_6$ 718,30 encontrado: 719,24 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{41}F_2N_8O_6$ 719,3117 encontrado 719,3114 $(M+H)^+$
JG-4  De 1-1e e *Cap*-12	((1S)-2-((2S,4R)-4-hidróxi-2-(5-(4'-(2-((2S,4R)-4-hidróxi-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-	TR = 9,27 min, método H LRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{42}N_8O_8$ 714,77 encontrado: 715,33

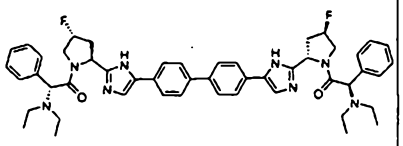
	imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	$(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{43}N_8O_8$ 715,3204 encontrado: 715,3186 $(M+H)^+$
JG-5  De 1-1e e *Cap*-51	((1S)-1-(((2S,4R)-4-hidróxi-2-(5-(4'-(2-((2S,4R)-4-hidróxi-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	TR = 15,08 min, método G LRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{50}N_8O_8$ 770,88 encontrado: 771,76 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{51}N_8O_8$ 771,3830 encontrado: 771,3798 $(M+H)^+$
JG-6  De 1-1e e *Cap*-54b	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil((2S,4R)-4-hidróxi-2,1-pirrolidinadiil)((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila	TR = 13,67 min, método G LRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{46}N_8O_8$ 766,85 encontrado: 767,65 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{47}N_8O_8$ 767,3517

		encontrado: 767,3483 $(M+H)^+$
JG-7  De 1-2e e *Cap*-2	(3S,5S,3'S,5'S)-5,5'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-3-pirrolidinol)	TR = 15,88 min, método H LRMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{58}N_8O_4$ 834,45 encontrado: 835,38$(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{59}N_8O_4$ 835,4659 encontrado: 835,4627$(M+H)^+$
JG-8  De 1-2e e *Cap*-52	((1S)-2-((2S,4S)-4-hidróxi-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-4-hidróxi-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	TR = 9,99 min, método H LRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{42}N_8O_8$ 714,77 encontrado: 715,71 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{43}N_8O_8$ 715,3204 encontrado: 715,3188 $(M+H)^+$
JG-9 	((1S)-1-(((2S,4S)-4-hidróxi-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-4-hidróxi-1-((2S)-2-	TR = 14,12 min, método H LRMS: Anal. Calcd. para

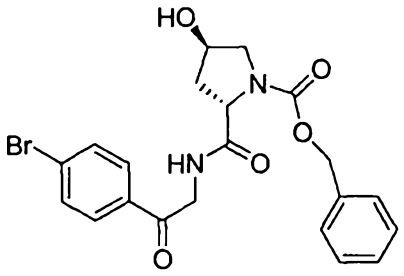
De 1-2e e *Cap*-51	((metoxicarbo-nil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpro-pil)carbamato de metila	$C_{40}H_{50}N_8O_8$ 770,88 encontrado: 771,74 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{51}N_8O_8$ 771,3830 encontrado: 771,3799 $(M+H)^+$
JG-10  De 1-2e2 e *Cap*-51	((1S)-1-(((2S,4S)-4-flúor-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-4-flúor-1-((2S)-2-((metoxicarbo-nil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpro-pil)carbamato de metila	TR = 17,66 min, método I LRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{48}F_2N_8O_6$ 774,86 encontrado: 775,49 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{49}F_2N_8O_6$ 775,3743 encontrado: 775,3717 $(M+H)^+$

JG-12  De (S)-2-(metoxicarbonilamino)-4-metilpentanoic ácido e JG-2	((1S)-1-(((2S,4R)-4-flúor-2-(5-(4'-(2-((2S,4R)-4-flúor-1-((2S)-2-((metoxicarbo-nil)amino)-4-metilpentanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-3-metilbutil)carbamato de metila	TR = 9,69 min, método l LRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{52}F_2N_8O_6$ 802,92 encontrado: 803,42 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{53}F_2N_8O_6$ 803,4056 encontrado: 803,4018 $(M+H)^+$
JG-13  De 1-2e2 e *Cap*-52	((1S)-2-((2S,4S)-4-flúor-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-4-flúor-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	TR = 13,60 min, método l LRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{40}F_2N_8O_6$ 718,30 encontrado: 719,45 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{41}F_2N_8O_6$ 719,3117 encontrado 719,3090 $(M+H)^+$
JG-14	((1S)-2-((2S,4S)-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-	TR = 15,13 min, método l LCMS: Anal. Calcd.

 De JG-25 e *Cap*-52	2-fenilacetil)-4-flúor-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-4-flúor-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	para $C_{43}H_{48}F_2N_8O_4$ 778,91 encontrado: 779,79 $(M+H)^+$
JG-15  De JG-25 e *Cap*-51	((1S)-1-(((2S,4S)-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-4-flúor-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-4-flúor-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	TR = 17,51 min, método I LCMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{52}F_2N_8O_4$ 806,96 encontrado: 807,50 $(M+H)^+$
JG-16  De JG-2 e *Cap*-51	((1S)-1-(((2S,4R)-4-flúor-2-(5-(4'-(2-((2S,4R)-4-flúor-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-	TR =16,51 min, método I LRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{48}F_2N_8O_6$ 774,86 encontrado: 775,39 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{49}F_2N_8O_6$ 775,3743

	pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	encontrado: 775,3740 $(M+H)^+$
JG-17  De JG-2 e *Cap*-2	(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil((2S,4R)-4-flúor-2,1-pirrolidinadiil)))bis(N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina)	TR = 8,13 min, método I LCMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{56}F_2N_8O_2$ 839,04 encontrado: 839,46 $(M+H)^+$ HRMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{57}F_2N_8O_2$ 839,4572 encontrado: 839,4543 $(M+H)^+$

Síntese de JG-18 como no Exemplo 28 etapa a utilizando hidroxiprolina em vez de prolina.

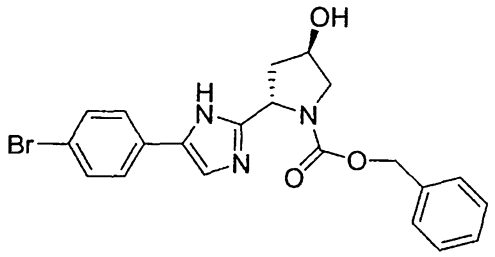


JG-18

1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,89 (2H, t, *J* = 8,39 Hz) 7,74 (2H, t, *J* = 8,24 Hz) 7,28-7,37 (5H, m) 5,01-5,08 (3H, m) 4,27-4,57 (4H, m) 3,44-3,53 (1H, m) 3,37 (1H, d, *J* = 10,99 Hz) 2,12 (1H, d, *J* = 11,60 Hz) 1,93 (1H, dd, *J* = 12,05 Hz, 6,56 Hz)

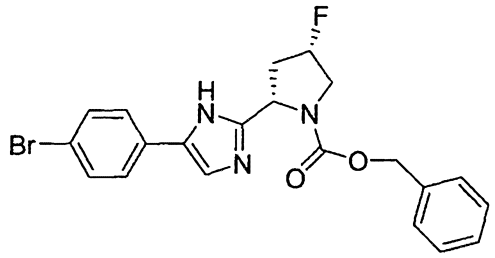
LCMS - Fenomenex C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 4,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 10% de metanol, 90% de água, TFA a 0,1%, B = 90% de metanol, 10% de água, TFA a 0,1%, fase móvel, t_R= 3,62 min, Anal Calcd. para $C_{21}H_{21}BrN_2O_5$ 461,32; encontrado 462,64 $(M+H)^+$.

Síntese de JG-19 de JG-18 como no Exemplo 28 etapa b.



JG-19

LCMS - Luna C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 4,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 5% de acetonitrila, 95% de água, 10 mm de acetato de amônio, B = 95% de acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio, t_R= 1,88 min, Anal. Calcd. para $C_{21}H_{20}BN_3O_3$ 441,07; encontrado 442,22 $(M+H)^+$



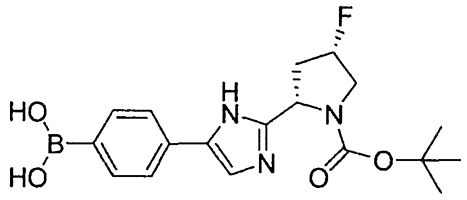
JG-20

2-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de (2S,4R)-benzila (1,5 g, 3,4 mmols) foi adicionado como um sólido a uma solução de trifluoreto de bis(2-metoxietil) aminoenxofre (0,98 mL, 5,1 mmols) em 15 mL de CH_2Cl_2 resfriada para -78°C. A reação foi agitada a -78°C durante duas horas e em seguida aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. A reação foi vertida em solução de bicarbonato de sódio saturada e agitada aé o borbulhamento cessar. As camadas foram separadas e a camada aquosa lavada uma vez com CH_2Cl_2. Orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados ($MgSO_4$), fil-

trados, e concentrados para fornecer um óleo amarelo. O óleo foi triturado com CH_2Cl_2 e pentano para produzir 2-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de (2S,4S)-benzila JG-20 como um sólido amarelo (0,96 g, 62%).

1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,70 (2H, d, J = 7,02 Hz) 7,48-7,55 (3H, m) 7,41 -7,35 (3H, m) 7,19-7,11 (2H, m) 5,15 -5,02 (3H, m) 3,84 -3,78 (2H, m) 3,33 (2H, s) 2,53-2,61 (1H, m) 2,33-2,42 (1H, m)

LCMS - Luna C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 4,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 5% de acetonitrila, 95% de água, 10 mm de acetato de amônio, B = 95% de acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio, t_R= 2,10 min, Anal. Calcd. para $C_{21}H_{19}Br_1F_1N_3O_2$ 443,06; encontrado 444,05 $(M+H)^+$



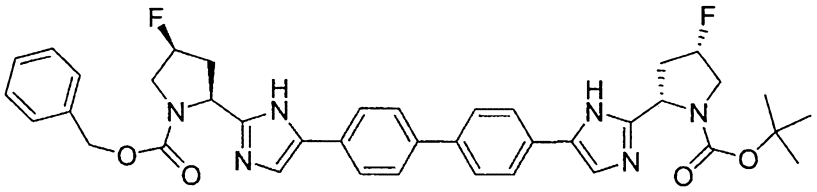
JG-21

4-hidróxi-2-(5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (2S,4R)-terc-butila, 1-2c (1,5 g, 3,3 mmols) foi adicionado como um sólido a uma solução de trifluoreto de bis(2-metoxietil) aminoenxofre (0,91 mL, 5,0 mmols) em 15 mL de CH_2Cl_2 resfriada para -78°C. A reação foi agitada a -78°C durante duas horas e em seguida aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. A reação foi vertida em solução de bicarbonato de sódio saturada e agitada até o borbulhamento cessar. As camadas foram separadas e a camada aquosa lavada uma vez com CH_2Cl_2. Orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados ($MgSO_4$), filtrados, e concentrados para fornecer um óleo marrom. O óleo foi cromatografado em sílica-gel com 5% de MeOH/CH_2Cl_2 para produzir ácido 4-(2-((2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenilborônico como um sólido castanho (0,46 g, 37%).

LCMS - Luna C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 4,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 5% de acetonitrila, 95% de á-

gua, 10 mm de acetato de amônio, B = 95% de acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio, t_R= 1,46 min, Anal. Calcd. para $C_{18}H_{23}B_1F_1N_3O_4$ 375,18; encontrado 376,12 $(M+H)^+$

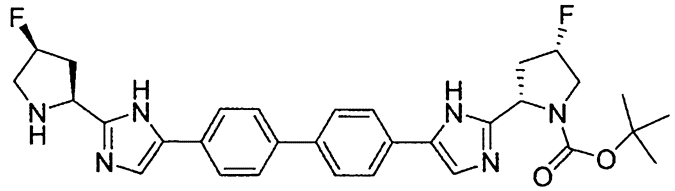
JG-22 é sintetizado de JG-20 e JG-21 como descrito no Exemplo 28 etapa c.



JG-22

LCMS - Luna C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 4,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 5% de acetonitrila, 95% de água, 10 mm de acetato de amônio, B = 95% de acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio, t_R= 2,27 min, Anal. Calcd. para $C_{39}H_{40}F_2N_6O_4$ 694,31; encontrado 695,35 $(M+H)^+$

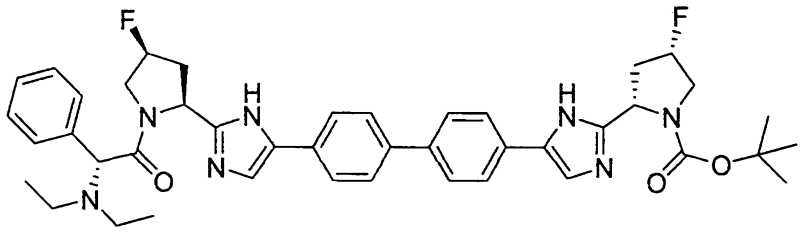
JG-23 é sintetizado de JG-22 como descrito no Exemplo 28 etapa d.



JG-23

LCMS - Fenomenex C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 4,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 10% de metanol, 90% de água, TFA a 0,1%, B = 90% de metanol, 10% de água, TFA a 0,1%, fase móvel, t_R= 2,62 min, Anal Calcd. para $C_{31}H_{34}F_2N_6O_2$ 560,27; encontrado 561,52 $(M+H)^+$.

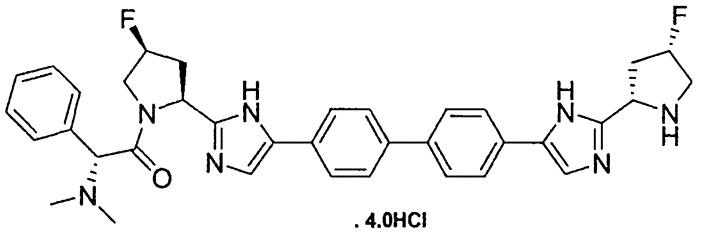
JG-24 é sintetizado de JG-22 e *Cap*-2 como no Exemplo 28 etapa e.



JG-24

LCMS - Luna C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 4,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 5% de acetonitrila, 95% de água, 10 mm de acetato de amônio, B = 95% de acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio, t_R= 2,30 min, Anal. Calcd. para $C_{41}H_{45}F_2N_7O_3$ 721,36; encontrado 722,42 $(M+H)^+$

JG-25 é sintetizado de JG-24 por meio de reação com HCl metanólico como descrito no Exemplo LS14 etapa b.



JG-25

LCMS - Luna C-18 3,0 x 50 mm, 0 a 100% de B durante gradiente de 4,0 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 5% de acetonitrila, 95% de água, 10 mm de acetato de amônio, B = 95% de acetonitrila, 5% de água, 10 mm de acetato de amônio, t_R= 1,98 min, Anal. Calcd. para $C_{36}H_{37}F_2N_7O_1$ 621,30; encontrado 622,48 $(M+H)^+$

Condições de LC de Seção OL:

Condição 1: Solvente A: 5% de acetonitrila / 95% de água / 10 mmols de acetato de amônio; Solvente B: 95% de acetonitrila / 5% de água / 10 mmols de acetato de amônio; Coluna: Fenomenex GEMINI 5u C18 4,6 x 5,0 mm; Comprimento de onda: 220 nm; Taxa de fluxo: 4 ml / min; 0%B a 100% de B durante 3 min com um tempo de retenção de 1 min.

Condição 2: Solvente A: 5% de acetonitrila / 95% de água / 10 mmols de acetato de amônio; Solvente B: 95% de acetonitrila / 5% de água / 10 mmols de acetato de amônio; Coluna: Fenomenex GEMINI 5u C18 4,6 x 5,0 mm;

Comprimento de onda: 220 nm; Taxa de fluxo: 4 ml / min; 0%B a 100% de B durante 2 min com um tempo de retenção de 1 min

Condição 3: Solvente A: 5% de acetonitrila / 95% de água / 10 mmols de acetato de amônio; Solvente B: 95% de acetonitrila / 5% de água / 10 mmols de acetato de amônio; Coluna: Fenomenex GEMINI 5u C18 4,6 x 5,0 mm; Comprimento de onda: 220 nm; Taxa de fluxo: 4 ml / min; 0%B a 100% de B durante 4 min com um tempo de retenção de 1 min

Condição 4: Solvente A: 10%MeOH / 90% de água / TFA a 0,1%; Solvente B: 90% de MeOH / 10% de água / TFA a 0,1%; Coluna: Fenomenex 10u C18 3,0 x 5,0 mm; Comprimento de onda: 220 nm; Taxa de fluxo: 4 ml / min; 0%B a 100% de B durante 4 min com um tempo de retenção de 1 min

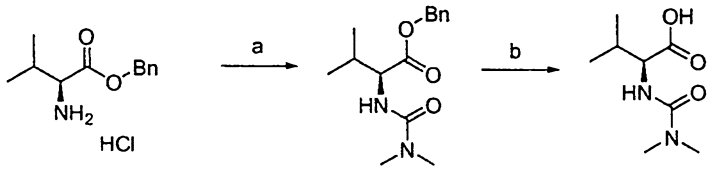
Condição 5: Solvente A: 5% de acetonitrila / 95% de água / 10 mmols de acetato de amônio; Solvente B: 95% de acetonitrila / 5% de água / 10 mmols de acetato de amônio; Coluna: Fenomenex GEMINI 5u C18 4,6 x 5,0 mm; Comprimento de onda: 220 nm; Taxa de fluxo: 4 ml / min; 0%B a 100% de B durante 9 min com um tempo de retenção de 1 min

Condição 6: Solvente A: 10% de MeOH / 90% de água / 0,2% de H_3PO_4; Solvente B: 90% de MeOH / 10% de água / 0,2% de H_3PO_4; Coluna: Fenomenex 5u C-18 4,6 x 50 mm; Comprimento de onda: 220 nm; Taxa de fluxo: 1,5 mL / min; 0%B a 100% de B durante 14 min com um tempo de retenção de 3 min.

Condição 7: Solvente A: 10% de MeOH / 90% de água / TFA a 0,1%; Solvente B: 90% de MeOH / 10% de água / TFA a 0,1%; Coluna: Fenomenex 10u C18 3,0 x 5,0 mm; Comprimento de onda: 220 nm; Taxa de fluxo: 4 ml / min; 0%B a 100% de B durante 3 min com um tempo de retenção de 1 min.

Condição 8: Solvente A: 10% de MeOH / 90% de água / TFA a 0,1%; Solvente B: 90% de MeOH / 10% de água / TFA a 0,1%; Coluna: Fenomenex 10u C18 3,0 x 5,0 mm; Comprimento de onda: 220 nm; Taxa de fluxo: 4 ml / min; 0%B a 100% de B durante 2 min com um tempo de retenção de 1 min.

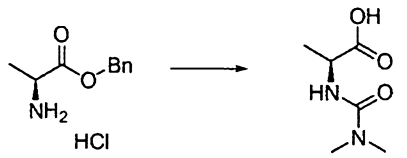
Caps Experimentais:



Intermediate Cap OL-1 **Cap OL-2**

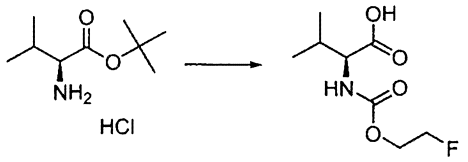
Etapa a: Cloreto de dimetilcarbamoíla (0,92 mL, 10 mmols) foi adicionado lentamente a uma solução de cloridrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-benzila (2,44 g; 10 mmols) e base de Hunig (3,67 mL, 21 mmols) em THF (50 mL). A suspensão branca resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite (16 horas) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O óleo amarelo resultante foi purificado por cromatografia instantânea, eluindo com acetato de etila:hexanos (1:1). Frações coletadas foram concentradas sob vácuo fornecendo 2,35 g (85%) do intermediário Cap OL-1 como um óleo claro. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,84 (d, J = 6,95 Hz, 3H) 0,89 (d, J = 6,59 Hz, 3H) 1,98-2,15 (m, 1H) 2,80 (s, 6H) 5,01-5,09 (m, J = 12,44 Hz, 1H) 5,13 (d, J = 12,44 Hz, 1H) 6,22 (d, J = 8,05 Hz, 1H) 7,26-7,42 (m, 5H). LC (Cond. 1): TR = 1,76 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{16}H_{22}N_2O_3$: 279,17; encontrado 279,03.

Etapa b: Ao intermediário Cap OL-1 (2,35 g; 8,45 mmols) em 50 ml de MeOH foi adicionado Pd/C (10%; 200 mg) e a suspensão preta resultante foi inundada com N_2 (3x) e colocada sob 1 atm de H_2. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e filtrada através de um filtro de microfibra para remover o catalisador. A solução clara resultante foi em seguida concentrada sob pressão reduzida para obter 1,43 g (89%) de Cap OL-2 como uma espuma branca, que foi utilizado sem outra purificação. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (d, J = 4,27 Hz, 3H) 0,88 (d, J = 3,97 Hz, 3H) 1,93-2,11 (m, 1H) 2,80 (s, 6H) 3,90 (dd, J = 8,39, 6,87 Hz, 1H) 5,93 (d, J = 8,54 Hz, 1H) 12,36 (s, 1H).). LC (Cond. 1): TR = 0,33 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_8H_{17}N_2O_3$: 1898,12; encontrado 189,04.



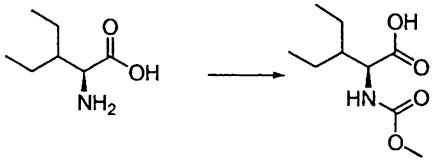
Cap OL-3

Cap OL-3 foi preparado de cloridrato de 2-aminopropanoato de (S)-benzila de acordo com o método descrito para Cap OL-2. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,27 (d, *J* = 7,32 Hz, 3H) 2,80 (s, 6H) 4,06 (qt, 1H) 6,36 (d, *J* = 7,32 Hz, 1H) 12,27 (s, 1H). LC (Cond. 1): TR = 0,15 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_6H_{13}N_2O_3$: 161,09; encontrado 161,00.



Cap OL-4

Cap OL-4 foi preparado de cloridrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-terc-butila e cloroformiato de 2-fluoroetila de acordo com o método descrito para *Cap*-47. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (t, *J* = 6,71 Hz, 6H) 1,97-2,10 (m, 1H) 3,83 (dd, *J* = 8,39, 5,95 Hz, 1H) 4,14-4,18 (m, 1H) 4,20-4,25 (m, 1H) 4,50-4,54 (m, 1H) 4,59-4,65 (m, 1H) 7,51 (d, *J* = 8,54 Hz, 1H) 12,54 (s, 1H)



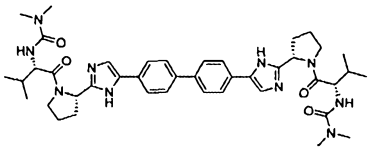
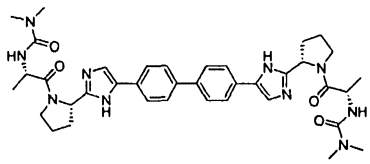
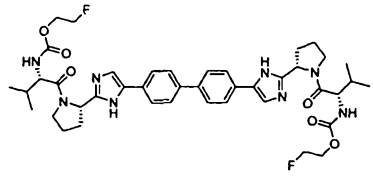
Cap OL-5

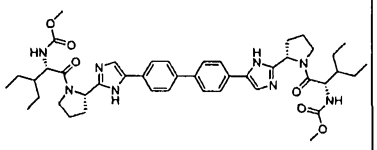
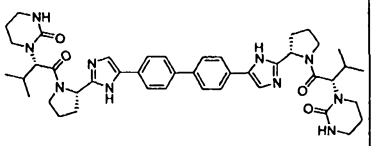
Cap OL-5 foi preparado de (S)-dietil alanina e cloroformiato de metila de acordo com o método descrito para *Cap*-51. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,72-0,89 (m, 6H) 1,15-1,38 (m, 4H) 1,54-1,66 (m, 1H) 3,46-3,63 (m, 3H) 4,09 (dd, *J* = 8,85, 5,19 Hz, 1H) 7,24 (d, *J* = 8,85 Hz, 1H) 12,55 (s, 1H). LC (Cond. 2): TR = 0,66 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_9H_{18}NO_4$:204,12; encontrado 204,02.

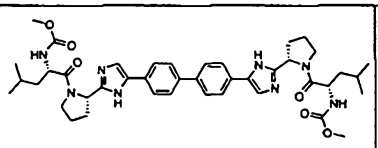
Novos Exemplos:

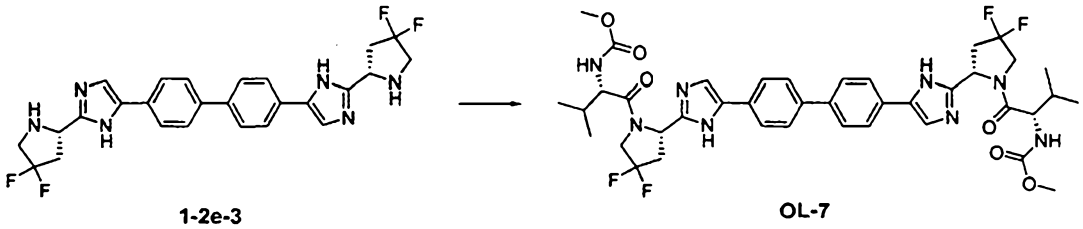
Os seguintes análogos foram preparados de 1e em modelo simi-

lar à preparação de Exemplo 1 e empregando o Cap apropriado.

Número do Exemplo	*Nome do Composto*	*Estrutura*	*Dados Analíticos*
OL-1	3-((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((dimetilcarbamoil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)-1,1-dimetilureia	 De 1e e Cap OL-2	LC/MS: 2,16 min (Cond'n 3); Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{57}N_{10}O_4$: 765,45; encontrado 765,47.
OL-2	3-((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(dimetilcarbamoil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)-1,1-dimetilureia	 De 1e e Cap OL-3	LC/MS: 1,86 min (Cond'n 3); Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{49}N_{10}O_4$: 709,39; encontrado 709,43.
OL-3	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(((2-fluoroetóxi)carbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-	 De 1e e Cap OL-4	LC/MS: 2,83 min (Cond'n 4); Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{53}F_2N_8O_6$:

	pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de 2-fluoroetila		803,40; encontrado 803,47.
OL-4	((1S)-2-etil-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-etil-2-((metoxicarbonil)amino)pentanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)butil)carbamato de metila	 De 1e e Cap OL-5	LC/MS: 2,64 min (Cond'n 3); Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{59}N_8O_6$: 795,45; encontrado 795,48.
OL-5	1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2S)-3-metil-1-oxo-1,2-butanodiil)))ditetraidro-2(1H)-pirimidinona	 De 1e e ácido (S)-3-metil-2-(2-oxotetraidropirimidin-1(2H)-il)butanóico	LC/MS: 2,95 min (Cond'n 4); Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{57}N_{10}O_6$: 789,46; encontrado 789,52.

OL-6	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-4-metilpentanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-3-metilbutil)carbamato de metila	 De 1e e ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-4-metilpentanóico que foi preparado de L-Isoleucina e metilcloroformiato em modelo similar à preparação de *Cap*-51	LC/MS: 2,95 min (Cond'n 3); Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{53}N_8O_6$: 767,42; encontrado 767,43.



1-2e-3 OL-7

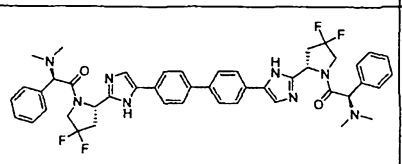
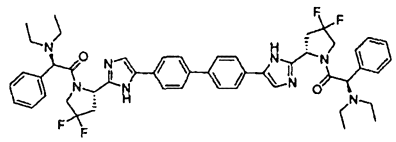
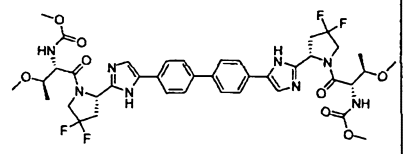
Exemplo OL-7

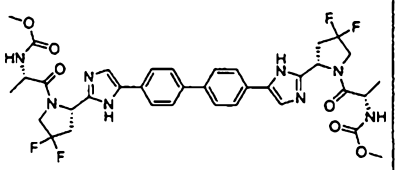
((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-4,4-diflúor-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-4,4-diflúor-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila

Exemplo OL-7 foi preparado de 1-2e-3 em modelo similar à preparação de Exemplo 1, utilizando *Cap*-51 como o parceiro de acoplamento. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,80 (dd, *J* = 6,41, 2,44 Hz, 12H) 1,87-1,98 (m, 2H) 2,79-2,91 (m, 2H) 3,01-3,13 (m, 2H) 3,54 (s, 6H) 3,98 (t, *J* = 7,93 Hz, 2H) 4,22-4,37 (m, 2H) 4,52 (t, *J* = 14,19 Hz, 2H) 5,31 (t, *J* = 8,39 Hz, 2H) 7,50 (d, *J* = 7,93 Hz, 2H) 7,82-7,87 (m, 4H) 7,88-7,97 (m, 6H) 8,08 (s, 2H). LC (Cond'n 6): 7,64 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{47}F_4N_8O_6$: 811,35; encontrado 811,46. HRMS: Anal. Calcd. para $(M+H)^+$ $C_{40}H_{47}F_4N_8O_6$ 811,3549 encontrado 811,3553.

Os seguintes análogos foram preparados de 1-2e-3 em modelo

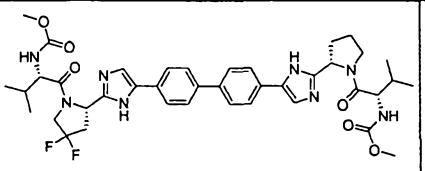
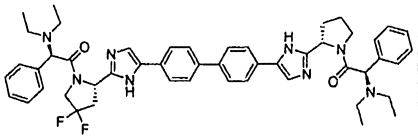
similar à preparação de Exemplo 1 e empregando o Cap apropriado.

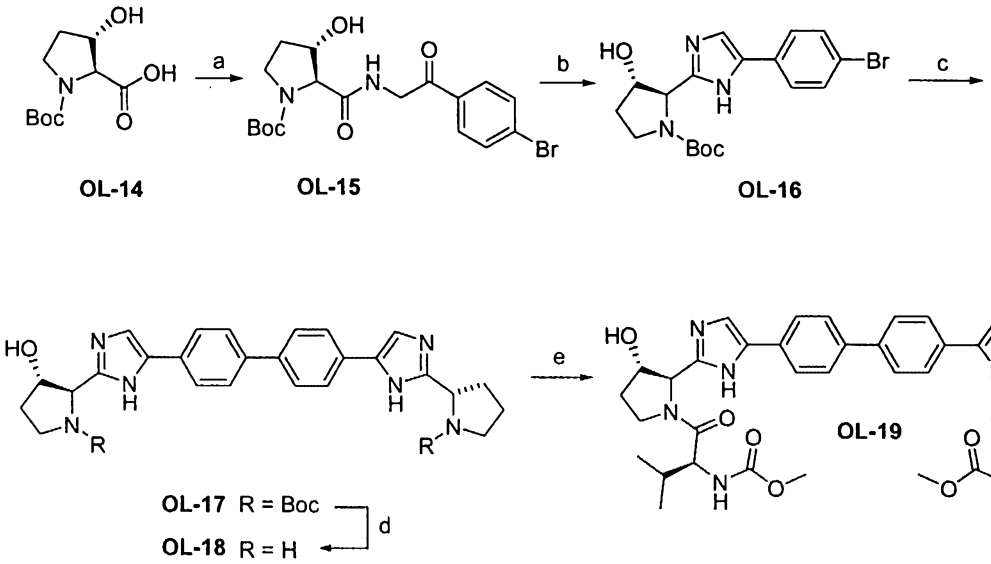
Número do Exemplo	*Nome do Composto*	*Estrutura*	*Dados Analíticos*
OL-8	(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((2S)-4,4-diflúor-2,1-pirrolidinadiil)))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)	 De 1-2e-3 e *Cap*-1	LC/MS: 3,98 min (Cond'n 5); Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{47}F_4N_8O_2$: 819,37; encontrado 819,78.
OL-9	(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((2S)-4,4-diflúor-2,1-pirrolidinadiil)))bis(N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina)	 De 1-2e-3 e *Cap*-2	LC/MS: 4,58 min (Cond'n 5); Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{50}H_{55}F_4N_8O_2$: 875,449; encontrado 875,90.
OL-10	((1S,2R)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-4,4-diflúor-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-	 De 1-2e-3 e *Cap*-86	LC/MS: 2,18 min (Cond'n 7); Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{47}F_4N_8O_8$: 843,84; encontrado 844,04.

	pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-4,4-diflúor-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metoxipropil)carbamato de metila		
OL-11	((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-4,4-diflúor-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-4,4-diflúor-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	 De 1-2e-3 e *Cap*-52	LC/MS: 2,04 min (Cond'n 7); Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{39}F_4N_8O_6$: 755,29; encontrado 755,78.

Os seguintes análogos foram preparados de 1-3e em modelo similar à preparação de Exemplo 1 e empregando o Cap apropriado.

Número do Exemplo	*Nome do Composto*	*Estrutura*	*Dados Analíticos*

OL-12	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-4,4-diflúor-1-((2S)-2-((metoxicarbo-nil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidi-nil)carbonil)-2-metilpro-pil)carbamato de metila	 De 1-3e e *Cap*-51	LC/MS: 2,33 min (Cond'n 3); Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{49}F_2N_8O_2$: 775,37; encon-trado 775,37.
OL-13	rac-(1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-4,4-diflúor-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina	 De 1-3e e *Cap*-2	LC/MS: 3,93 min (Cond'n 5); Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{50}H_{57}F_2N_8O_2$: 839,40; encon-trado 839,93.



Exemplo OL-19

((1S)-1-(((2R,3S)-3-hidróxi-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila

Etapa a: O intermediário OL-15 foi preparado em modelo similar ao intermediário 1a, onde *N*-Boc-L-prolina foi substituído por *N*-Boc-*trans*-3-hidróxi-L-prolina. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,34/1,4) (2 br. s., 9H) 1,65-1,77 (m, 1H) 1,83-1,95 (m, 1H) 3,33-3,42 (m, 1H) 3,43-3,51 (m, 1H) 3,96-4,07 (m, 1H) 4,16 (s, 1H) 4,44-4,65 (m, 2H) 5,22-5,28 (m, 1H) 7,74 (d, *J* = 8,54 Hz, 2H) 7,86-7,94 (m, 2H) 8,15-8,32 (m, 1H). LC (Cond. 4): TR = 3,33 min; MS: Anal. Calcd. para $[2M+Na]^+$ $C_{36}H_{46}Br_2N_4NaO_{10}$: 877,57; encontrado 877,11.

Etapa b: O intermediário OL-16 foi preparado do intermediário OL-15 em modelo similar ao intermediário 1b. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,16/1,39 (2 br. s., 9H) 1,71-1,81 (m, *J* = 6,10 Hz, 1H) 2,01-2,17 (m, 1H) 3,37-3,50 (m, 1H) 3,50-3,62 (m, 1H) 4,15 (s, 1H) 4,49-4,70 (m, 1H) 5,36 (dd, *J* = 6,71, 3,66 Hz, 1H) 7,44-7,62 (m, 3H) 7,68 (d, *J* = 7,02 Hz, 2H) 11,96/11,99/12,26/12,30 (m, 1H). LC (Cond. 8): TR = 1,87 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{18}H_{23}BrN_3O_3$: 408,08; encontrado 408,09.

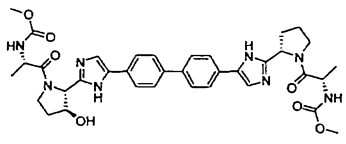
Etapa c: O intermediário OL-17 foi preparada por acoplamento do intermedi-

ário OL-16 com 1c em modelo similar à preparação de 1d. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,09-1,49 (m, 18H) 1,71-2,04 (m, 4H) 2,06-2,28 (m, 2H) 3,33-3,40 (m, 1H) 3,41-3,65 (m, 3H) 4,18 (s, 1H) 4,52-4,69 (m, 1H) 4,70-4,88 (m, 1H) 5,38 (s, 1H) 6,64-7,35 (m, 1H) 7,39-7,96 (m, 9H) 11,71 - 12,0/12,10 - 12,36 (m, 2H). LC (Cond. 2): TR = 1,36 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{45}N_6O_5$: 641,77; encontrado 641,39.

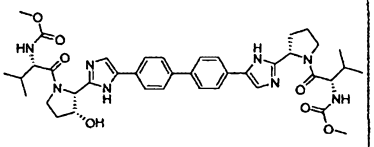
Etapa d: O intermediário OL-18 foi preparado por desproteção do intermediário OL-17 com HCl em modelo similar à preparação de 1-1e. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,92-2,07 (m, 2H) 2,14-2,25 (m, 1H) 2,35-2,44 (m, 1H) 3,15 (s, 4H) 3,32-3,41 (m, *J* = 7,02, 7,02, 7,02 Hz, 1H) 3,41-3,51 (m, *J* = 7,32 Hz, 2H) 3,54-3,66 (m, 1H) 4,68 (d, *J* = 4,27 Hz, 1H) 4,78-4,89 (m, *J* = 4,88 Hz, 1H) 5,04 (s, 1H) 6,89/7,73 (2d, *J* = 8,70 Hz, 1H) 7,89 (dd, *J* = 8,24, 4,58 Hz, 4H) 7,96-8,07 (m, 4H) 8,15 (d, *J* = 23,19 Hz, 2H) 9,62-10,12 (m, 2H) 10,21-10,74 (m, 2H).). LC (Cond. 8): TR = 1,30 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{26}H_{29}N_6O$: 441,24; encontrado 441,18.

Etapa e: Exemplo OL-19 foi preparado por acoplamento do intermediário OL-18 com *Cap*-51 em modelo similar à preparação de Exemplo 1. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,78 (d, *J* = 6,41 Hz, 6H) 0,83 (d, *J* = 6,71 Hz, 6H) 1,92-2,12 (m, 5H) 2,12-2,21 (m, 1H) 2,31 (dd, *J* = 12,21, 5,80 Hz, 1H) 2,35-2,43 (m, 1H) 3,54 (d, *J* = 4,27 Hz, 6H) 3,78-3,89 (m, 3H) 3,91-4,02 (m, 1H) 4,07-4,19 (m, 2H) 4,36-4,50 (m, 1H) 4,81 (d, *J* = 3,66 Hz, 1H) 5,13 (t, *J* = 7,17 Hz, 1H) 5,79 (s, 1H) 7,34 (dd, *J* = 11,29, 8,85 Hz, 2H) 7,83-7,90 (m, 4H) 7,90-8,01 (m, 4H) 8,12 (s, 2H) [Observe: o sinal para o NH de imidazol foi bastante amplo para designar um deslocamento químico].). LC (Cond. 4): TR = 2,76 min; MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{51}N_8O_7$: 755,39; encontrado 755,38. HRMS: Anal. Calcd. para $(M+H)^+$ $C_{40}H_{51}N_8O_7$ 755,3881 encontrado 755,3873.

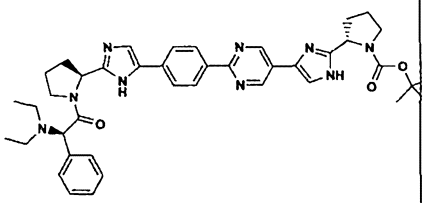
O seguinte análogo foi preparado do intermediário OL-18 em modelo similar à preparação de Exemplo 1 e empregando *Cap*-52.

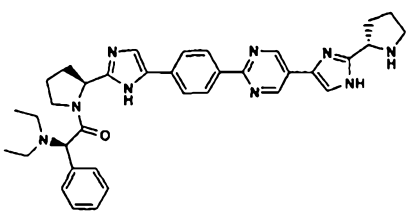
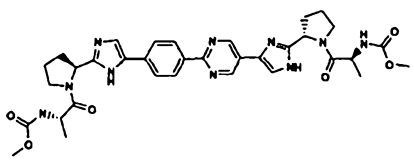
Número do Exemplo	*Nome do Composto*	*Estrutura*	*Dados Analíticos*
OL-20	((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2R,3S)-3-hidróxi-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	 De OL-18 e *Cap*-52	LC/MS: 2,32 min (Cond'n 4); Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{43}N_8O_7$: 699,78; encontrado 699,32.

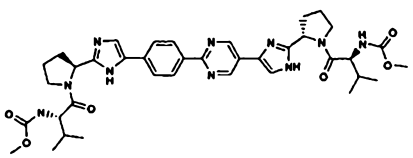
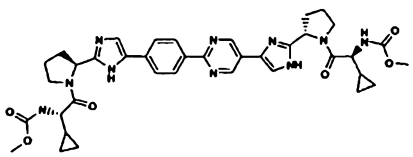
O seguinte análogo foi preparado em modelo similar à preparação de OL-19 porém utilizando *N*-Boc-*cis*-3-hidróxi-L-prolina como material de partida.

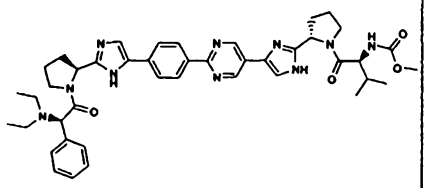
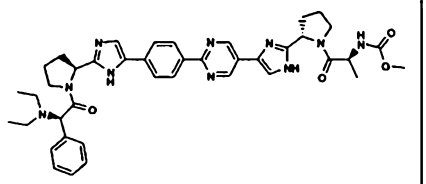
Número do Exemplo	*Nome do Composto*	*Estrutura*	*Dados Analíticos*
OL-21	((1S)-1-(((2R)-3-hidróxi-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-	 De *N*-Boc-*cis*-3-hidróxi-L-prolina e *Cap*-51	LC/MS: 2,74 min (Cond'n 4); Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{51}N_8O_7$: 755,39; encontrado 755,34.

	pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila		

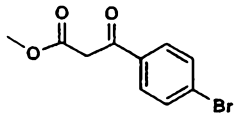
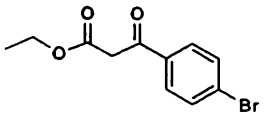
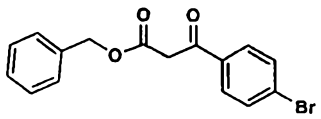
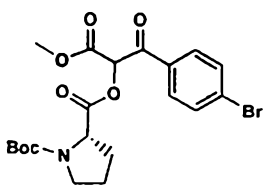
Número do Exemplo	*Nome do Composto*	*Heterociclos com Novos Caps*	*Dados Analíticos (Cond 1: gradiente de 3 min, curso de 4 min; Cond 2: gradiente de 2 min, curso de 3 min)*
D71	(2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila	 Preparado de 152i-1 (em lugar de 148e) e *Cap*-2 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148	t_R = 1,82 min, (97,7%), (Cond 1) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{50}N_9O_3$ 716,40; encontrado: 716,44 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{50}N_9O_3$ 716,4037; encontrado: 716,4056 $(M+H)^+$.

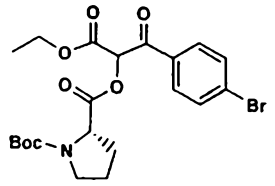
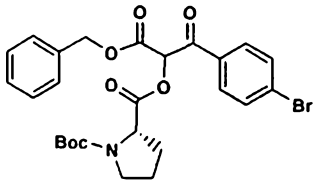
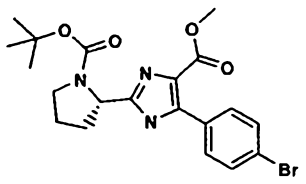
D72	(1R)-N,N-dietil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina	 Preparado de 71 de entrada (em lugar de 152j-27) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152k-l.	t_R = 1,56 min, (~95,3%, **has shoulder**), (Cond 1) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{42}N_9O$ 616,35; encontrado: 616,37 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{42}N_9O$ 616,3512; encontrado: 616,3540 $(M+H)^+$.
D73	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	 Preparado de 152h-1 (em lugar de 148e) e *Cap*-52 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148	t_R = 1,52 min, (96,2%), (Cond 1) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{34}H_{41}N_{10}O_6$ 685,32; encontrado: 685,21 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{34}H_{41}N_{10}O_6$ 685,3211; encontrado: 685,3196 $(M+H)^+$.

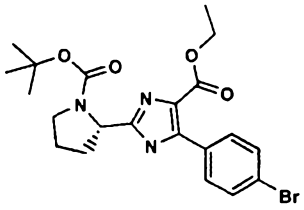
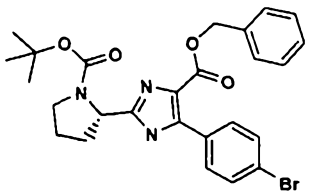
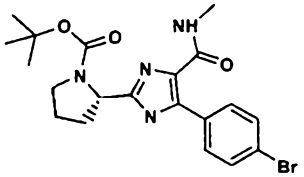
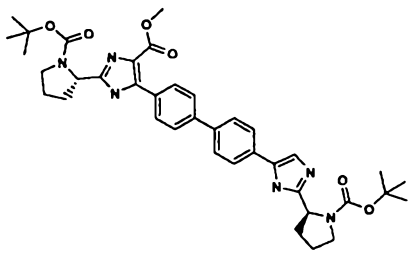
D74	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 Preparado de 152h-1 (em lugar de 148e) e *Cap*-51 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148	t_R = 2,09 min, (95%), (Cond 1) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{49}N_{10}O_6$ 741,38; encontrado: 741,26 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{49}N_{10}O_6$ 741,3837; encontrado: 741,3824 $(M+H)^+$.
D75	((1S)-1-ciclopropil-2-((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-ciclopropil-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila	 Preparado de 152h-1 (em lugar de 148e) e *Cap*-54b utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148	t_R = 1,98 min, (95%), (Cond 1) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{45}N_{10}O_6$ 737,35; encontrado: 737,22 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{45}N_{10}O_6$ 737,3524; encontrado: 737,3555 $(M+H)^+$.

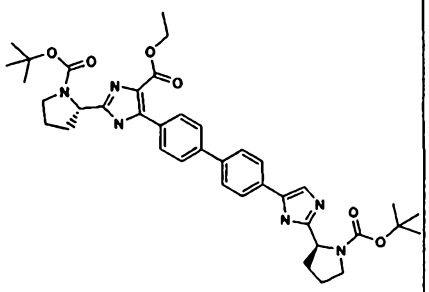
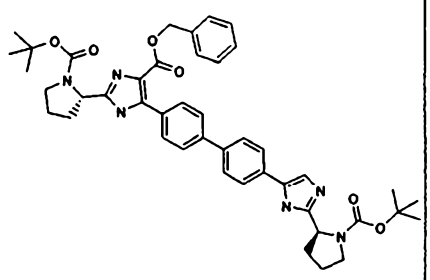
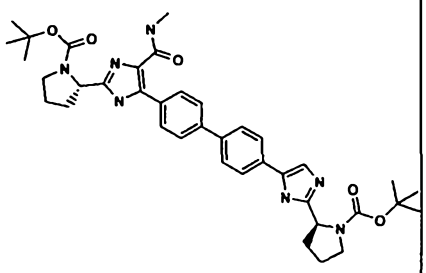
D76	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 Preparado de D72 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-51 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148	t_R = 1,69 min, (95%), (Cond 1) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{53}N_{10}O_4$ 773,43; encontrado: 773,30 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{53}N_{10}O_4$ 773,4251; encontrado: 773,4280 $(M+H)^+$.
D77	((1S)-2-((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	 Preparado de D72 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-52 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148	t_R = 1,81 min, (97,5%), (Cond 1) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{49}N_{10}O_4$ 745,39; encontrado: 745,27 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{49}N_{10}O_4$ 745,3938; encontrado: 745,3939 $(M+H)^+$.

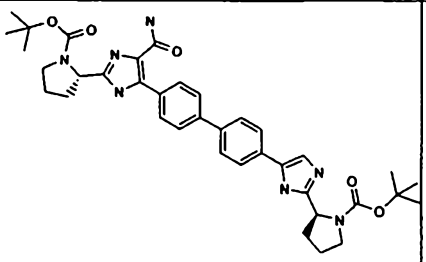
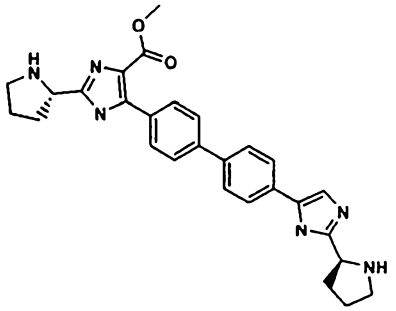
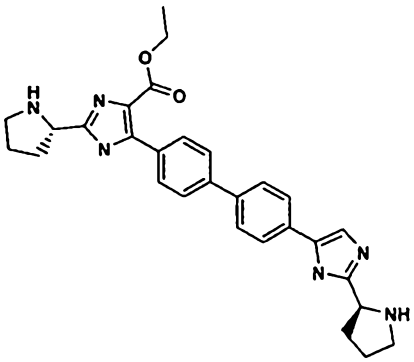
Seção J

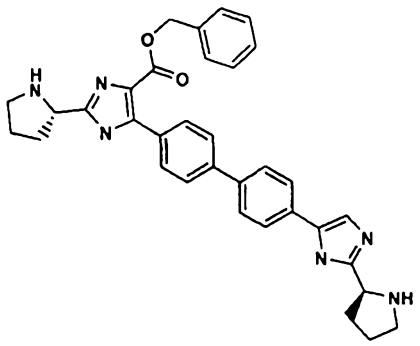
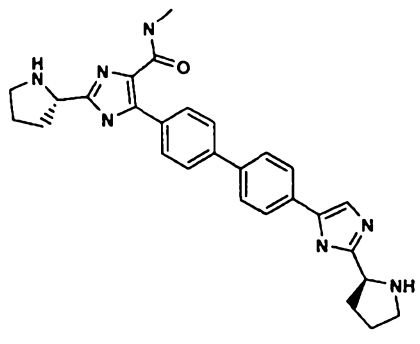
Número do Exemplo	*Nome do Composto*	*Estrutura*	*Dados Analíticos*
J.1a		 Preparado de 4-bromoacetofenona e dimetilcarbonato de Bioorg.Med.Chem.Lett (2001)11, 641	t_R = 1,7 min, (Cond 2); LCMS: $C_{10}H_9BrO_3$ encontrado: 257 $(M+H)^+$.
J.1b		 Preparado de 4-bromoacetofenona e dietilcarbonato de Bioorg.Med.Chem.Lett (2001)11, 641.	t_R = 1,9 min, (Cond 2); LCMS: $C_{11}H_{11}BrO_3$ encontrado: 271 $(M+H)^+$.
J.1c		 Preparado de 4-bromoacetofenona e dibenzilcarbonato de Bioorg.Med.Chem.Lett (2001)11, 641.	t_R = 2,1 min, (Cond 2); LCMS: $C_{16}H_{13}BrO_3$ encontrado: 332 $(M+H)^+$.
J1		 Preparado de J.1a de en-	t_R = 2,2 min, (Cond 2); LCMS: $C_{20}H_{24}BrNO_7$ encontrado: 470

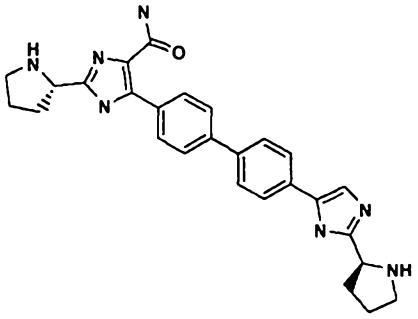
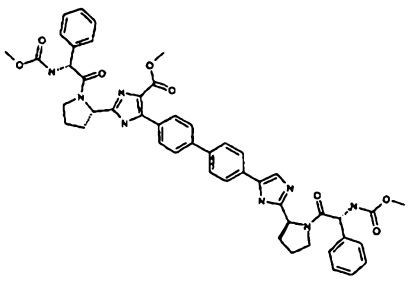
		trada (em lugar de J.1b) e prolina utilizando condições experimentais no Exemplo J2.	$(M+H)^+$.
J2		 Preparado de J.1b de entradae prolina utilizando condições experimentais no Exemplo J2.	t_R = 2,2min, (Cond 2); LCMS: $C_{21}H_{26}BrNO_7$ encontrado: 484 $(M+H)^+$.
J3		 Preparado de J.1c de entrada (em lugar de J.1b) e prolina utilizando condições experimentais no Exemplo J2.	t_R = 2,3 min, (Cond 2); LCMS: $C_{26}H_{28}BrNO_7$ encontrado: 546 $(M+H)^+$.
J4		 Preparado de J.1 e de entrada (em lugar de J.2) utilizando condições experimentais no Exemplo J2.	t_R = 1,84 min, (100%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{20}H_{24}BrN_3O_4$; 450,10; encontrado: 450,13 e 452,13 $(M+H)^+$.

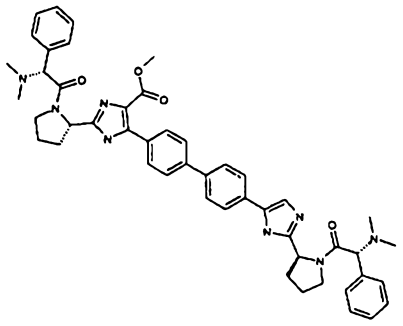
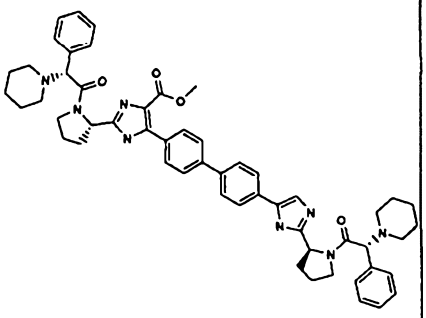
J5		 Preparado de J2 de entrada utilizando condições experimentais em J5.	t_R = 1,93 min, (99%) (Cond 2); Relatado em J5.
J6		 Preparado de J3 de entrada (em lugar de J1 de entrada) utilizando condições experimentais em J5.	t_R = 2,1 min, (93%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{26}H_{29}BrN_3O_4$ 526,13; encontrado: 526,16 e 528,16 $(M+H)^+$.
J7		 Preparado de J5 de entrada utilizando experimental em J7.	t_R = 1,7 min, (100%) (Cond 2); Relatado em J7.
J8	2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-	 Preparado de J4 de entrada (em lugar de 152e-1) e 1c utilizando condições experimentais delineadas no E-	t_R = 1,70 min, (95%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{47}N_6O_6$ 683,36; encontrado: 683,42 $(M+H)^+$.

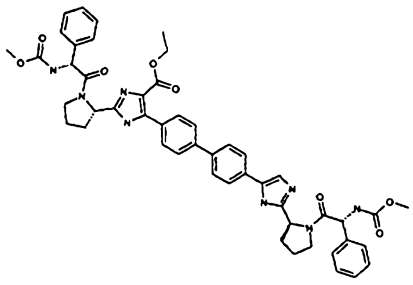
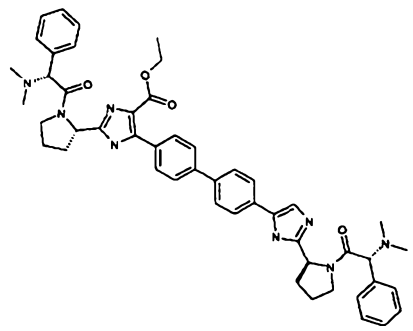
	carboxilato de metila	xemplo 152 g-1.	
J9	2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etila	 Preparado de J5 de entrada (em lugar de 152e-1) e 1c utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152 g-1.	t_R = 1,78 min, (97,5%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{49}N_6O_6$ 697,37; encontrado: 697,38 $(M+H)^+$.
J10	2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxilato de benzila	 Preparado de J6 de entrada (em lugar de 152e-1) e 1c utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152 g-1.	t_R = 1,88 min, (85%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{51}N_6O_6$ 759,39; encontrado: 759,48 $(M+H)^+$.
J11	(2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-4-		t_R = 1,65 min, (90%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{48}N_7O_5$ 682,37; encontra-

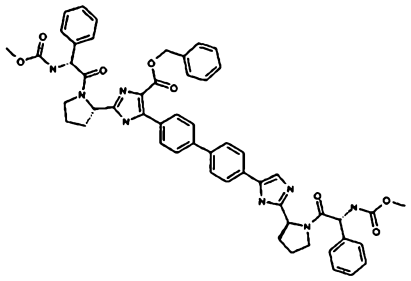
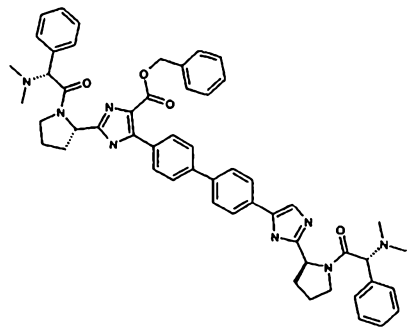
	(metilcarbamoil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila	Preparado de J7 de entrada (em lugar de 152e-1) e 1c utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152 g-1.	do: 682,42 $(M+H)^+$.
J11.a		 Preparado de J9 de entrada como descrito em J11.a.	t_R = 1,60 min, (Cond 2); LCMS: $C_{37}H_{46}N_7O_5$ encontrado: 668 $(M+H)^+$.
J12		 Preparado de J8 de entrada (em lugar de 152j-27) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152k-1.	t_R = 1,25 min, (97%) (Cond 2); LCMS: $C_{28}H_{31}N_6O_2$ encontrado: 483 $(M+H)^+$.
J13			t_R = 1,34 min, (Cond 2); LCMS: $C_{29}H_{33}N_6O_2$ encontrado: 497 $(M+H)^+$.

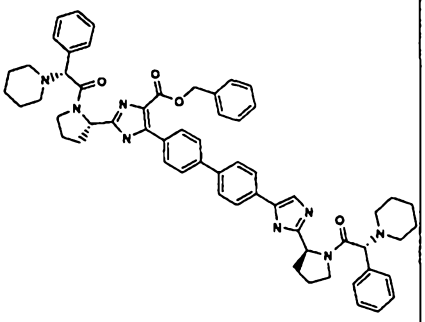
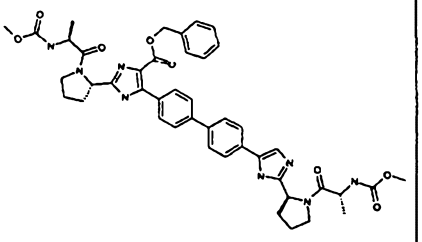
		Preparado de J9 de entrada (em lugar de 152j-27) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152k-1.	
J14		 Preparado de J10 de entrada (em lugar de 152j-27) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152k-1.	t_R = 1,51 min, (90%) (Cond 2); LCMS: $C_{34}H_{35}N_6O_2$ encontrado: 559$(M+H)^+$.
J15		 Preparado de J11 de entrada (em lugar de 152j-27) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152k-1.	t_R = 1,32 min, (99%) (Cond 2); LCMS: $C_{28}H_{32}N_7O$ encontrado: 482 $(M+H)^+$.

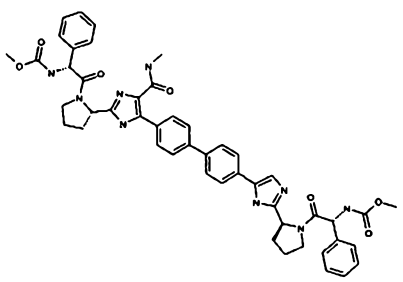
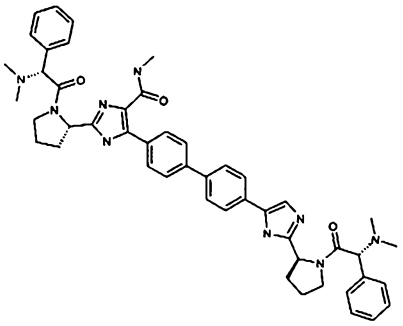
J15.a		 Preparado de J11.a de entrada (em lugar de 152j-27) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152k-1.	t_R = 1,07 min, (98%) (Cond 2); LCMS: $C_{27}H_{30}N_7O$ encontrado: 468 $(M+H)^+$.
J16	2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metila	 Preparado de J12 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-4 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,62 min, (99,5%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para C48H49N8O8 865,37; encontrado: 865,34 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para C48H49N8O8 865,3673; encontrado: 865,3715 $(M+H)^+$.

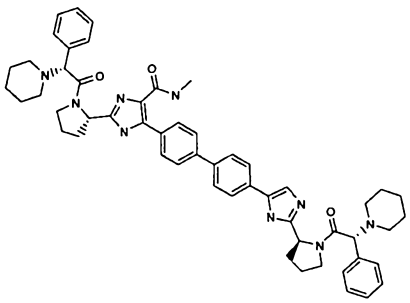
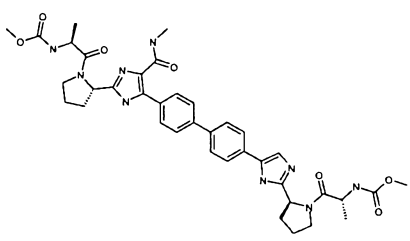
J17	2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metila	 Preparado de J12 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-1 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,37 min, (92%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para C48H53N8O4 804,42; encontrado: 805,51 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para C48H53N8O4 805,4190; encontrado: 805,4211 $(M+H)^+$.
J18	2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metila	 Preparado de J12 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-14 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,46 min, (94%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para C54H61N8O6 885,48; encontrado: 885,48 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para C54H61N8O6 885,4816; encontrado: 885,4852 $(M+H)^+$.

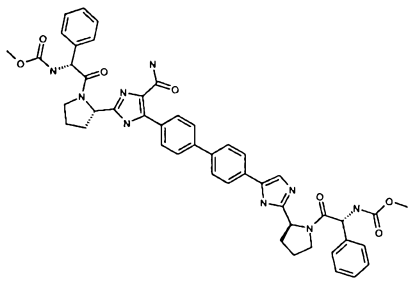
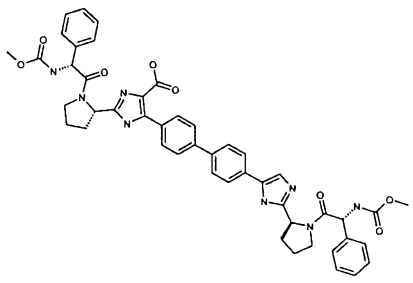
J19	2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etila	 Preparado de J13 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-4 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,68 min, (99%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para C49H51N8O8 879,38; encontrado: 879,37 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para C49H51N8O8 879,3830; encontrado: 879,3814 $(M+H)^+$.
J20	2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etila	 Preparado de J13 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-1 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,45 min, (89%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para C49H55N8O4 818,44; encontrado: 818,40 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para C49H55N8O4 819,4346; encontrado: 819,4340 $(M+H)^+$.

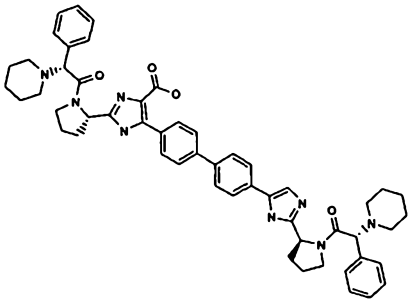
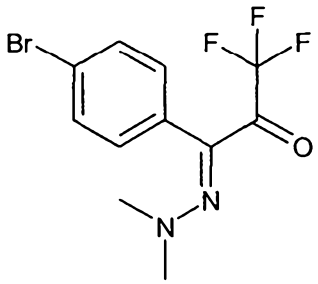
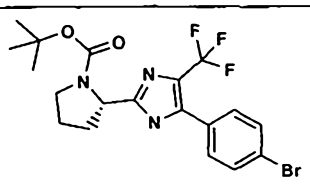
J21	2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbo-nil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbo-nil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxilato de benzila	 Preparado de J14 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-4 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,80 min, (92%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para C54H53N8O8 941,40; encontrado: 941,39 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para C54H53N8O8 941,3986; encontrado: 941,4033 $(M+H)^+$.
J22	2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxilato de benzila	 Preparado de J14 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-1 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,56 min, (96%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para C54H57N8O4 881,45; encontrado: 881,46 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para C54H57N8O4 881,4503; encontrado: 881,4536 $(M+H)^+$.

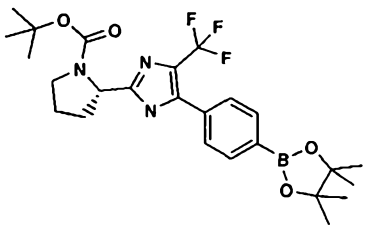
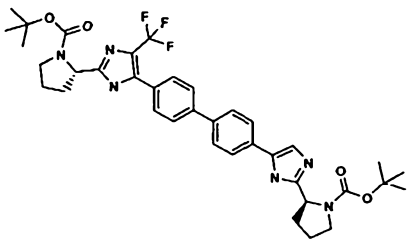
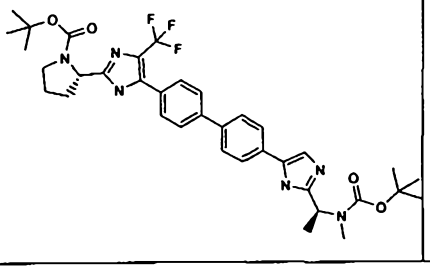
J23	2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxilato de benzila	 Preparado de J14 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-14 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,63 min, (96%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para C60H65N8O4 961,51; encontrado: 961,54 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para C60H65N8O4 961,5129; encontrado: 961,5164 $(M+H)^+$.
J24	2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxilato de benzila	 Preparado de J14 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-52 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,64 min, (94%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para C44H49N8O8 817,37; encontrado: 817,38 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para C44H49N8O8 817,3673; encontrado: 817,3675 $(M+H)^+$.

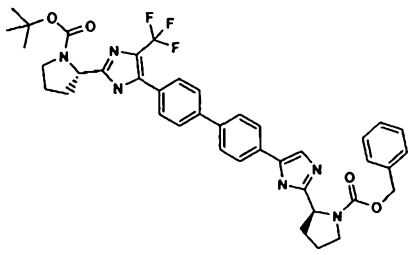
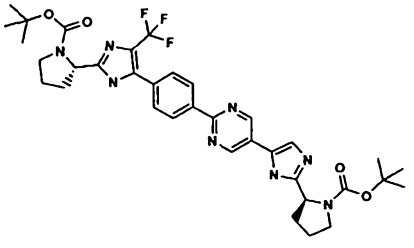
J25	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-4-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 Preparado de J15 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-4 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,58 min, (99,6%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para C48H50N9O7 864,38; encontrado: 864,47 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para C48H50N9O7 864,3833; encontrado: 864,3849 $(M+H)^+$.
J26	2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-N-metil-1H-imidazol-4-carboxamida	 Preparado de J15 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-1 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,31 min, (93,2%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para C48H54N9O3 804,44; encontrado: 804,51 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para C48H54N9O3 804,4350; encontrado: 804,4369 $(M+H)^+$.

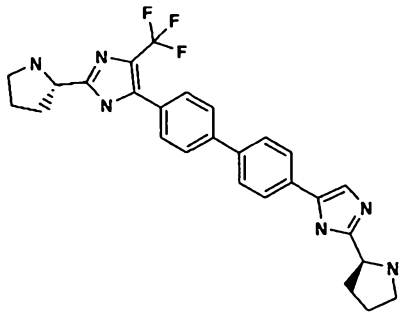
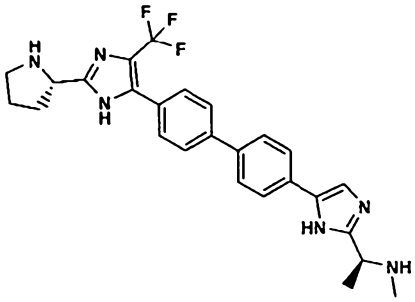
J27	N-metil-2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxamida	 Preparado de J15 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-14 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,39 min, (95,4%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para C54H62N9O3 884,50; encontrado: 884,52 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para C54H62N9O3 884,4976; encontrado: 884,4973 $(M+H)^+$.
J28	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-4-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	 Preparado de J15 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-52 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,34 min, (89,3%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para C38H46N9O7 740,35; encontrado: 740,31 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para C38H46N9O7 740,3520; encontrado: 740,3497 $(M+H)^+$.

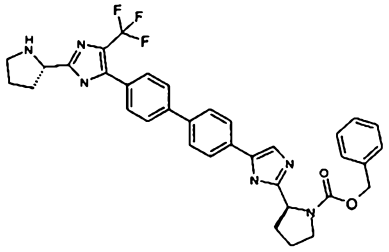
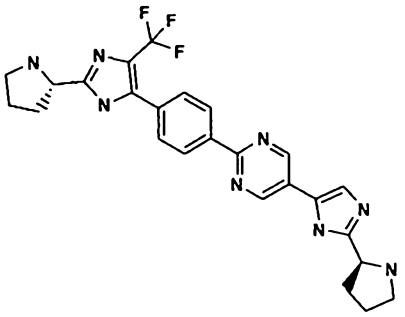
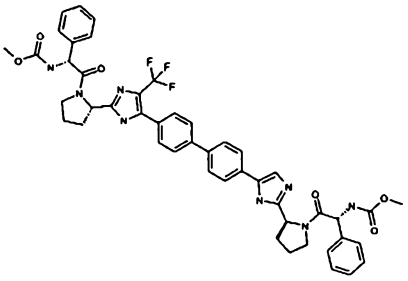
J29	((1R)-2-((2S)-2-(4-carbamoil-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbo-nil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-fenile-til)carbamato de metila	 Preparado de J15.a de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-4 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,55 min, (96,4%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para C47H48N9O7 740,35; encontrado: 740,31 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para C47H48N9O7 740,3520; encontrado: 740,3497 $(M+H)^+$.
J30	Ácido 2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbo-nil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbo-nil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxílico	 Preparado de 21 de entrada (em lugar de 28c) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 28 etapa d.	t_R = 1,52 min, (92,8%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para C47H47N8O8 851,35; encontrado: 851,37 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para C47H47N8O8 851,3517; encontrado: 851,3553 $(M+H)^+$.

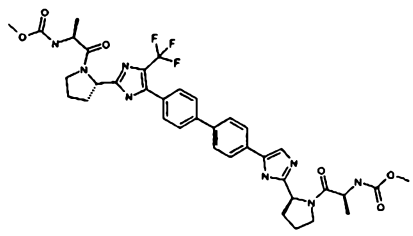
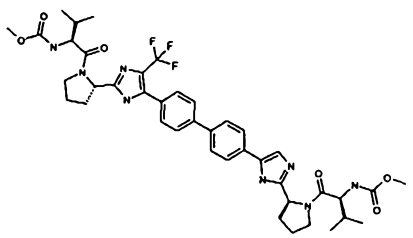
J31	Ácido 2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxílico	 Preparado de 23 de entrada (em lugar de 28c) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 28 etapa d.	t_R = 1,36 min, (96,5%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para C53H59N8O4 871,47; encontrado: 871,47 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para C53H59N8O4 871,4659; encontrado: 871,4692 $(M+H)^+$.
J32		 Preparado de 4-bromobenzaldeído de acordo com procedimento descrito em J.Org.Chem. (1988), 53, 129.	t_R = 1,96 min, (96%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{11}H_{11}BrF_3N_2O$ 323,00; encontrado: 323,05 e 325,05 $(M+H)^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,06 (s, 6H).
J32.a			t_R = 2,19 min, (96%) (Cond 2); Relatado em

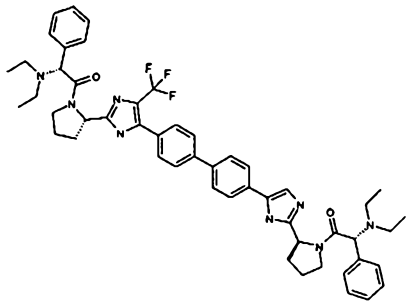
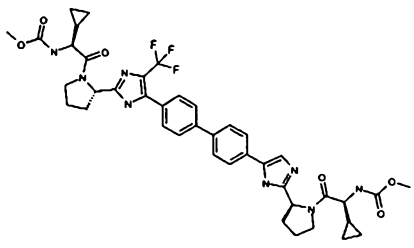
		Preparado de J32 de entrada utilizando condições experimentais em J32.a	J32.a
J32.b		 Preparado de J32.a de entrada (em lugar de 1b) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 1 etapa c.	t_R = 2,3 min, (73%) (Cond 2); LCMS: $C_{25}H_{34}BF_3N_3O_4$ encontrado: 508 $(M+H)^+$.
J33	(2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila	 Preparado de J32.a de entrada (em lugar de 152e-1) e 1c utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152 g-1.	t_R = 2,7 min, (95%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{37}H_{44}F_3N_6O_4$ 693,34; encontrado: 693,33 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{37}H_{44}F_3N_6O_4$ 693,3376; encontrado: 693,3370 $(M+H)^+$.
J33.a	(2S)-2-(5-(4'-(2-((1S)-1-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)etil)-1H-		t_R = 1,97 min, (97%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{44}F_3N_6O_4$

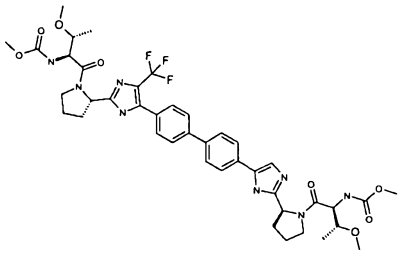
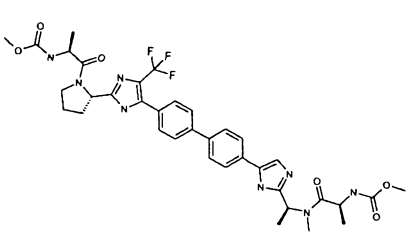
	imidazol-5-il)-4-bifenilil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila	Preparado de J32.a de entrada (em lugar de 152e-1) e 1-8c utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152 g-1.	681,34; encontrado: 681,31 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{44}F_3N_6O_4$ 681,3376; encontrado: 681,3383 $(M+H)^+$.
J34	(2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((benziló-xi)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila	 Preparado de J32.a de entrada (em lugar de 152e-1) e 1-5c utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152 g-1.	t_R = 2,0 min, (95%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{42}F_3N_6O_4$ 727,32; encontrado: 727,19 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{42}F_3N_6O_4$ 727,3220; encontrado: 727,3251 $(M+H)^+$.
J34.a	(2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-	 Preparado de J32.b de entrada (em lugar de 152e-1)	t_R = 1,97 min, (93%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{35}H_{42}F_3N_8O_4$ 695,33; encontrado: 695,28 (M+H)

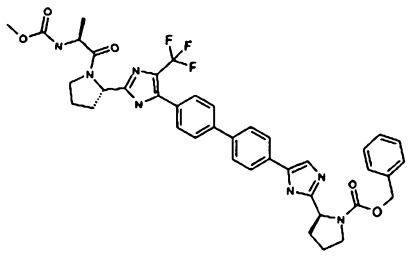
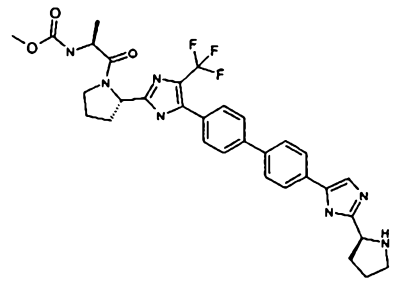
	4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila	e 152d-1 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152 g-1.	$^+$.
J35		 Preparado de J33 de entrada (em lugar de 152j-27) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152k-1.	t_R = 1,46 min, (92%) (Cond 2); LCMS: $C_{27}H_{28}F_3N_6O$ encontrado: 493 $(M+H)^+$.
J35.a		 Preparado de J33.a de entrada (em lugar de 152j-27) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152k-1.	LCMS: $C_{26}H_{28}F_3N_6$ encontrado: 481 $(M+H)^+$.

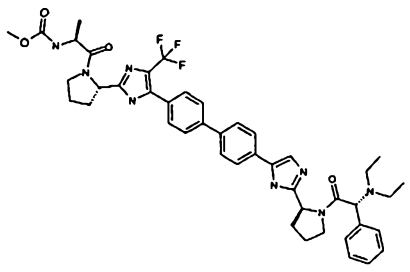
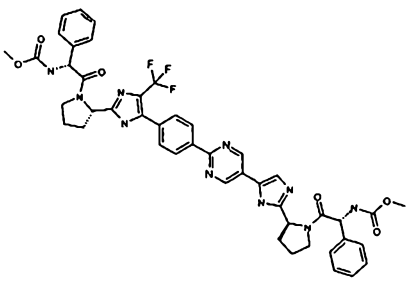
J36		 Preparado de J34 de entrada (em lugar de 152j-27) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152k-1.	LCMS: $C_{35}H_{34}F_3N_6O_2$ encontrado: 626 $(M+H)^+$.
J36.a		 Preparado de J34.a de entrada (em lugar de 152j-27) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152k-1.	t_R = 1,45 min, (Cond 2); LCMS: $C_{25}H_{26}F_3N_8$ encontrado: 495 $(M+H)^+$.
J37	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-	 Preparado de J35 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-4 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,9 min, (95%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{46}F_3N_8O_4$ 875,35; encontrado: 875,35 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{46}F_3N_8O_4$

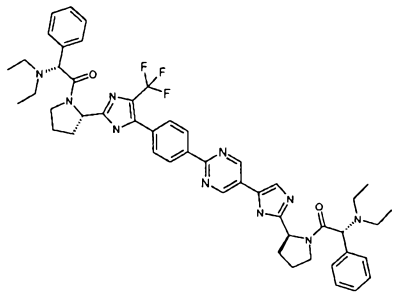
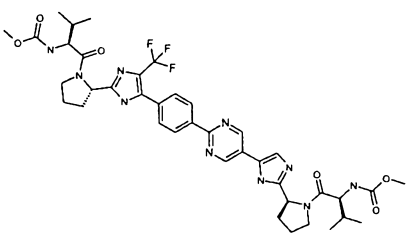
	il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-fenile-til)carbamato de metila		875,3492; encontrado: 875,3504 $(M+H)^+$.
J38	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	 Preparado de J35 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-52 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,7 min, (95,5%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{37}H_{42}F_3N_8O_6$ 751,32; encontrado: 751,32 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{37}H_{42}F_3N_8O_6$ 751,3179; encontrado: 751,3163 $(M+H)^+$.
J39	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-	 Preparado de J35 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-51 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,9 min, (96%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{50}F_3N_8O_6$ 807,38; encontrado: 807,33 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{50}F_3N_8O_6$ 807,3805; encon-

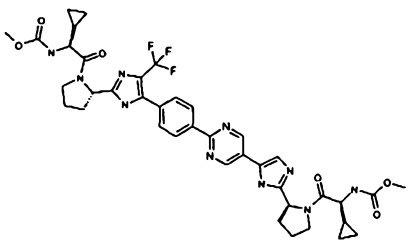
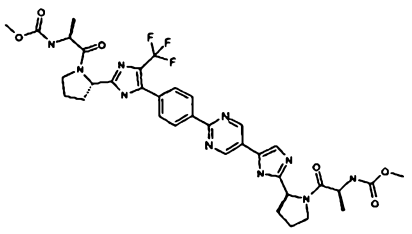
	pirrolidi-nil)carbonil)-2-metilpro-pil)carbamato de metila		trado: 807,3773 $(M+H)^+$.
J40	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina	 Preparado de J35 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-2 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,6 min, (95%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{51}H_{58}F_3N_8O_2$ 871,46; encontrado: 871,48 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{51}H_{58}F_3N_8O_2$ 871,4635; encontrado: 871,4647 $(M+H)^+$.
J41	((1S)-1-ciclopropil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-ciclopropil-2-((metoxicarbo-nil)amino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-	 Preparado de J35 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-54b utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,8 min, (96,9%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{46}F_3N_8O_6$ 803,35; encontrado: 803,35 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{46}F_3N_8O_6$ 803,3492; encon-

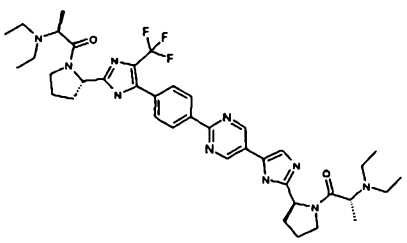
	il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila		trado: 803,3507 $(M+H)^+$.
J42	((1S,2R)-2-metóxi-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila	 Preparado de J35 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-86 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,8 min, (92%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{50}F_3N_8O_8$ 839,37; encontrado: 839,30 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{50}F_3N_8O_8$ 839,3704; encontrado: 839,3677 $(M+H)^+$.
J42.a	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((1S)-1-((N-(metoxicarbonil)-L-alanil)(metil)amino)etil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-4-(trifluorometil)-	 Preparado de J35.a de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-52 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,69 min, (100%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{42}F_3N_8O_6$ 739,32; encontrado: 739,31 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{42}F_3N_8O_6$

	1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila		739,3179; encontrado: 739,3195 $(M+H)^+$.
J43	(2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de benzila	 Preparado de J36 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-52 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,9 min, (95%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{41}F_3N_7O_5$ 756,31; encontrado: 756,19 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{41}F_3N_7O_5$ 756,3121; encontrado: 756,3127 $(M+H)^+$.
J44		 Preparado de J43 de entrada (em lugar de 152 g-8) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152i-1.	LCMS: $C_{32}H_{35}F_3N_7O_3$ encontrado: 622 $(M+H)^+$.

J45	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	 Preparado de J44 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-2 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,7 min, (93%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{50}F_3N_8O_4$ 811,39; encontrado: 811,34 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{50}F_3N_8O_4$ 811,3907; encontrado: 811,3913 $(M+H)^+$.
J46	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 Preparado de J34.a de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-4 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148	t_R = 1,82 min, (98%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{44}F_3N_{10}O_6$ 877,34; encontrado: 877,29 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{44}F_3N_{10}O_6$ 877,3397; encontrado: 877,3403 $(M+H)^+$.

J47	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina	 Preparado de J34.a de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-2 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148	t_R = 1,58 min, (97%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{49}H_{56}F_3N_{10}O_2$ 873,44; encontrado: 873,40 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{49}H_{56}F_3N_{10}O_2$ 873,4540; encontrado: 873,4536 $(M+H)^+$.
J48	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 Preparado de J34.a de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-51 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148	t_R = 1,85 min, (99%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{48}F_3N_{10}O_6$ 809,37; encontrado: 809,37 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{48}F_3N_{10}O_6$ 809,3710; encontrado: 809,3683 $(M+H)^+$.

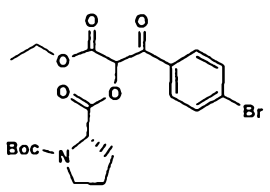
J49	((1S)-1-ciclopropil-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2S)-2-ciclopropil-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila	 Preparado de J34.a de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-54b utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148	t_R = 1,75 min, (100%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{44}F_3N_{10}O_6$ 805,34; encontrado: 805,34 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{44}F_3N_{10}O_6$ 805,3397; encontrado: 805,3384 $(M+H)^+$.
J50	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de	 Preparado de J34.a de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-52 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148	t_R = 1,61 min, (94%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{35}H_{40}F_3N_{10}O_6$ 753,31; encontrado: 753,31 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{35}H_{40}F_3N_{10}O_6$ 753,3084; encontrado: 753,3099 $(M+H)^+$.

	metila		
J51	(2R)-1-((2S)-2-(5-(4-(5-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-1-oxo-2-propanamina	 Preparado de J34.a de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-70b utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148	t_R = 1,41 min, (92%) (Cond 2); LRMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{52}F_3N_{10}O_2$ 749,42; encontrado: 749,37 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{52}F_3N_{10}O_2$ 749,4227; encontrado: 749,4223 $(M+H)^+$.

Cond 1: Condições de LCMS: Fenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S10, 0 a 100%B durante 3 min, tempo de interrupção de 4 min, 4 mL/min, 220 nm, A: 10% de MeOH-90% de H2O - TFA a 0,1%; B: 90% de MeOH-10% de H2O-TFA a 0,1%

Cond 2: Condições de LCMS: Fenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S10, 0 a 100%B durante 2 min, tempo de interrupção de 3 min, 4 mL/min, 220 nm, A: 10% de MeOH-90% de H2O - TFA a 0,1%; B: 90% de MeOH-10% de H2O-TFA a 0,1%

Exemplo J2. (2S)-2-(1-(4-bromofenil)-3-etóxi-1,3-dioxopropan-2-il) 1-terc-butil pirrolidina-1,2-dicarboxilato



J2

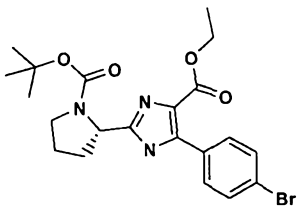
O 3-(4-bromofenil)-3-oxopropanoato de etila (15 g, 55 mmols) foi

dissolvido em CH_2Cl_2 (600 mL) e recentemente NBS recristalizado (9,8 g, 55 mmols) foi adicionado e a solução agitada 18 h. A mistura reacional foi lavada com solução de $NaHCO_3$, salmoura, e secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada para fornecer um resíduo que não foi purificado. 2-Bromo-3-(4-bromofenil)-3-oxopropanoato de etila (16,5 g, 48 mmols) e N-Boc-L-prolina (10 g, 48 mmols) foram absorvidos em acetonitrila (450 mL) e base de Hunig (16 mL, 95 mmols) foi adicionada e a solução agitada 18 h. O solvente foi removido por evaporação giratória e o resíduo absorvido em acetato de etila, lavado com 0,1 N de HCl, e salmoura. 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,68-6,65 (m, 1H), 4,39-4,30 (m, 1H), 4,21-4,12 (m, 2H), 2,27-2,21 (m, 1H), 2,0-1,95 (m, 1H), 1,90-1,76 (m, 2H), 1,39 (s, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,11 (t, J = 7,3Hz, 3H).

LRMS: Anal. Calcd. para $C_{21}H_{26}BrNO_7$ 484,09; encontrado: 410,08 $(M+H)^+$.

Exemplo J5.

5-(4-bromofenil)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxilato de (S)-etila



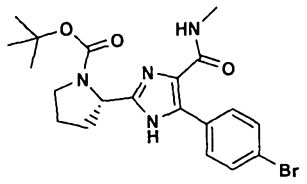
J5

Um frasco de pressão de 1 L foi carregado com (2S)-2-(1-(4-bromofenil)-3-etóxi-1,3-dioxopropan-2-il) 1-terc-butil pirrolidina-1,2-dicarboxilato J2 (7 g, 35 mmols) e 11 g de NH_4OAc em 125 mL de Xileno, e a reação foi aquecida a 140°C durante 3,5 h. Após ser resfriada, a solução foi dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi concentrada e o resíduo resultante aplicado a um cartucho de sílica-gel de 40 m Biotage e eluído por 20 -100% de gradiente, acetato de etila/ Hex para fornecer 3g (45%). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12,75 (br. s, 7,82), (br. s, 2H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,96-4,92 (m, 1H), 4,23 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 3,68-3,50 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 2,19-2,15 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 3H), 1,48/1,13 (s, 9H), 1,23 (t, J = 7,3Hz, 3H). LRMS: Anal. Calcd. para $C_{21}H_{26}BrN_3O_4$ 464,12; en-

contrado: 464,15 e 466,15 $(M+H)^+$.

Exemplo J7.

2-(5-(4-bromofenil)-4-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila

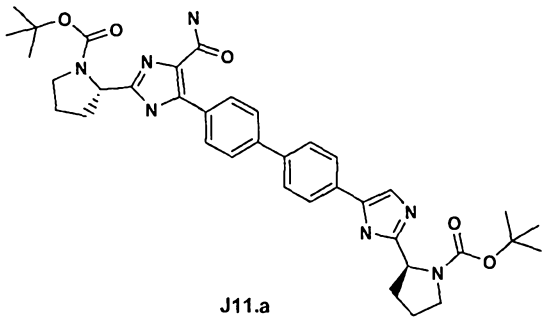


J7

5-(4-bromofenil)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxilato de (S)-etila (1 g, 2,1 mmols) foi dissolvido em 2 M de metilamina em MeOH (35 mL) e aquecido em um vaso de pressão a 70°C durante 48 h. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo aplicado a um cartucho de sílica-gel de 25 m Biotage e eluído por 10 -100% de gradiente, acetato de etila/ Hex para fornecer 556 mg (57%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,5 (br.s, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,83-4,70 (m, 1H), 3,69-3,52 (br.s, 1H), 3,42-3,32 (m, 1H), 2,71 (d, 4,8 Hz, 3H), 2,30-1,78 (m, 4H), 1,19-1,14 (m, 9H).

LRMS: Anal. Calcd. para $C_{20}H_{26}BrN_4O_3$ 449,12; encontrado: 449,15 e 451,14 $(M+H)^+$.

Exemplo J11.a.



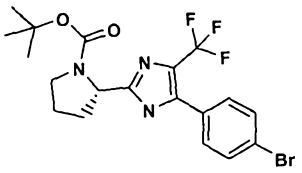
J11.a

J9 de entrada (1,1 g, 1,58 mmols) foi absorvido em etanol (60 mL), solução de hidróxido de amônio concentrada a 28% (10 mL) foi adicionada, e a reação aquecida em um vaso de pressão a 75°C durante 48 h. O solvente foi removido por evaporação giratória e o resíduo absorvido em acetato de etila e lavado com água, salmoura. Concentração e aplicação a um cartucho Biotage de 25 M, eluição gradiente com 10% - 100% de acetato de

etila/CH_2Cl_2, forneceram 90 mg (8,5%) de J11.a e 696 mg (63%) de material de partida recuperado J9.

Exemplo J32.a.

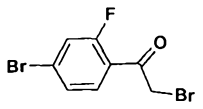
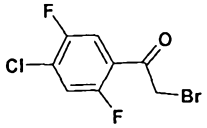
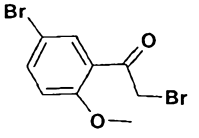
2-(5-(4-bromofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila

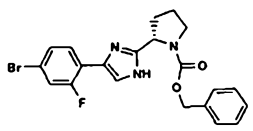
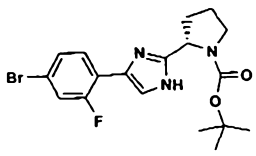
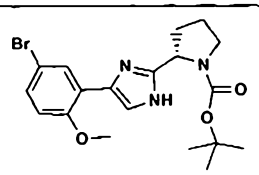


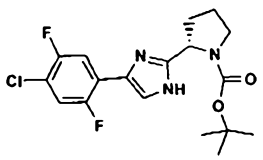
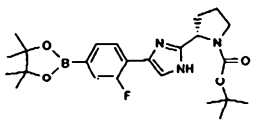
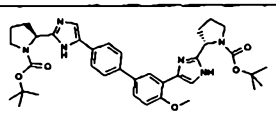
J32.a

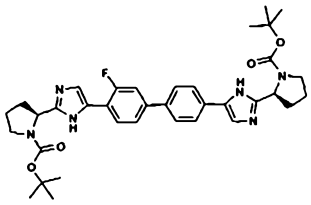
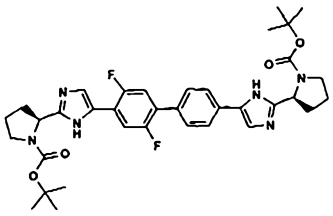
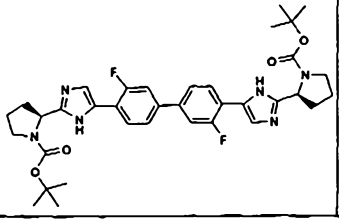
3-(4-bromofenil)-3-(2,2-dimetilhidrazono)-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (2,0 g, 6,2 mmols) foi suspenso em 5 N de ácido sulfúrico (60 mL) e aquecido a 45°C durante 6 h. A temperatura foi aumentada para 85°C durante 2 h, e sob resfriamento um precipitado formou-se. Este material que foi isolado por filtração para fornecer 1-(4-bromofenil)-3,3,3-trifluoropropano-1,2-diona 1,6 g (92%) como um sólido amarelo. A diona (1,6 g, 5,7 mmols) foi absorvida em metanol (30 mL), N-(terc-butoxicarbonil)-L-prolinal (1 g, 5,0 mmols) foi adicionado, seguido por adição de solução de hidróxido de amônio a 28% (10 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h, vertida em diclorometano (200 mL), lavada com água e secada com $MgSO_4$. Filtração, concentração e aplicação a um cartucho Biotage de 40 M, eluição gradiente com 5% - 30% de acetato de etila/Hexanos, forneceram J32.a 1,3 g (50%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,88 (br.s, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,84-4,70 (m, 1H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,39-3,29 (m, 1H), 2,31-2,20 (m, 1H), 1,98-1,78 (m, 3H), 1,39/1,13 (m, 9H). LRMS: Anal. Calcd. para $C_{19}H_{20}BrF_3N_3O_2$ 458,07; encontrado: 458,06 e 460,06 $(M-H)^-$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{19}H_{22}BrF_3N_3O_2$ 460,0847; encontrado: 460,0866 e 462,0840 $(M+H)^+$.

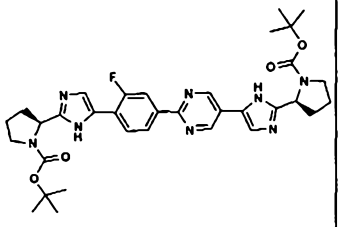
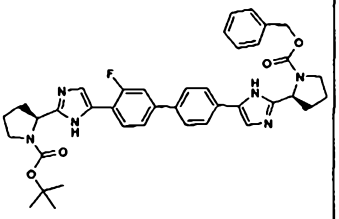
Seção D

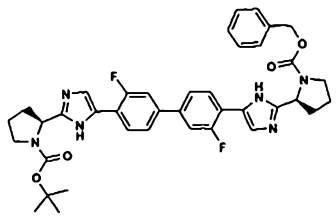
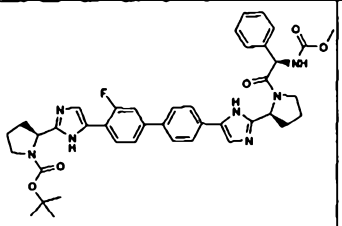
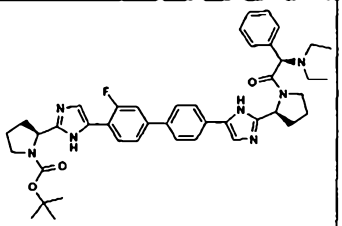
Entrada	*Nome do Composto*	*Estrutura*	***Dados*
D1		 Preparado de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanona (Vendedor: Marshalton 50043) utilizando condições de bromination delineadas em D5.	t_R = 2,65 min, (86,7%) LCMS: Anal. Calcd. para $C_8H_{15}BrFO$ 296,88; encontrado: 296,91 $(M+H)^+$.
D2		 Preparado de 1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)etanona (Vendedor: Oakwood products, 001626) utilizando condições de bromination delineadas em D5.	t_R = 2,66 min, (80%) LCMS: Anal. Calcd. para $C_8H_4BrClFO$ 270,92; encontrado: ND $(M+H)^+$.
D3		 Preparado de 2-bromo-1-(5-bromo-2-metoxifenil)etanona (Andersh e outro,	t_R = 2,57 min, (95%) LCMS: Anal. Calcd. para $C_9H_9BrO_2$ 228,99; encontrado: 229,00 $(M+H)^+$.

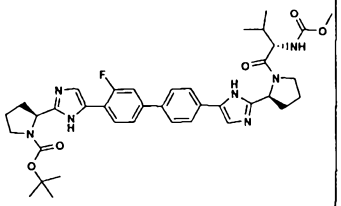
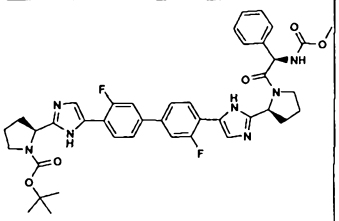
		Synth. Comm. 2000, 30 (12), 2091-98) utilizando condições de bromination delineadas em D5.	
D4		 Preparado de D1 de entrada e CBz-L-prolina (em lugar de Boc-L-prolina) utilizando condições experimentais delineadas em D5.	t_R = 2,38 min, (95,0%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{19}H_{20}{}^{79}BrFN_3O_2$ 444,07; encontrado: 444,04 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{19}H_{20}{}^{79}BrFN_3O_2$ 444,0721; encontrado: 444,0736 $(M+H)^+$
D5		 Condições experimentais em D5	t_R = 2,27min, (95%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{18}H_{22}BrFN_3O_2$ 410,09 e 412,08; encontrado: 410,08 e 412,08 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{18}H_{22}{}^{79}BrFN_3O_2$ 410,0879; encontrado: 410,0893 $(M+H)^+$.
D6		 Preparado de D3 de entrada (em lugar de entrada D1) utilizando	t_R = 2,26 min, (95%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{19}H_{25}BrN_3O_3$ 422,11 e 424,11; encontrado: 422,10 e 424,10 $(M+H)^+$.

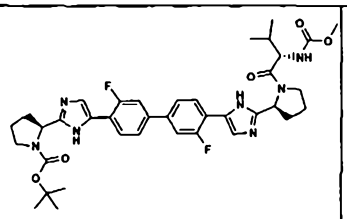
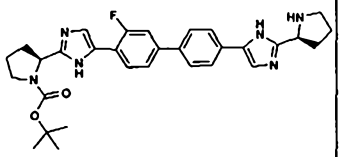
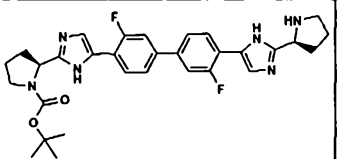
		condições experimentais delineadas em D5.	HRMS: Anal. Calcd. para $C_{19}H_{25}{}^{79}BrN_3O_3$ 422,1079; encontrado: 422,1089 $(M+H)^+$.
D7		 Preparado de D2 de entrada (em lugar de entrada D1) utilizando condições experimentais delineadas em experimento incluso.	t_R = 2,28 min, (95%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{18}H_{21}ClF_2N_3O_2$ 384,13; encontrado: 384,13 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{18}H_{21}ClF_2N_3O_2$ 384,1290; encontrado: 384,1301 $(M+H)^+$.
D8		 Preparado de D5 de entrada (em lugar de 1b) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 1, Etapa c.	t_R = 2,62 min, (~50%) e 1,95 min (~50%, ácido borônico) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{24}H_{34}BFN_3O_4$ 458,26; encontrado: 458,23 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{24}H_{34}BFN_3O_4$ 458,2626; encontrado: 458,2610 $(M+H)^+$.
D9	(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-	 Preparado de D6 de entrada (em lugar de 152e-1) e 1c utilizan-	t_R = 2,28 min, (95%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{37}H_{47}N_6O_5$ 655,36; encontrado: 655,37 $(M+H)^+$.

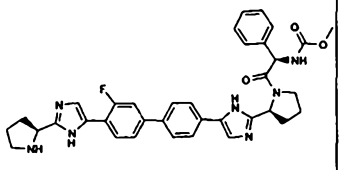
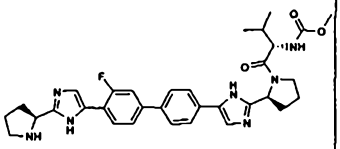
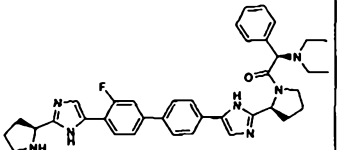
	metóxi-3-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila	do condições experimentais delineadas no Exemplo 152 g-1.	HRMS: Anal. Calcd. para $C_{37}H_{47}N_6O_5$ 655,3608; encontrado: 655,3627 $(M+H)^+$.
D10	(2S,2'S)-2,2'-((3-flúor-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-4,2-diil))di(1-pirrolidinacarboxilato) de di-terc-butila	 Preparado de D5 de entrada (em lugar de 152e-1) e 1c utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152 g-1.	t_R = 2,21 min, (99,2%) LCMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{44}FN_6O_4$ 643,34; encontrado: 643,51 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{44}FN_6O_4$ 643,3403; encontrado: 643,3390 $(M+H)^+$.
D11	(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2,5-diflúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila	 Preparado de D7 de entrada (em lugar de 152e-1) e 1c utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152 g-1.	t_R = 2,24 min, (95%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{43}F_2N_6O_4$ 661,33; encontrado: 661,35 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{43}F_2N_6O_4$ 661,3314; encontrado: 661,3336 $(M+H)^+$.
D12	(2S,2'S)-2,2'-((3,3'-diflúor-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-		t_R = 2,20 min, (95%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{43}F_2N_6O_4$ 661,33; encontrado:

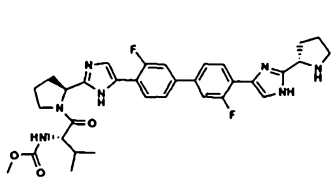
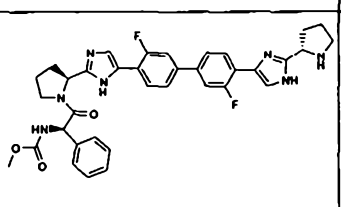
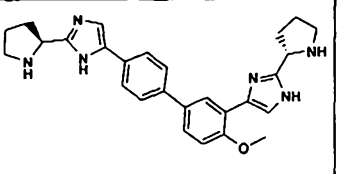
	diil))di(1-pirrolidinacarboxilato) de di-terc-butila	Preparado de D5 de entrada (em lugar de 152e-1) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 153a-1.	661,22 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{43}F_2N_6O_4$ 661,3314; encontrado: 661,3307 $(M+H)^+$.
D13	(2S)-2-(5-(2-(4-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-3-fluorofenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila	 Preparado de D8 de entrada (em lugar de 1c) e 152b-1 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152 g-1.	t_R = 2,27min, (95%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{34}H_{42}FN_8O_4$ 645,33; encontrado: 645,34 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{34}H_{42}FN_8O_4$ 645,3313; encontrado: 645,3323 $(M+H)^+$.
D14	(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((benziló-xi)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3-flúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila	 Preparado de D5 de entrada (em lugar de 152e-1) e 1-5c utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152 g-1.	t_R = 2,26min, (95%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{42}FN_6O_4$ 677,33; encontrado: 677,33 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{42}FN_6O_4$ 677,3252; encontrado: 677,3278 $(M+H)^+$.

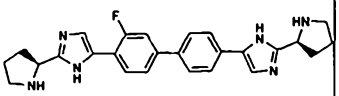
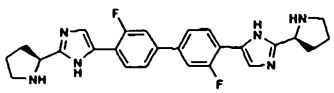
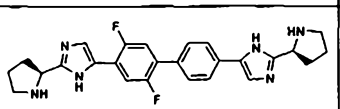
D15	(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((benziló-xi)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3,3'-diflúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxi-lato de terc-butila	 Preparado de D8 de entrada (em lugar de 1c) e entrada D4 utili-zando condições experimen-tais delineadas no Exemplo 152 g-1.	t_R = 2,36min, (97,3%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{41}F_2N_6O_4$ 695,32; encontrado: 695,33 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{39}H_{41}F_2N_6O_4$ 695,3157; encontrado: 695,3151 $(M+H)^+$.
D16	(2S)-2-(5-(3-flúor-4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbo-nil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxi-lato de terc-butila	 Preparado de D21 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-4 utili-zando condições experimen-tais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 2,16 min, (91,0%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{45}FN_7O_5$ 734,35; encontrado: 734,36 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{45}FN_7O_5$ 734,3466; encontrado: 734,3474 $(M+H)^+$.
D17	(2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3-	 Preparado de D21 de	t_R = 1,95 min, (95%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{51}FN_7O_3$ 732,40; encontrado: 732,44 $(M+H)^+$.

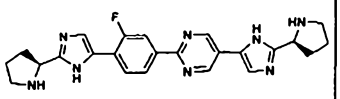
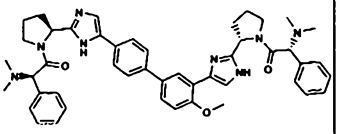
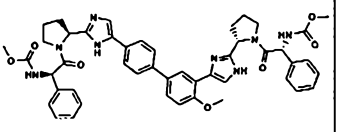
	flúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila	entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-2 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	HRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{51}FN_7O_3$ 732,4037; encontrado: 732,4065 $(M+H)^+$.
D18	(2S)-2-(5-(3-flúor-4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila	 Preparado de D21 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-51 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 2,14 min, (95%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{47}FN_7O_5$ 700,36; encontrado: 700,37 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{47}FN_7O_5$ 700,3623; encontrado: 700,3596 $(M+H)^+$.
D19	(2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila	 Preparado de D22 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-4 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 2,23 min, (95%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{44}F_2N_7O_5$ 752,34; encontrado: 752,35 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{44}F_2N_7O_5$ 752,3372; encontrado: 752,3385 $(M+H)^+$.

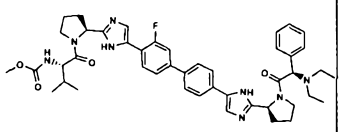
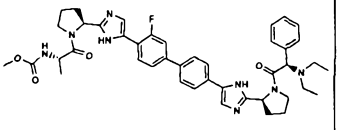
D20	(2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila	 Preparado de D22 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-51 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 2,16 min, (90%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{46}F_2N_7O_5$ 718,35; encontrado: 718,36 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{46}F_2N_7O_5$ 718,3528; encontrado: 718,3505 $(M+H)^+$.
D21	triacetato de (2S)-2-(5-(3-flúor-4'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila	 Preparado de D14 de entrada (em lugar de 152 g-8) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152i-1.	t_R = 1,94 min, (95%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{31}H_{36}FN_6O_2$ 543,29; encontrado: 543,30. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{31}H_{36}FN_6O_2$ 543,2884; encontrado: 543,2872 $(M+H)^+$.
D22	(2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila	 Preparado de D15 de entrada (em lugar de 152 g-8) utilizando condições experimen-	t_R = 2,14 min, (95%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{31}H_{35}F_2N_6O_2$ 561,28; encontrado: 561,29 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{31}H_{35}F_2N_6O_2$

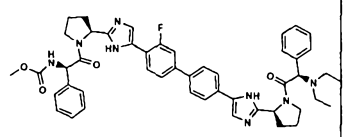
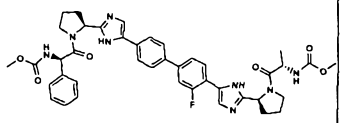
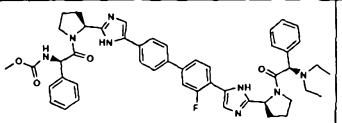
		tais delineadas no Exemplo 152i-1.	561,2790; encontrado: 561,2766 $(M+H)^+$.
D23	((1R)-2-((2S)-2-(5-(3'-flúor-4'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 Preparado de D16 de entrada (em lugar de 152j-27) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152k-1.	t_R = 1,90 min, (94%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{37}FN_7O_3$ 634,29; encontrado: 634,29 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{37}FN_7O_3$ 634,2942; encontrado: 634,2948 $(M+H)^+$.
D24	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(3'-flúor-4'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 Preparado de D18 de entrada (em lugar de 152j-27) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152k-1.	t_R = 1,89 min, (95%) LRMS: Anal. Calcd. para for $C_{33}H_{39}FN_7O_3$ 600,31; encontrado: 600,32 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{33}H_{39}FN_7O_3$ 600,3098; encontrado: 600,3121 $(M+H)^+$.
D25	(1R)-N,N-dietil-2-((2S)-2-(5-(3'-flúor-4'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-	 Preparado de D17 de entrada (em lugar de	t_R = 1,72 min, (90%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{43}FN_7O$ 632,35; encontrado: 632,36 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd.

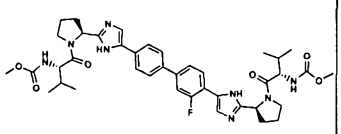
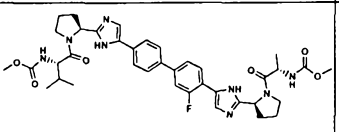
	imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanamina	152j-27) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152k-1.	para $C_{38}H_{43}FN_7O$ 632,3513; encontrado: 632,3527 $(M+H)^+$.
D26	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 Preparado de D20 de entrada (em lugar de 152j-27) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152k-1.	t_R = 1,96 min, (95%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{33}H_{38}F_2N_7O_3$ 618,30; encontrado: 618,31 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{33}H_{38}F_2N_7O_3$ 618,3004; encontrado: 618,3024 $(M+H)^+$.
D27	((1R)-2-((2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 Preparado de D19 de entrada (em lugar de 152j-27) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152k-1.	t_R = 1,63 min, (95%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{36}F_2N_7O_3$ 652,28; encontrado: 652,29 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{36}F_2N_7O_3$ 652,2848; encontrado: 652,2858 $(M+H)^+$.
D28	5,5'-(4-metóxi-3,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-2-		t_R = 1,53 min, (98,2%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{27}H_{31}N_6O$ 455,26; encontrado: 455,26

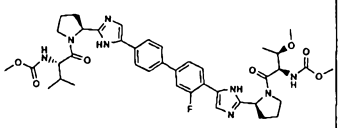
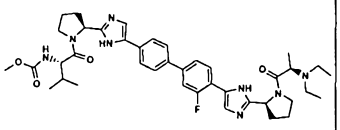
	pirrolidinil)-1H-imidazol)	Preparado de D9 de entrada (em lugar de 152j-27) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152k-1.	$(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{27}H_{31}N_6O$ 455,2559; encontrado: 455,2576 $(M+H)^+$.
D29	5,5'-(3-flúor-4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol) tetraacetato	 Preparado de 10 de entrada (em lugar de 152j-27) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152k-1.	t_R = 1,55 min, (95%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{26}H_{28}FN_6$ 443,24; encontrado: 443,24 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{26}H_{28}FN_6$ 443,2359; encontrado: 443,2371 $(M+H)^+$.
D30		 Preparado de D12 de entrada (em lugar de 152j-27) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152k-1.	t_R = 1,72 min, (77,5%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{26}H_{27}F_2N_6$ 461,23; encontrado: 461,25 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{26}H_{27}F_2N_6$ 461,2265; encontrado: 461,2272 $(M+H)^+$.
D31	5,5'-(2,5-diflúor-4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-	 Preparado de D11 de entrada (em lugar de	t_R = 1,67 min, (95%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{26}H_{27}F_2N_6$ 461,23; encontrado: 461,23 $(M+H)^+$.

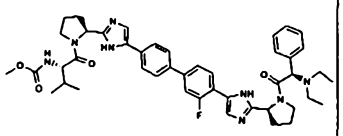
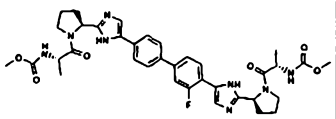
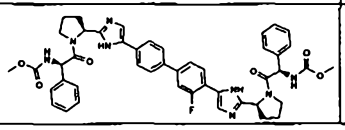
	imidazol)	152j-27) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152k-1.	HRMS: Anal. Calcd. para $C_{26}H_{27}F_2N_6$ 461,2265; encontrado: 461,2287 $(M+H)^+$.
D32	2-(3-flúor-4-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)pirimidina	 preparado de D13 de entrada (em lugar de 152j-27) utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 152k-1.	t_R = 1,63 min, (95%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{24}H_{26}FN_8$ 445,23; encontrado: 445,23 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{24}H_{26}FN_8$ 445,2264; encontrado: 445,2268 $(M+H)^+$.
D33	(1R,1'R)-2,2'-((4-metóxi-3,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadi-il))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina)	 Preparado de D28 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-1 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,71 min, (95%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{53}N_8O_3$ 777,42; encontrado: 777,41 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{53}N_8O_3$ 777,4241; encontrado: 777,4254 $(M+H)^+$.
D34	((4-metóxi-3,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-	 Preparado de D28 de entrada (em lugar de	t_R = 2,09 min, (95%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{49}N_8O_7$ 837,37; encontrado: 837,34 $(M+H)^+$.

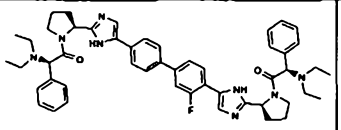
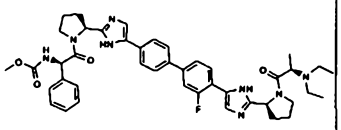
	etanodi-il)))biscarbamato de dimetila	148e) e *Cap*-4 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	HRMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{49}N_8O_7$ 837,3724; encontrado: 837,3690 $(M+H)^+$.
D35	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3-flúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 Preparado de D25 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-51 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,85 min, (97,2%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{54}FN_8O_4$ 789,43; encontrado: 789,43 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{54}FN_8O_4$ 789,4252; encontrado: 789,4225 $(M+H)^+$.
D36	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3-flúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-	 Preparado de D25 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-52 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,76 min, (97,9%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{50}FN_8O_4$ 761,39; encontrado: 761,26 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{50}FN_8O_4$ 761,3939; encontrado: 761,3967 $(M+H)^+$.

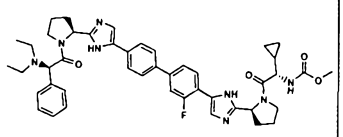
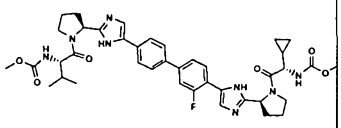
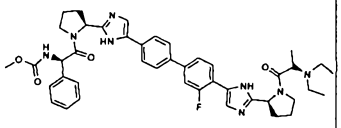
	oxoetil)carbamato de metila		
D37	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3-flúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 Preparado de D25 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-4 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,90 min, (98,6%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{52}FN_8O_4$ 823,41; encontrado: 823,42 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{52}FN_8O_4$ 823,4096; encontrado: 823,4102 $(M+H)^+$.
D38	((1R)-2-((2S)-2-(5-(3'-flúor-4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 Preparado de D23 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-52 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,89 min, (98,2%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{47}H_{49}N_8O_7$ 763,34; encontrado: 763,32 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{44}FN_8O_6$ 763,3368; encontrado: 763,3358 $(M+H)^+$.
D39	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-	 Preparado de D23 de	t_R = 1,88 min, (98,7%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{52}FN_8O_4$ 823,41; encontrado:

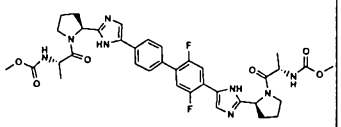
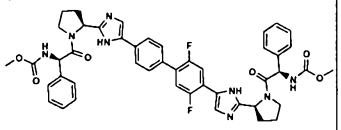
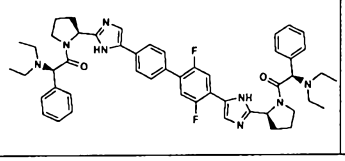
	fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3'-flúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-2 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	823,39 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{52}FN_8O_4$ 823,4096; encontrado: 823,4127 $(M+H)^+$.
D40	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(3'-flúor-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 Preparado de D29 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-51 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,97 min, (98,4%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{50}FN_8O_6$ 757,38; encontrado: 757,32 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{50}FN_8O_6$ 757,3837; encontrado: 757,3815 $(M+H)^+$.
D41	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(3'-flúor-4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-	 Preparado de D24 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-52 utilizando condições experimentais delinea-	t_R = 1,82 min, (95,0%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{46}FN_8O_6$ 729,35; encontrado: 729,29 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{46}FN_8O_6$

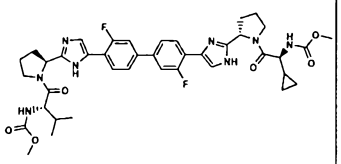
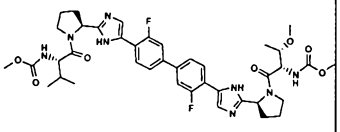
	imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	das no Exemplo 148.	729,3524; encontrado: 729,3523 $(M+H)^+$.
D42	((1S,2R)-1-(((2S)-2-(5-(3-flúor-4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metoxipropil)carbamato de metila	 Preparado de D24 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-86 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,91 min, (94,0%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{50}FN_8O_7$ 773,38; encontrado: 773,31 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{50}FN_8O_7$ 773,3786; encontrado: 773,3759 $(M+H)^+$.
D43	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3'-flúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpro-	 Preparado de D24 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-69b utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,72 min, (97,6%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{52}FN_8O_4$ 727,41; encontrado: 727,35 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{52}FN_8O_4$ 727,4096; encontrado: 727,4091 $(M+H)^+$.

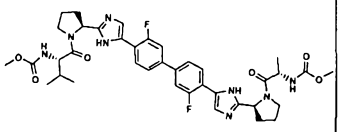
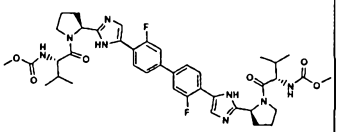
	pil)carbamato de metila		
D44	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3'-flúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 Preparado de D24 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-2 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,83 min, (96,9%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{54}FN_8O_4$ 789,43; encontrado: 789,36 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{54}FN_8O_4$ 789,4252; encontrado: 789,4225 $(M+H)^+$.
D45	((1S)-2-((2S)-2-(5-(3'-flúor-4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	 Preparado de D29 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-52 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,69 min, (97,7%) LRMS: Anal. Calcd. para for $C_{36}H_{42}FN_8O_6$ 701,32; encontrado: 701,30 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{42}FN_8O_6$ 701,3222; encontrado: 701,3211 $(M+H)^+$.
D46	((3-flúor-4,4'-bifenildiil)bis(1H-		t_R = 2,05 min, (99,9%) LRMS: Anal. Calcd.

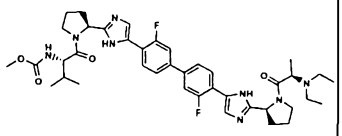
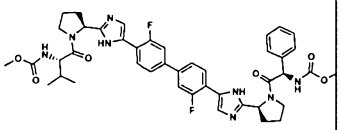
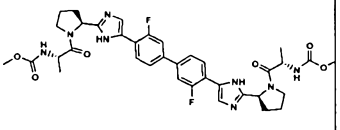
	imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodi-il)))biscarbamato de dimetila	Preparado de D29 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-4 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	para for $C_{46}H_{46}FN_8O_6$ 825,35; encontrado: 825,35 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{46}FN_8O_6$ 825,3524; encontrado: 825,3522 $(M+H)^+$.
D47	(1R,1'R)-2,2'-((3-flúor-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadi-il))bis(N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina)	 Preparado de D29 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-2 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,72 min, (99,5%) LRMS: Anal. Calcd. para for $C_{50}H_{58}FN_8O_2$ 821,47; encontrado: 821,44 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{58}FN_8O_2$ 821,4667; encontrado: 821,4636 $(M+H)^+$.
D48	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3'-flúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 Preparado de D23 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-69b utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,76min, (99,7%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{50}FN_8O_4$ 761,39; encontrado: 761,27 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{50}FN_8O_4$ 761,3939; encontrado: 761,3952 $(M+H)^+$.

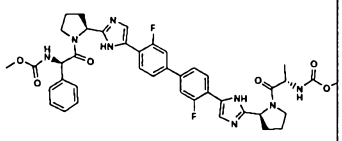
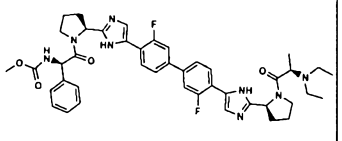
D49	((1S)-1-ciclopropil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3-flúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila	 Preparado de D25 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-54b utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,92 min, (98,7%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{52}FN_8O_4$ 787,41; encontrado: 787,36 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{45}H_{52}FN_8O_4$ 787,4096; encontrado: 787,4074 $(M+H)^+$.
D50	((1S)-1-ciclopropil-2-((2S)-2-(5-(3-flúor-4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila	 Preparado de D24 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-54b utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,94 min, (99,0%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{48}F_2N_8O_7$ 755,37; encontrado: 755,32 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{48}FN_8O_6$ 755,3681; encontrado: 755,3670 $(M+H)^+$.
D51	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3'-	 Preparado de D23 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-69b utilizando condições ex-	t_R = 1,92 min, (98,3%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{50}FN_8O_4$ 761,39; encontrado: 761,35 $(M+H)^+$.

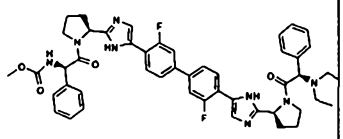
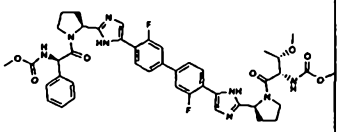
	flúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	perimentais delineadas no Exemplo 148.	HRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{50}FN_8O_4$ 761,3939; encontrado: 761,3956 $(M+H)^+$.
D52	((1S)-2-((2S)-2-(5-(2',5'-diflúor-4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	 preparado de D31 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-52 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,69 min, (99,2%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{41}F_2N_8O_6$ 719,31; encontrado: 719,29 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{41}F_2N_8O_6$ 719,3117; encontrado: 719,3109 $(M+H)^+$.
D53	((2,5-diflúor-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodi-il)))biscarbamato de dimetila	 preparado de D31 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-4 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148 de 10889PSP.	t_R = 2,08 min, (100,0%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{45}F_2N_8O_6$ 843,34; encontrado: 843,34 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{46}H_{45}F_2N_8O_6$ 843,3430; encontrado: 843,3458 $(M+H)^+$.
D54	(1R,1'R)-2,2'-((2,5-diflúor-4,4'-bifenildiil)bis(1H-		t_R = 1,76 min, (99,8%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{57}F_2N_8O_2$

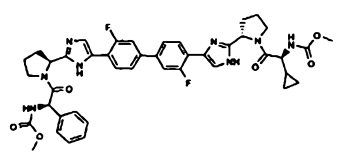
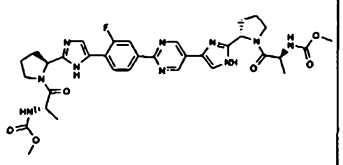
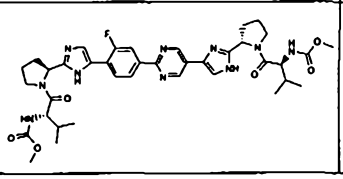
	imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadi-il))bis(N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina)	preparado de D31 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-2 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	839,46; encontrado: 839,43 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{50}H_{57}F_2N_8O_2$ 839,4573; encontrado: 839,4585 $(M+H)^+$.
D55	((1S)-1-ciclopropil-2-((2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila	 Preparado de D26 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-54b utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,93 min, (98,5%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{47}F_2N_8O_6$ 773,36; encontrado: 773,31 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{47}F_2N_8O_6$ 773,3567; encontrado: 773,3587 $(M+H)^+$.
D56	((1S,2R)-1-(((2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-	 Preparado de D26 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-86 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 2,00 min, (98,0%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{49}F_2N_8O_7$ 791,37; encontrado: 791,32 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{49}F_2N_8O_7$ 791,3692; encontrado: 791,3682 $(M+H)^+$.

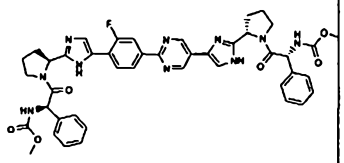
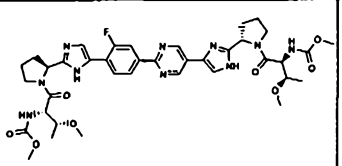
	metoxipro-pil)carbamato de metila		
D57	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidi-nil)carbonil)-2-metilpro-pil)carbamato de metila	 preparado de D26 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-52 utili-zando condições ex-perimentais delinea-das no Exemplo 148.	t_R = 1,86 min, (95,6%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{45}F_2N_8O_6$ 747,34; encontrado: 747,30 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{45}F_2N_8O_6$ 747,3430; encontrado: 747,3425 $(M+H)^+$.
D58	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbo-nil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidi-nil)carbonil)-2-metilpro-pil)carbamato de metila	 preparado de D26 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-51 utili-zando condições ex-perimentais delinea-das no Exemplo 148.	t_R = 2,02 min, (96,3%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{49}F_2N_8O_6$ 775,37; encontrado: 775,31 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{49}F_2N_8O_6$ 775,3743; encontrado: 775,37,34 $(M+H)^+$.

D59	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3,3'-diflúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 Preparado de D26 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-69b utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,78 min, (98,2%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{51}F_2N_8O_4$ 745,40; encontrado: 745,34 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{40}H_{51}F_2N_8O_4$ 745,4001; encontrado: 745,4008 $(M+H)^+$.
D60	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 preparado de D26 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-4 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 2,08 min, (99,1%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{47}F_2N_8O_6$ 809,36; encontrado: 809,29 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{47}F_2N_8O_6$ 809,3587; encontrado: 809,3568 $(M+H)^+$.
D61	((1S)-2-((2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-1-(N-	 preparado de D30 de	t_R = 1,71 min, (94,3%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{41}F_2N_8O_6$

	(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-52 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	719,31; encontrado: 719,19 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{36}H_{41}F_2N_8O_6$ 719,3117; encontrado: 719,3115 $(M+H)^+$.
D62	((1R)-2-((2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 preparado de D27 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-52 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,94 min, (98,3%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{43}F_2N_8O_6$ 781,33; encontrado: 781,26 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{41}H_{43}F_2N_8O_6$ 781,3274; encontrado: 781,3264 $(M+H)^+$.
D63	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3,3'-diflúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-	 preparado de D27 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-69b utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,44 min, (99,0%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{49}F_2N_8O_4$ 779,38; encontrado: 779,32 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{49}F_2N_8O_4$ 779,3845; encontrado:

	oxo-1-feniletil)carbamato de metila		779,3842 $(M+H)^+$.
D64	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3,3'-diflúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 Preparado de D27 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-2 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,94 min, (95,3%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{51}F_2N_8O_4$ 841,40; encontrado: 841,33 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{48}H_{51}F_2N_8O_4$ 841,4001; encontrado: 841,3991 $(M+H)^+$.
D65	((1S,2R)-1-(((2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metoxipropil)carbamato bis(trifluoroacetat	 preparado de D27 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-86 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 2,00 min, (96,2%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{47}F_2N_8O_7$ 825,35; encontrado: 825,28 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{47}F_2N_8O_7$ 825,3536; encontrado: 825,3527 $(M+H)^+$.

	o) de metila		
D66	((1S)-1-ciclopropil-2-((2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbo-nil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila	 preparado de D27 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-54b utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 2,01 min, (99,5%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{45}F_2N_8O_6$ 807,34; encontrado: 807,29 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{43}H_{45}F_2N_8O_6$ 807,3430; encontrado: 807,3409 $(M+H)^+$.
D67	((1S)-2-((2S)-2-(5-(2-flúor-4-(5-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	 Preparado de D32 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-52 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	t_R = 1,58 min, (91,1%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{34}H_{40}FN_{10}O_6$ 703,31; encontrado: 703,27 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{34}H_{40}FN_{10}O_6$ 703,3116; encontrado: 703,3101 $(M+H)^+$.
D68	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-flúor-4-(5-(2-((2S)-1-((2S)-2-		t_R = 1,95 min, (99,3%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{48}FN_{10}O_6$

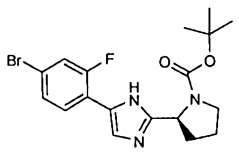
	((metoxicarbo-nil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidi-nil)carbonil)-2-metilpro-pil)carbamato de metila	preparado de D32 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-51 utili-zando condições ex-perimentais delinea-das no Exemplo 148.	759,37; encontrado: 759,30 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{48}FN_{10}O_6$ 759,3742; encontrado: 759,3715 $(M+H)^+$.
D69	((1R)-2-((2S)-2-(5-(2-(3-flúor-4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbo-nil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-pirimidinil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 preparado de D32 de entrada (em lugar de 148e) e *Cap*-4 utili-zando condições ex-perimentais delinea-das no Exemplo 148.	t_R = 2,05 min, (99,3%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{44}FN_{10}O_6$ 827,34; encontrado: 827,27 $(M+H)^+$. HRMS: Anal. Calcd. para $C_{44}H_{44}FN_{10}O_6$ 827,3429; encontrado: 827,3407 $(M+H)^+$.
D70	((1S,2R)-1-(((2S)-2-(5-(2-flúor-4-(5-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-	 preparado de D32 de entrada (em lugar de	t_R = 1,79 min, (93,0%) LRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{48}FN_{10}O_8$ 791,36; encontrado: 791,31 $(M+H)^+$.

	2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-pirimidinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metoxipropil)carbamato de metila	148e) e *Cap*-86 utilizando condições experimentais delineadas no Exemplo 148.	HRMS: Anal. Calcd. para $C_{38}H_{48}FN_{10}O_8$ 791,3641; encontrado: 791,3636 $(M+H)^+$.

**Condições de LCMS: Fenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S10, 0 a 100%B durante 3 min, tempo de interrupção de 4 min, 4 mL/min, 220 nm, A: 10% de MeOH-90% de H2O - TFA a 0,1%; B: 90% de MeOH-10% de H2O-TFA a 0,1%.

Exemplo D5.

2-(5-(4-Bromo-2-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila



D5

Bromo (0,54 mL, 10,6 mmols) foi adicionado gota a gota a uma solução resfriada (0 °C) de 4-bromo-2-fluoroacetofenona (2,30 g, 10,6 mmols) em dioxano (80 mL) e tetra-hidrofurano (80 mL). A mistura foi agitada durante 1 h a 0°C e aquecida a TA durante 15 h. A mistura foi diluída com acetato de etila, lavada com solução de $NaHCO_3$ saturada, solução de tiossulfato de sódio a 5% e salmoura antes da secagem (Na_2SO_4). 2-Bromo-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanona (D1) foi isolado como uma película incolor que se solidificou sob outra concentração sob vácuo elevado. Este sólido foi dissolvido em acetonitrila anidras (50 mL) e tratado com N-Boc-L-prolina (2,28 g, 10,6 mmols) e diisopropiletilamina (1,85 mL, 10,6 mmols). Após ser

agitado durante 3 h em TR, o solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido em acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com 0,1 N de ácido clorídrico, solução de $NaHCO_3$ saturada e salmoura antes da secagem (Na_2SO_4), filtração, e concentração. Este resíduo foi absorvido em xilenos (50 mL) e tratado para NH_4OAc sólido (4,1 g, 53,0 mmols). A mistura foi aquecida a 140°C durante 2 h em um frasco de ponta de rosca, de parede espessa antes de ela ser resfriada para a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila e lavada com solução de $NaHCO_3$ saturada e salmoura antes da secagem (Na_2SO_4) e concentração. Purificação do resíduo por cromatografia instantânea Biotage™ sobre sílica-gel (coluna de 65M, pré-equilíbrio com 16%B para 1800 mL seguido por eluição gradiente com 16%B a 16%B para 450 mL, 16%B a 50%B para 2199 ml e finalmente 50%B a 100%B para 2199 mL) forneceu o composto do título (D5) (3,61 g, 83%) como um óleo de cor caramelo amaronado. Uma pequena porção (40 mg) do composto do título foi também purificada por HPLC preparativa (20%B a 100%B durante 14 min onde B é 10 mm de NH_4OAc em 10:90 de H_2O/ACN e A é 10 mM de NH_4OAc em 95:5 de H_2O/CAN utilizando uma coluna Fenomenex-Gemini 30 x 100 mm S10 fluindo em 40 mL/min) para fornecer o composto do título puro (31,8 mg) como um sólido branco.

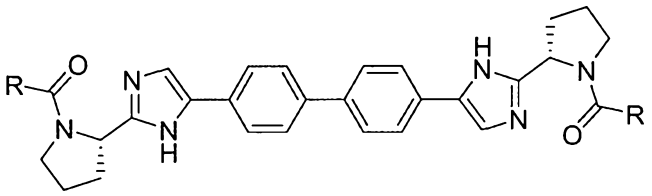
1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13-11,95 (m, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,54 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 4,86-4,77 (2m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,28-2,14 (2m, 1H), 2,05-1,78 (2m, 3H), 1,39 e 1,14 (2s, 9H).

HPLC Fenomenex LUNA C-18 4,6 × 50 mm, 0 a 100% de B durante 3 minutos, 1 minuto de tempo de retenção, A = 90% de água, 10% de metanol, TFA a 0,1%, B = 10% de água, 90% de metanol, TFA a 0,1%, TR = 2,27 min, 95% de índice de homogeneidade.

LRMS: Anal. Calcd. para $C_{18}H_{22}BrFN_3O_2$ 410,09 e 412,09; encontrado: 410,08 e 412,08 $(M+H)^+$.

HRMS: Anal. Calcd. para $C_{18}H_{22}BrFN_3O_2$ 410,0879; encontrado: 410,0893 $(M+H)^+$.

Exemplos M1-M27



Exemplos M1-M27 foram preparados de 1e e os respectivos ácidos utilizando o método descrito para o exemplo 1. Os produtos foram preparados como sais de TFA, a menos que observado de outra maneira. Condições de LC foram como segue:

Condição 1

Coluna = Fenomenex-Luna 3,0 X 50 mm S10

%B inicial = 0

%B final = 100

Tempo de gradiente = 2 min

Tempo de interrupção = 3 min

Taxa de fluxo = 4 mL/min

Comprimento de onda = 220 nm

Solvente A = TFA a 0,1% em 10% de metanol/90% de H_2O

Solvente B = TFA a 0,1% em 90% de metanol/10% de H_2O

Condição 2

Coluna = Fenomenex-Luna 4,6 X 50 mm S10

%B inicial = 0

%B final = 100

Tempo de gradiente = 2 min

Tempo de interrupção = 3 min

Taxa de fluxo = 5 mL/min

Comprimento de onda = 220 nm

Solvente A = TFA a 0,1% em 10% de metanol/90% de H_2O

Solvente B = TFA a 0,1% em 90% de metanol/10% de H_2O

Condição 3

Coluna = HPLC XTERRA C18 3,0 x 50 mm S7

%B inicial = 0

%B final = 100

Tempo de gradiente = 3 min

Tempo de interrupção = 4 min

Taxa de fluxo = 4 mL/min

Comprimento de onda = 220 nm

Solvente A = TFA a 0,1% em 10% de metanol/90% de H_2O

Solvente B = TFA a 0,1% em 90% de metanol/10% de H_2O

Condição M1

Coluna: Luna 4,6 X 50 mm S10

%B inicial = 0

%B final = 100

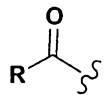
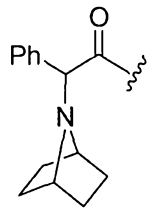
Tempo de gradiente = 3 min

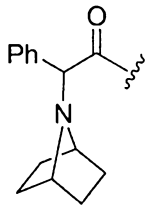
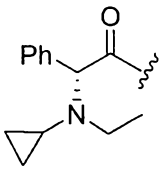
Tempo de interrupção = 4 min

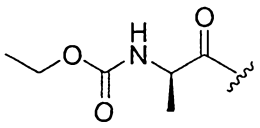
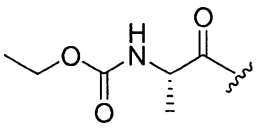
Taxa de fluxo = 4 mL/min

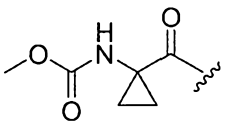
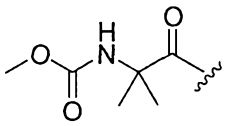
Solvente A: = 95% de H_20: 5% de CH_3CN, 10 mm de acetato de amônio

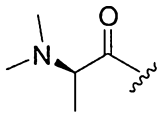
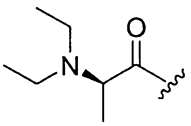
Solvente B: = 5% de H_2O : 95% de CH_3CN; 10 mm de acetato de amônio

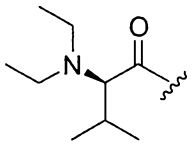
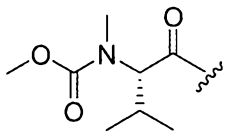
Exemplo	*Nome do Composto*	 *(Fonte)*	*TR (Cond. de LC); % de índice de homogeneidade; Dados de MS; dados de 1H RMN*
M1	7,7'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil(2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(7-azabiciclo[2,2,1]heptano)	 (*Cap*-77a)	1,04 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{54}H_{59}N_8O_2$: 851,48; encontrado 851,55; HRMS: Anal.

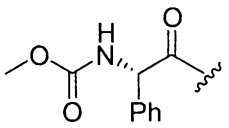
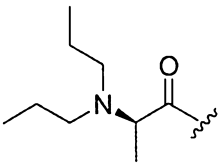
			Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{54}H_{59}N_8O_2$: 851,4761; encontrado 851,4780
M2	7,7'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil(2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(7-azabiciclo[2,2,1]heptano)	 (*Cap*-77b)	1,13 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{54}H_{59}N_8O_2$: 851,48; encontrado 851,57; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{54}H_{59}N_8O_2$: 851,4761; encontrado 851,4792
M3	N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(N-etilciclopropanamina)	 (*Cap*-78)	1,13 min (Cond. 1); >95%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{52}H_{59}N_8O_2$: 827,48; encontrado 827,69; HRMS: Anal. Calcd. para

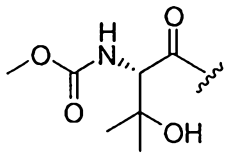
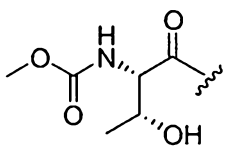
			$[M+H]^+$ $C_{52}H_{59}N_8O_2$: 827,4761; encontrado 827,4782
M4	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(etoxicarbonil)-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de etila	 (*Cap*-59a)	1,20 min (Cond. 1); >97%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{47}N_8O_6$: 711,36; encontrado 711,46; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{47}N_8O_6$: 711,3619; encontrado 711,3638
M5	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(etoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de etila	 (*Cap*-59b)	1,16 min (Cond. 1); 97%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{47}N_8O_6$: 711,36; encontrado 711,48; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{47}N_8O_6$: 711,3619; en-

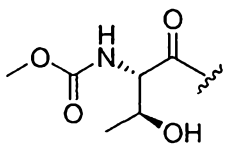
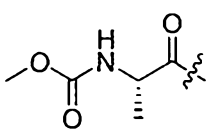
			contrado 711,3621
M6	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiilcarbonil-1,1-ciclopropanodi-il))biscarbamato de di-metila	 (*Cap*-60)	1,12 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{43}N_8O_6$: 707,33; encon-trado 707,45; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{43}N_8O_6$: 707,3306; en-contrado 707,3309
M7	(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-((metoxicarbo-nil)amino)-2-metilpropanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1,1-dimetil-2-oxoetil)carbamato de metila	 (*Cap*-61)	1,21 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{47}N_8O_6$: 711,36; encon-trado 711,53; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{47}N_8O_6$: 711,3619; en-contrado 711,3652

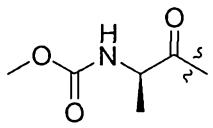
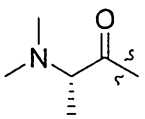
M8	(2R,2'R)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-1-oxo-2-propanamina)	 (*Cap*-83)	0,91 min (Cond. 1); >80%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{47}N_8O_2$: 623,38; encontrado 623,46; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{47}N_8O_2$: 623,3822; encontrado 623,3819
M9	(2R,2'R)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dietil-1-oxo-2-propanamina)	 (*Cap*-69a)	1,00 min (Cond. 1); >95%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{55}N_8O_2$: 623,38; encontrado 679,67; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{55}N_8O_2$: 679,4448; encontrado 679,4432

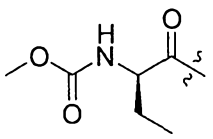
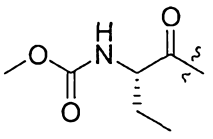
M10	(2R,2'R)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dietil-3-metil-1-oxo-2-butanamina)	 (*Cap*-72)	1,03 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{63}N_8O_2$: 735,51; encontrado 735,76; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{63}N_8O_2$: 735,5074; encontrado 735,5060
M11	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)(metil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)metilcarbamato de metila	 (*Cap*-62)	1,46 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{55}N_8O_2$: 767,42; encontrado 767,38; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{55}N_8O_2$: 767,4245; encontrado 767,4252

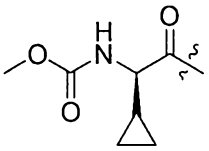
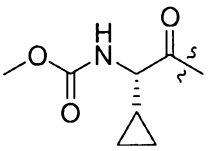
M12	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1S)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodi-il)))biscarbamato de dimetila	 (*Cap*-82)	1,32 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{47}N_8O_6$: 807,36; encontrado 807,32; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{47}N_8O_6$: 807,3619; encontrado 807,3651
M13	N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2R)-1-oxo-1,2-propanodiil)))bis(N-propil-1-propanamina)	 (*Cap*-70a)	1,09 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{63}N_8O_2$: 735,51; encontrado 735,46; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{63}N_8O_2$: 735,5074; encontrado 735,5063

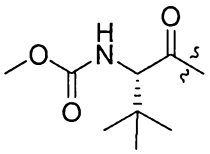
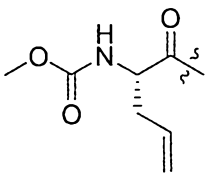
M14	((1S)-2-hidróxi-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-hidróxi-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 (*Cap*-65)	1,13 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{51}N_8O_8$: 771,38; encontrado 771,21
M15	((1S,2R)-2-hidróxi-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-hidróxi-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila	 (*Cap*-66)	1,10 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{47}N_8O_8$: 743,35; encontrado 743,23; 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz), ~14,5 (br s, 4H), 8,15 (s, 2H), 7,97 (d, *J* = 8,5, 4H), 7,89 (d, *J* = 8,4, 4H), 7,10/7,05 (dois d de sobreposição, *J* = 8,0, 8,4, 1,82H), 6,57 (app br s,

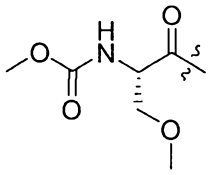
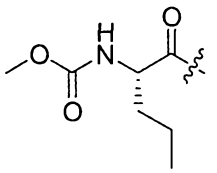
			0,18H), 5,78 (br d, *J* = 7,9, 0,18H), 5,16 (m, 1,82H), 4,27 (dd, *J* = 8,0, 5,3, 1,82H), 4,10 (m, 0,18H), 3,96-3,81 (m, 6H), 3,55 (s, 5,46H), 3,37 (s, 0,54H), 2,41 (m, 2H), 2,17-2,00 (m, 6H), 1,10 (d, *J* = 6,3, 0,54H), 1,04 (d, *J* = 6,3, 5,46H).
M16	((1S,2S)-2-hidróxi-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3S)-3-hidróxi-2-((metoxicarbo-nil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidi-nil)carbonil)propil)carbamato de metila	 (*Cap*-67)	1,11 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{47}N_8O_8$: 743,35; encontrado 743,23
M17	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-	 (*Cap*-52)	1,64 min (Cond. 2); 99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{43}N_8O_6$:

	1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila		683,33; encontrado 683,30; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{43}N_8O_6$: 683,3306; encontrado 683,3305.
M18	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	 (*Cap*-85)	1,70 min (Cond. 2); 97%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{43}N_8O_6$: 683,33; encontrado 683,32; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{43}N_8O_6$: 683,3306; encontrado 683,3318.
M19	(2S,2'S)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-1-oxo-2-propanamina)	 (*Cap*-13)	1,43 min (Cond. 2); >99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{47}N_8O_2$: 623,38; encontrado 623,43; HRMS: Anal.

			Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{47}N_8O_2$: 623,3822; encontrado 623,3837.
M20	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2R)-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetila	 (*Cap*-53a)	1,82 min (Cond. 2); >99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{47}N_8O_6$: 711,36; encontrado: 711,35; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{47}N_8O_6$: 711,3619; encontrado 711,3649.
M21	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2S)-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetila	 (*Cap*-53b)	1,81 min (Cond. 2); >99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{47}N_8O_6$: 711,36; encontrado 711,35; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$

			$C_{38}H_{47}N_8O_6$: 711,3619; encontrado 711,3643.
M22	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etanodi-il)))biscarbamato de dimetila	 (*Cap*-54a)	1,83 min (Cond. 2); >99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{47}N_8O_6$: 735,36; encontrado 735,44; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{47}N_8O_6$: 735,3619; encontrado: 735,3614.
M23	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etanodi-il)))biscarbamato de dimetila	 (*Cap*-54b)	1,81 min (Cond. 2); >99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{47}N_8O_6$: 735,36; encontrado 735,43; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{47}N_8O_6$: 735,3619; en-

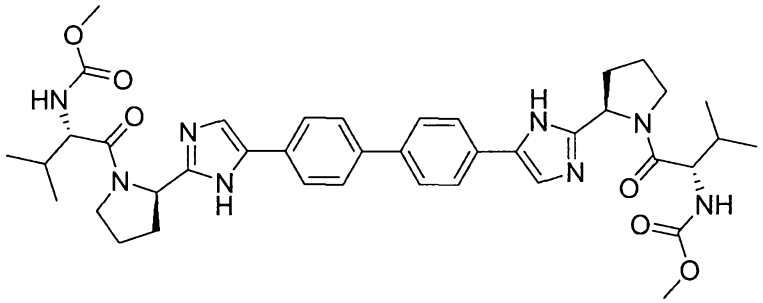
			contrado 735,3651.
M24	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2,2-dimetilpropil)carbamato de metila		2,11 min (Cond. 2); >99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{55}N_8O_6$: 767,42; encontrado 767,58; HRMS: Anal. Calcd. para $C_{42}H_{55}N_8O_6$: 767,4245; encontrado 767,4230.
M25	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((4S)-5-oxo-1-penteno-5,4-diil)))biscarbamato de dimetila	 (*Cap*-55)	1,91 min (Cond. 2); 98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{47}N_8O_6$: 735,36; encontrado 735,47; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{47}N_8O_6$: 735,3619; encontrado 735,3630.

M26	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-seril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-(metoximetil)-2-oxoetil)carbamato de metila	 (*Cap*-56)	1,72 min (Cond. 2); 97%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{47}N_8O_8$: 743,35; encontrado 743,49; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{47}N_8O_8$: 743,3517; encontrado 743,3489.
M27	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)pentanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)butil)carbamato de metila	 (*Cap*-57)	1,98 min (Cond. 2); 98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{51}N_8O_6$: 739,39; encontrado 739,52; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{51}N_8O_6$: 739,3932; encontrado 739,3904.

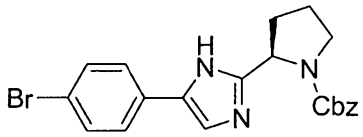
Exemplo M28

((1S)-1-(((2R)-2-(5-(4'-(2-((2R)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-

pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila

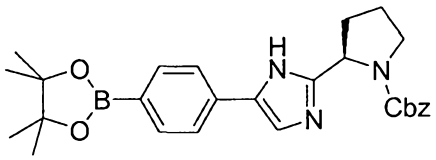


Exemplo M28, Etapa a



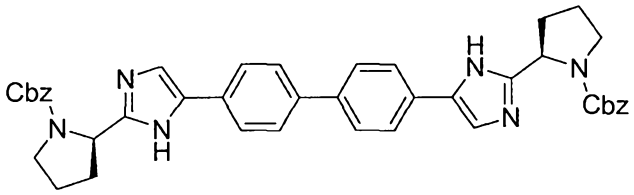
Brometo M28a foi preparado de D-Prolina de acordo com o procedimento descrito para seu enantiômero 28b.

Exemplo M28, Etapa b



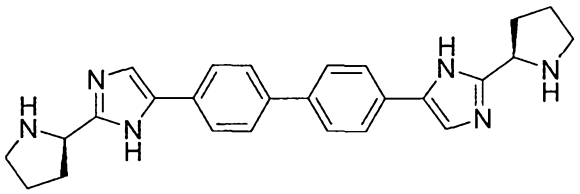
Éster de boronato M28b foi preparado de brometo M28a de acordo com o procedimento descrito para o intermediário 1c. LC: TR = 1,57 min (Cond. 1); LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{27}H_{33}BN_3O_4$: 474,26; encontrado 474,24.

Exemplo M28, Etapa c



Bifenila M28c foi preparada de brometo M28a e boronato M28b de acordo com o procedimento descrito para o intermediário 1d. LC: TR = 1,43 min (Cond. 1); LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{41}N_6O_4$: 693,32; encontrado 693,38.

Exemplo M28, Etapa d

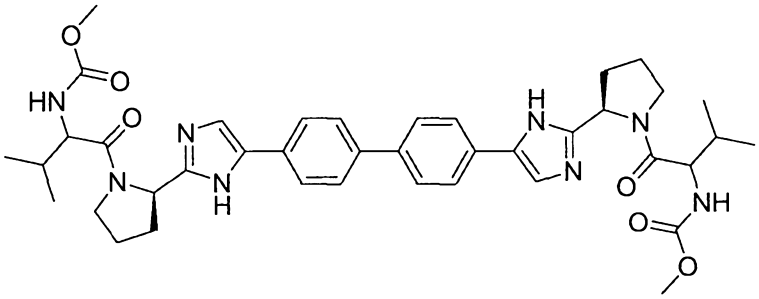


Pirrolidina M28d foi preparado de carbamato M28c de acordo com o procedimento descrito para o intermediário 28d. 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 11,83 (br s, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,3, 4H), 7,66 (d, *J* = 8,3, 4H), 7,46 (br s, 2H), 4,16 (app t, *J* = 7,2, 2H), 3,00-2,94 (m, 2H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,82-1,66 (m, 4H). [Observe: na região entre 3,2-2,6 ppm existe um sinal de linha de base amplo que é acreditado ser aquele do NH de pirrolidina]. LC: TR = 1,02 min (Cond. 1); LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{26}H_{29}N_6$: 425,25; encontrado 425,27.

Exemplo M28

Exemplo M28 foi preparado como sal de TFA do intermediário M28d e *Cap*-51 de acordo com o procedimento descrito para o exemplo 1. LC: TR = 1,33 min (Cond. 1); 96% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{51}N_8O_6$: 739,32; encontrado 739,43; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{51}N_8O_6$: 739,3932; encontrado 739,3907.

Exemplo M28-1



O sal de TFA de Exemplo M28-1 foi preparado como uma mistura de três estereoisômeros do intermediário M28d e versão racêmica de *Cap*-51 de acordo com o procedimento descrito para o exemplo 1. Três picos com um tempo de retenção de 21,74 min, 22,62 min, e 23,40 min, e exibição do peso molecular correto, foram observados quando a amostra foi analisada sob a seguinte condição:

Waters Acquity HPLC com Micromass ZQ MS (sonda de eletrovaporização)

e detecção de Waters 2996 PDA. (detecção de UV @ 315 nm)

Coluna: Acquity UPLC; BEH C18; 1,7 um; 100 X 2,1 mm ID; (em aprox. 30C)

Fase móvel A: água, 25 mM de acetato de amônio em pH = 5

Fase móvel B: acetonitrila

Taxa de fluxo: 0,50 ml/min

10-50%B 0-35,0 min

50-98%B 35,0-45,0 min

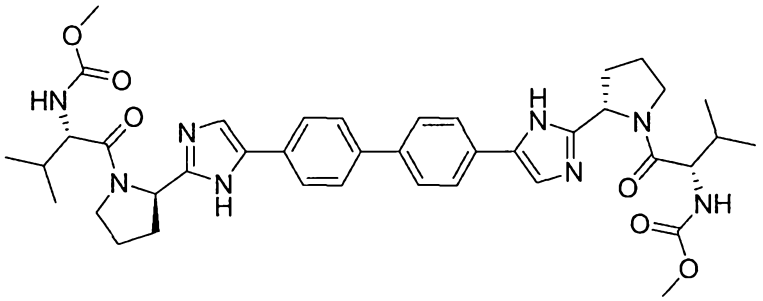
98%B de controle 45,0-48,0 min

98%B-100%B 48,0-48,5 min

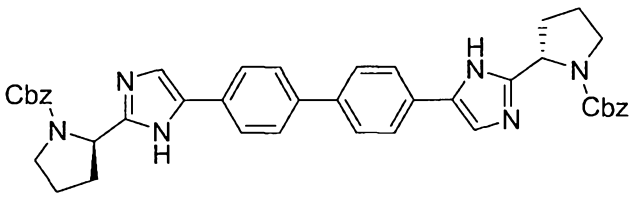
100%B de controle 48,5-50,0 min

Exemplo M28-2

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2R)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila

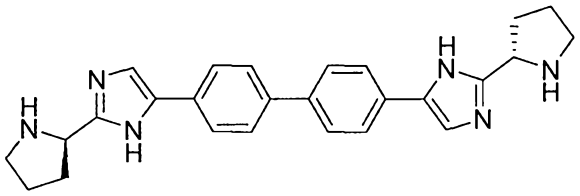


Exemplo M28-2, Etapa a



Carbamato M28-2a foi preparado de éster de boronato M28b e brometo 28b de acordo com o procedimento descrito para o intermediário 1d. 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,25/12,01/11,93 (três br s, 2H), 7,86-6,98 (m, 20H), 5,13-4,88 (m, 6H), 3,63 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,35-1,84 (M, 8H). LC: TR = 1,46 min (Cond. 1); LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{41}N_6O_4$: 693,32; encontrado 693,34.

Exemplo M28-2, Etapa b

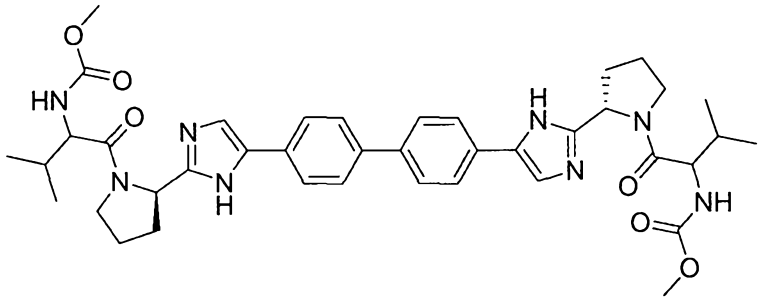


Pirrolidina M28-2b foi preparado de carbamato M28-2a de acordo com o procedimento descrito para o intermediário 28d. 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 11,84 (br s, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,3, 4H), 7,66 (d, *J* = 8,3, 4H), 7,46 (br s, 2H), 4,87 (m, 0,05H), 4,16 (app t, *J* = 7,2, 1,95H), 3,00-2,94 (m, 2H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,82-1,66 (m, 4H). [Observe: na região entre ~3,1-2,6 ppm existe um sinal de linha de base amplo que é acreditado ser aquele do NH de pirrolidina]. LC: TR = 0,96 min (Cond. 1); LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{26}H_{29}N_6$: 425,25; encontrado 425,28.

Exemplo M28-2

Exemplo M28-2 foi preparado como sal de TFA de intermediário M28-2b e *Cap*-51 de acordo com o procedimento descrito para o exemplo 1. LC: TR = 1,96 minuto (Cond. 2); 98% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{51}N_8O_6$ 739,39; encontrado 739,47.

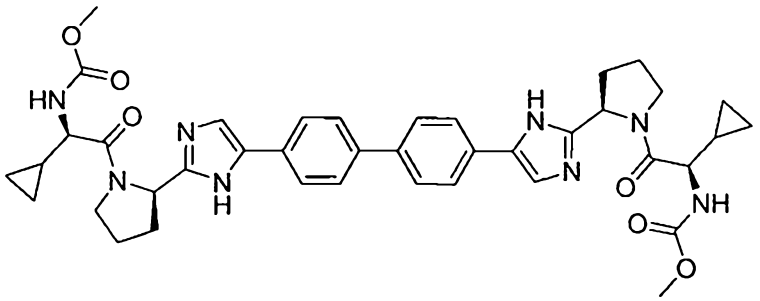
Exemplo M28-3



O sal de TFA de Exemplo M28-3 foi preparado como uma mistura de quatro estereoisômeros de intermediário M28-2b e versão racêmica de *Cap*-51 de acordo com o procedimento descrito para o exemplo 1. Três picos com um tempo de retenção de 21,28 min, 22,19 min, e 23,01 min, e exibição do peso molecular correto, foram observados quando a amostra foi analisada sob a condição de LC/MS descrita para o exemplo M28-1.

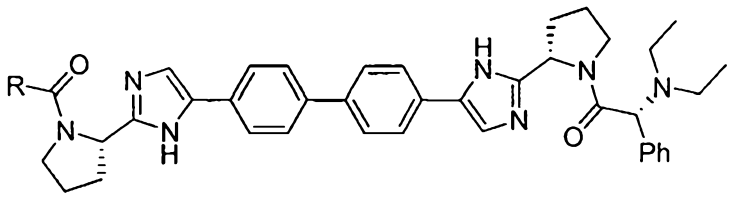
Exemplo M29

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2R)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila

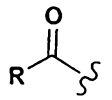
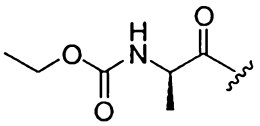


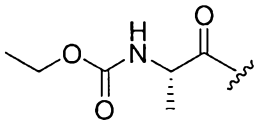
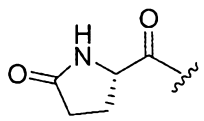
Exemplo M29 foi preparado como sal de TFA de intermediário M28d e *Cap*-54a de acordo com o procedimento descrito para o exemplo 1. LC: TR = 1,21 min (Cond. 1); >98% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{47}N_8O_6$: 735,36; encontrado 735,42; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{47}N_8O_6$: 735,3619; encontrado 735,3598.

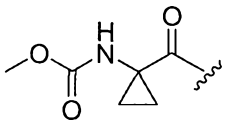
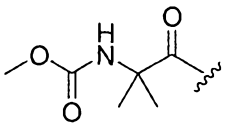
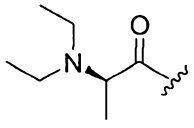
Exemplo M30-M62

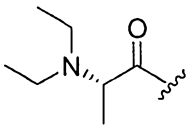
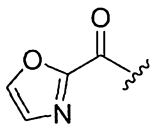


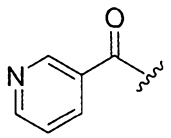
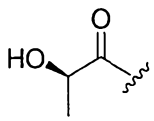
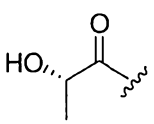
Exemplos M30-M62 foram preparados como sais de TFA de CJ-24 e os respectivos caps utilizando o mesmo método descrito para o exemplo 28.

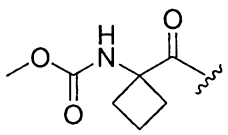
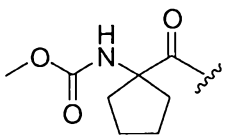
Exemplo	*Nome do Composto*	 *(Fonte)*	*TR (Cond. de LC); % de índice de homogeneidade; Dados de MS*
M30	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-	 (*Cap*-59a)	1,13 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{53}N_8O_4$:

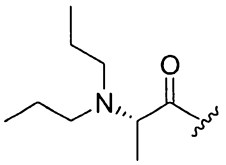
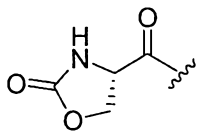
	1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de etila		757,42; encontrado 757,50; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{53}N_8O_4$: 757,4190; encontrado 757,4181
M31	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de etila	 (*Cap*-59b)	1,07 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{53}N_8O_4$: 757,42; encontrado 757,55; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{53}N_8O_4$: 757,4190; encontrado 757,4225
M32	(5S)-5-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-pirrolidinona		1,02 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{49}N_8O_3$: 725,39; encontrado 725,48; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{49}N_8O_3$:

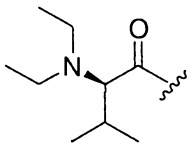
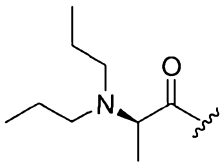
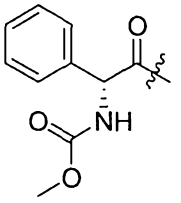
			725,3928; encontrado 725,3926
M33	(1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)ciclopropil)carbamato de metila	 (*Cap*-60)	1,12 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{51}N_8O_4$: 755,40; encontrado 755,61; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{51}N_8O_4$: 755,4033; encontrado 755,4066
M34	(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1,1-dimetil-2-oxoetil)carbamato de metila	 (*Cap*-61)	1,16 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{53}N_8O_4$: 757,42; encontrado 757,63; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{53}N_8O_4$: 757,4190; encontrado 757,4164
M35	(2R)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-	 (*Cap*-69a)	1,06 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$

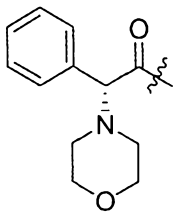
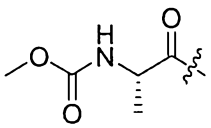
	4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-1-oxo-2-propanamina		$C_{45}H_{57}N_8O_2$: 741,46; encontrado 741,64; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{57}N_8O_2$: 741,4604; encontrado 741,4597
M36	(2S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-1-oxo-2-propanamina	 (*Cap*-69b)	1,04 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{57}N_8O_2$: 741,46; encontrado 741,63; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{57}N_8O_2$: 741,4604; encontrado 741,4581
M37	(1R)-N,N-dietil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-oxazol-2-ilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanamina		1,11 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{45}N_8O_3$: 709,36; encontrado 709,51; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$

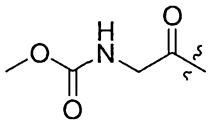
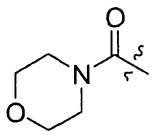
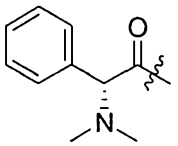
			$C_{42}H_{45}N_8O_2$: 709,3615; encontrado 709,3615
M38	(1R)-N,N-dietil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-piridinilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina		1,09 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{47}N_8O_2$: 719,38; encontrado 719,51; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{47}N_8O_2$: 719,3822; encontrado 719,3829
M39	(2R)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-oxo-2-propanol		1,09 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{48}N_7O_3$: 686,38; encontrado 686,58; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{48}N_7O_3$: 686,3819; encontrado 686,3843
M40	(2S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-		1,09 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para

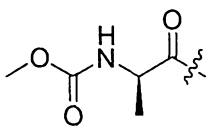
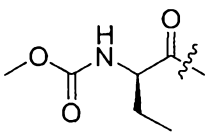
	pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-oxo-2-propanol		$[M+H]^+$ $C_{41}H_{48}N_7O_3$: 686,38; encontrado 686,57; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{48}N_7O_3$: 686,3819; encontrado 686,3832
M41	(1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)ciclobutil)carbamato de metila	 (*Cap*-64)	1,19 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{53}N_8O_4$: 769,42; encontrado 769,66; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{53}N_8O_4$: 769,419; encontrado 769,4155
M42	(1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)ciclopentil)carbamato de metila	 (*Cap*-63)	1,25 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{55}N_8O_4$: 783,43; encontrado 783,69; HRMS: Anal. Calcd. para

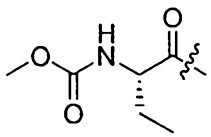
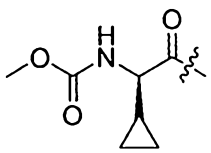
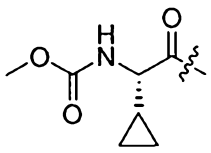
			$[M+H]^+$ $C_{46}H_{55}N_8O_4$: 783,4346; encontrado 783,4357
M43	N-((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)-N-propil-1-propanamina	 (*Cap*-70b)	1,10 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{47}H_{61}N_8O_2$: 769,49; encontrado 769,69; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{47}H_{61}N_8O_2$: 769,4917; encontrado 769,4925
M44	(4S)-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1,3-oxazolidin-2-ona	 (*Cap*-81)	1,08 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{47}N_8O_4$: 727,37; encontrado 727,56; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{47}N_8O_4$: 727,3720; encontrado 727,3740

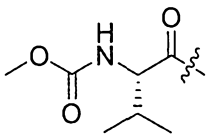
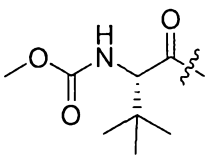
M45	(2R)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-3-metil-1-oxo-2-butanamina	 (*Cap*-72)	1,08 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{47}H_{61}N_8O_2$: 769,49; encontrado 769,73; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{47}H_{61}N_8O_2$: 769,4917; encontrado 769,4898
M46	N-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)-N-propil-1-propanamina	 (*Cap*-70a)	1,12 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{47}H_{61}N_8O_2$: 769,49; encontrado 769,45; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{47}H_{61}N_8O_2$: 769,4917; encontrado 769,4915
M47	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-	 (*Cap*-4)	1,85 min (Cond. 2); 97%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{48}H_{53}N_8O_4$: 805,42; encon-

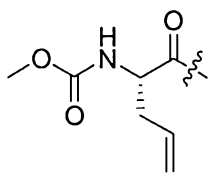
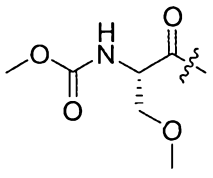
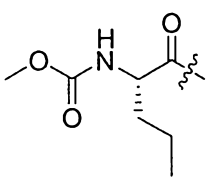
	feniletil)carbamato de metila		trado 805,4; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$: $C_{48}H_{53}N_8O_4$ 805,4190; encontrado 805,4196.
M48	(1R)-N,N-dietil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(4-morfolinil)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanamina	 (*Cap*-6)	1,69 min (Cond. 2); 98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{50}H_{57}N_8O_3$: 817,45; encontrado 817,48; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{50}H_{57}N_8O_3$: 817,4554; encontrado 817,4589.
M49	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	 (*Cap*-52)	1,67 min (Cond. 2); 92%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{51}N_8O_4$: 743,40; encontrado 743,42; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{51}N_8O_4$: 743,4033; encon-

			trado 743,4053.
M50	(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila		1,63 min (Cond. 2); 99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{49}N_8O_4$: 729,39; encontrado 729,39; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{49}N_8O_4$: 729,3877; encontrado 729,3888.
M51	(1R)-N,N-dietil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-morfolinilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanamina		1,67 min (Cond. 2); 99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{51}N_8O_3$: 727,41; encontrado 727,40; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{51}N_8O_3$: 727,4084; encontrado 727,4117.
M52	(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-	 (*Cap*-1)	1,65 min (Cond. 2); 92%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{48}H_{55}N_8O_2$:

	pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina		775,44; encontrado 775,48; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{48}H_{55}N_8O_2$: 775,4448; encontrado 775,4433.
M53	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	 (*Cap*-85)	1,68 min (Cond. 2); 98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{51}N_8O_4$: 743,40; encontrado 743,42; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{51}N_8O_4$: 743,4033; encontrado 743,4055.
M54	((1R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila	 (*Cap*-53a)	1,78 min; (Cond. 2); >99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{53}N_8O_4$: 757,42; encontrado 757,42; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{53}N_8O_4$:

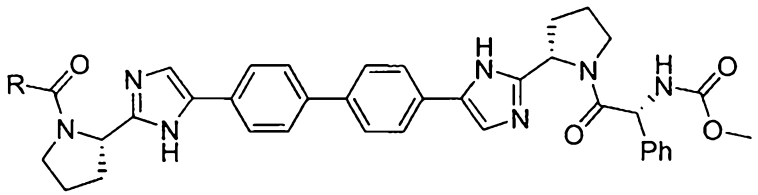
			757,4190; encontrado 757,4216.
M55	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila	 (*Cap*-53b)	1,74 min (Cond. 2); >99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{53}N_8O_4$: 757,42; encontrado 757,41; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{53}N_8O_4$: 757,4190; encontrado 757,4212 .
M56	((1R)-1-ciclopropil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila	 (*Cap*-54a)	1,74 min (Cond. 2); >99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{53}N_8O_4$: 769,42; encontrado 769,52; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{53}N_8O_4$: 769,4190; encontrado 769,4188 .
M57	((1S)-1-ciclopropil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-	 (*Cap*-54b)	1,72 min (Cond. 2); >99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$

	4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila		$C_{45}H_{53}N_8O_4$: 769,42; encontrado 769,53; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{53}N_8O_4$: 769,4190; encontrado 769,4218.
M58	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 (*Cap*-51)	1,76 min (Cond. 2); >99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{55}N_8O_4$: 771,43; encontrado 771,54; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{53}N_8O_4$: 771,4346; encontrado 771,4379.
M59	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2,2-dimetilpropil)carbamato de metila		1,92 min (Cond. 2); 99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{57}N_8O_6$: 785,45; encontrado 785,63; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$

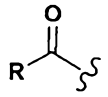
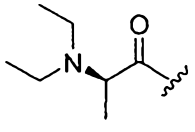
			$C_{42}H_{57}N_8O_4$: 785,4503; encontrado 785,4515.
M60	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-3-buten-1-il)carbamato de metila	 (*Cap*-55)	1,81 min (Cond. 2); 99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{53}N_8O_4$: 769,42; encontrado 769,55; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{53}N_8O_4$: 769,4190; encontrado 769,4157.
M61	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-(metoximetil)-2-oxoetil)carbamato de metila	 (*Cap*-56)	1,73 min (Cond. 2); 99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{53}N_8O_5$: 773,41; encontrado 773,55; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{53}N_8O_5$: 773,4139; encontrado 773,4107.
M62	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-		1,73 min (Cond. 2); 99%; LC/MS: Anal. Calcd. para

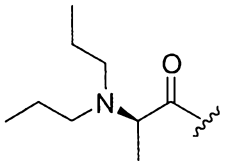
	1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)butil)carbamato de metila	(*Cap*-57)	$[M+H]^+$ $C_{45}H_{55}N_8O_4$: 771,43; encontrado 771,56 $(M+H)^+$; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{55}N_8O_4$: 771,4346; encontrado 771,4315.

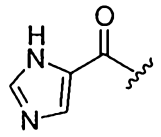
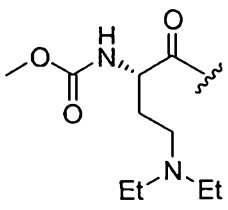
Exemplos M63-M66

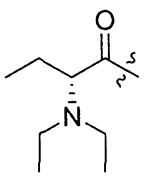


Exemplos M63-M66x foram preparados de 28f e os respectivos ácidos utilizando o método descrito para o exemplo 28. Produtos foram preparados como sais de TFA a menos que observado de outra maneira.

Exemplo	*Nome do Composto*	 *(Fonte)*	*TR (Cond. de LC); % de índice de homogeneidade; Dados de MS*
M63	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-	 (*Cap*-69a)	1,17 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: A-

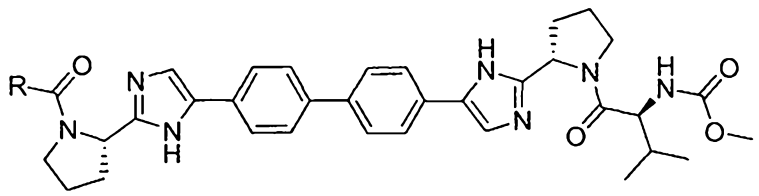
	1-feniletil)carbamato de metila		nal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{51}N_8O_4$: 743,40; encontrado 743,41; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{51}N_8O_4$: 743,4033; encontrado 743,4017
M64	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dipropil-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 (*Cap*-70a)	1,22 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{55}N_8O_4$: 771,43; encontrado 771,39; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{55}N_8O_4$: 771,4346; encontrado 771,4361

M65	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-imidazol-5-ilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,15 min (Cond. 1); >90%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{40}N_9O_4$: 710,32; encontrado 710,31; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{40}N_9O_4$: 710,3203; encontrado 710,3180
M66a & M66b	M66a: ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(dietilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila	 (*Cap*-76)	Duas frações enriquecidas com um de dois compostos exibindo dados espectrais muito similares foram isoladas. M66a: 1,19 min (Cond. 1); 97%;

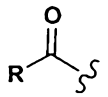
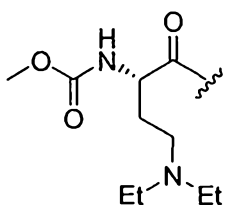
			LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{56}N_9O_6$: 830,44; encontrado 830,39 M66b: 1,21 min (Cond. 1); >97%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{56}N_9O_6$: 830,44; encontrado 830,39; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{56}N_9O_6$: 830,4354; encontrado 830,4316
M66x (AcOH)	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila		1,80 minuto (Cond. 2); (98%); LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{53}N_8O_4$

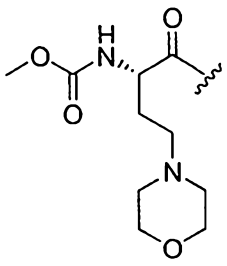
			757,42; encontrado 757,48; HRMS: Anal. calcd para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{53}N_8O_4$: 757,4190; encontrado 757,4156

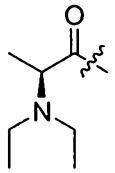
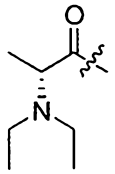
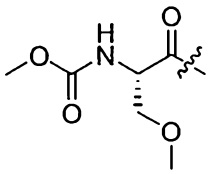
Exemplo M67-M91

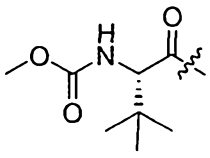
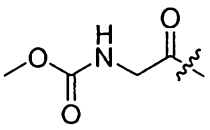
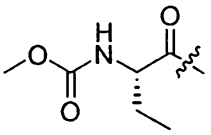


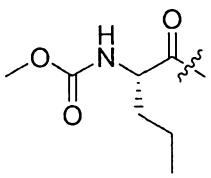
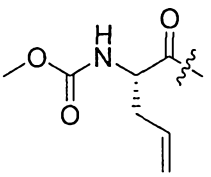
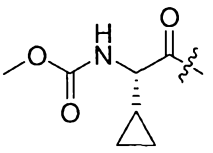
Exemplos M67-M91y foram preparados de 28d e os respectivos ácidos utilizando o método descrito para o exemplo 28. Produtos finais foram preparados como sais de TFA, a menos que observado de outra maneira.

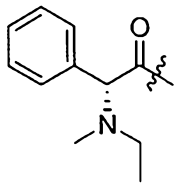
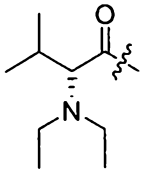
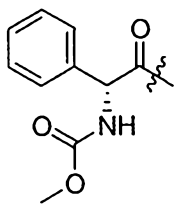
Exemplo	*Nome do Composto*	 *(Fonte)*	*TR (Cond. de LC); % de índice de homogeneidade; Dados de MS*
M67a & M67b	M67a: ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(dietilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-	 (*Cap*-76)	Duas frações enriquecidas com um de dois compostos exibindo dados espectrais muito similares foram isoladas.

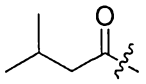
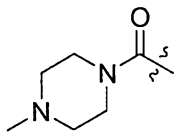
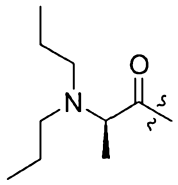
	imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila		M67a: 1,16 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{58}N_9O_6$: 796,45; encontrado 796,40 M67b: 1,17 min (Cond. 1); >96%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{58}N_9O_6$: 796,45; encontrado 796,40; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{58}N_9O_6$: 796,4510; encontrado 796,4537
M68 (.AcOH)	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-3-(4-morfolinil)propil)carbamato de metila	 (*Cap*-79)	1,10 min (Cond. 1); >96%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{56}N_9O_7$: 810,43; encontrado 810,44; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{56}N_9O_7$: 810,4303; encontrado 810,4333

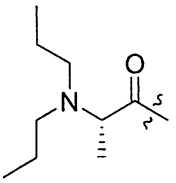
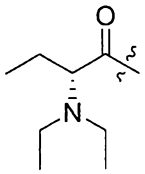
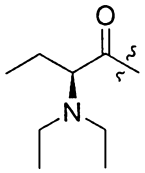
M69	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 (*Cap*-69b)	1,72 min (Cond. 2); 98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{53}N_8O_4$: 709,42; encontrado 709,56; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{53}N_8O_4$: 709,4190; encontrado 709,4219.
M70	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 (*Cap*-69a)	1,75 min (Cond. 2); 99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{53}N_8O_4$: 709,42; encontrado 709,55; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{53}N_8O_4$: 709,4190; encontrado 709,4184.
M71	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-(metoximetil)-2-oxoetil)carbamato de metila	 (*Cap*-56)	1,81 min (Cond. 2); 97%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{49}N_8O_7$: 741,37; encontrado 741,48; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{49}N_8O_7$: 741,3724; encontrado 741,3738.

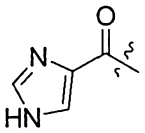
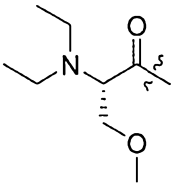
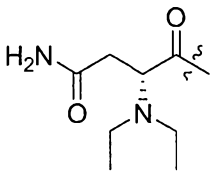
M72	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbo-nil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila		2,07 min (Cond. 2); 97%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{53}N_8O_6$: 753,41; encontrado 753,53; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{53}N_8O_6$: 753,4088; encontrado 753,4111.
M73	(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbo-nil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila		1,80 min (Cond. 2); 97%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{37}H_{45}N_8O_6$: 697,35; encontrado 697,32; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{37}H_{45}N_8O_6$: 697,3462; encontrado 697,3443.
M74	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbo-nil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 (*Cap*-53b)	1,90 min (Cond. 2); 98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{49}N_8O_6$: 725,37; encontrado 725,36; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{49}N_8O_6$: 725,3775; encontrado 725,3742.

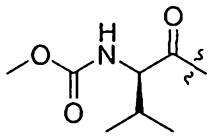
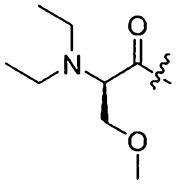
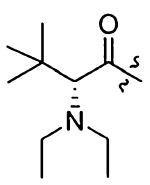
M75	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbo-nil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidi-nil)carbonil)butil)carbamato de metila	 (*Cap*-57)	1,96 min (Cond. 2); 98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{51}N_8O_6$: 739,39; encontrado 739,37; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{51}N_8O_6$: 739,3932; encontrado 739,3953.
M76	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbo-nil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-3-buten-1-il)carbamato de metila	 (*Cap*-55)	1,91 min (Cond. 2); 98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{49}N_8O_6$: 737,38; encontrado 737,38; HRMS: Anal. Calcd. $C_{40}H_{49}N_8O_6$: 737,3775; encontrado 737,3744.
M77	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-ciclopropil-2-((metoxicarbo-nil)amino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato	 (*Cap*-54b)	1,90 min (Cond. 2); 98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{49}N_8O_6$ 737,38; encontrado 737,34; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{49}N_8O_6$ 737,3775; encontrado 737,3764.

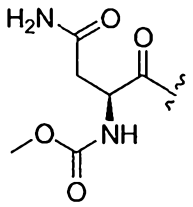
	de metila		
M78	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(etil(metil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 (*Cap*-3)	1,82 min (Cond. 2); 98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{53}N_8O_4$ 757,42; encontrado 757,42; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{53}N_8O_4$ 757,4190; encontrado 757,4188.
M79	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-D-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 (*Cap*-72)	1,78 min (Cond. 2); 94%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{57}N_8O_4$ 737,45; encontrado 737,45; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{57}N_8O_4$ 737,4503; encontrado 737,4488.
M80	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 (*Cap*-4)	2,05 min (Cond. 2); 99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{49}N_8O_6$ 773,37; encontrado 773,40; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{49}N_8O_6$ 773,375; encontrado: 773,3759.

M81	((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila		2,05 min (Cond. 2); 99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{48}N_7O_4$ 666,38; encontrado 666,37; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{48}N_7O_4$ 666,3768; encontrado 666,3785.
M82	((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-metil-1-piperazinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila		1,75 min (Cond. 2); 98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{50}N_9O_4$ 708,40; encontrado 708,38; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{50}N_9O_4$ 708,3986; encontrado 708,3974.
M83	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dipropil-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 (*Cap*-70a)	1,81 min (Cond. 2); 98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{57}N_8O_4$ 737,45; encontrado 737,47; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{57}N_8O_4$ 737,4503; encontrado 737,4480.

M84	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dipropil-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 (*Cap*-70b)	1,78 min (Cond. 2); 99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{57}N_8O_4$ 737,45; encontrado 737,47; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{57}N_8O_4$ 737,4503; encontrado 737,4491 .
M85	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 (*Cap*-71a)	1,76 min (Cond. 2); 98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{55}N_8O_4$ 723,43; encontrado 723,47; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{55}N_8O_4$ 723,4346; encontrado 723,4335 .
M86	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(dietilamino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 (*Cap*-71b)	1,73 min (Cond. 2); 98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{55}N_8O_4$ 723,43; encontrado 723,47; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{55}N_8O_4$ 723,4346; encontrado 723,4343.

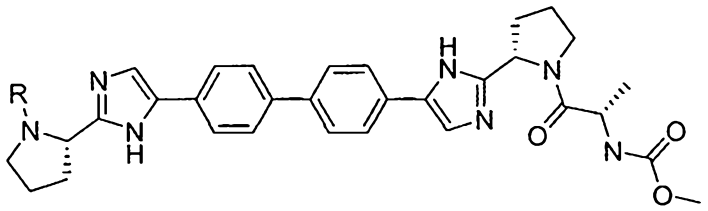
M87	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-imidazol-4-ilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila		1,67 min (Cond. 2); 99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{37}H_{42}N_9O_4$ 676,34; encontrado 676,45; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{37}H_{42}N_9O_4$ 676,3360; encontrado 676,3344.
M88	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-O-metil-L-seril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 (*Cap*-73)	1,67 min (Cond. 2); 97%; LCMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{55}N_8O_5$ 739,43; encontrado 739,54; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{55}N_8O_5$ 739,4295; encontrado 739,4327.
M89	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N^2,N^2-dietil-D-asparaginil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 (*Cap*-74)	1,76 min (Cond. 2); 97%; LCMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{54}N_9O_5$ 752,42; encontrado 752,43; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{54}N_9O_5$ 752,4248; encontrado 752,4263.

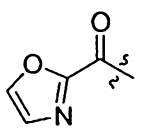
M90	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2R)-1-((2R)-2-((metoxicarbo-nil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 (*Cap*-84)	2,00 min (Cond. 2); 98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{51}N_8O_6$ 739,39; encontrado 739,46; HRMS: Anal. calcd para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{51}N_8O_6$ 739,3932; encontrado 739,3901.
M91	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-O-metil-D-seril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 (*Cap*-75)	1,73 min (Cond. 2); 99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{55}N_8O_5$ 739,43; encontrado 739,39; HRMS: Anal. calcd para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{55}N_8O_5$ 739,4295; encontrado 739,4277.
M91x	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-3-metil-D-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila		1,78 minuto (Cond. 2); (97%); LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{59}N_8O_4$ 751,47; encontrado 751,50; HRMS: Anal. calcd para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{59}N_8O_4$: 751,4659; encontrado: 751,4648.

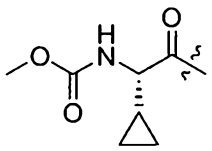
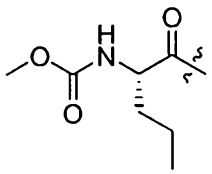
M91y	((1S)-3-amino-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-3-oxopropil)carbamato de metila (nome não preferido)	 (*Cap*-58)	1,92 min (Cond. 2); (>97%); LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{48}N_9O_7$ 754,37; encontrado 754,42; HRMS: Anal. calcd para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{48}N_9O_7$: 754,3677; encontrado: 754,3676.

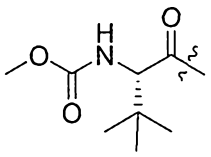
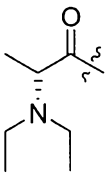
Exemplos M92-M103

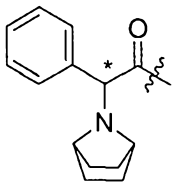
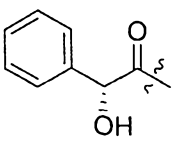
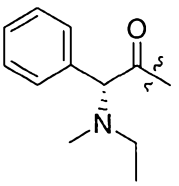
Exemplos M92-M103 foram preparados de 28d e os respectivos ácidos utilizando o método descrito para o exemplo 28. Produtos finais foram preparados como sais de TFA, a menos que observado de outra maneira.

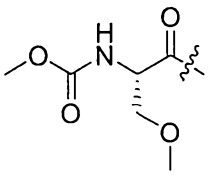
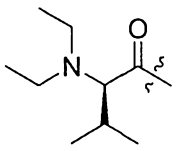


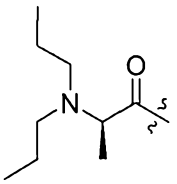
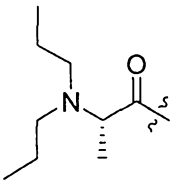
Exemplo	*Nome do Composto*	*R (Fonte)*	*Dados Analíticos*
M92	((1S)-1-metil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-oxazol-2-ilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de me-		1,70 min (Cond. 2); 95%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{35}H_{37}N_8O_5$ 649,29; encontrado 649,41;

	tila		HRMS: Anal. calcd para $[M+H]^+$ $C_{35}H_{37}N_8O_5$ 649,2887; encontrado 649,2867
M93	((1S)-1-ciclopropil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila	 (*Cap*-54b)	1,76 min (Cond. 2); 98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{45}N_8O_6$ 709,35; encontrado 709,50; HRMS: Anal. calcd para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{45}N_8O_6$ 709,3462; encontrado 709,3478
M94	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidi-	 (*Cap*-57)	1,84 min (Cond. 2); 99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{47}N_8O_6$ 711,36; encontrado 711,54; HRMS: Anal.

			711,3619; encontrado 711,3590.
M95	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2,2-dimetilpropil)carbamato de metila		1,91 min (Cond. 2); 99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{49}N_8O_6$ 725,37; encontrado 725,54; HRMS: Anal. calcd para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{49}N_8O_6$ 725,3775; encontrado 725,3809.
M96	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	 (*Cap*-69a)	1,61 min (Cond. 2); 99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{49}N_8O_4$ 681,39; encontrado 681,54; HRMS: Anal. calcd para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{49}N_8O_4$ 681,3877; encontrado 681,3867.

M97	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(7-azabiciclo[2,2,1]hept-7-il(fenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	 (*Cap*-77b)	1,72 min (Cond. 2); 98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{51}N_8O_4$ 767,40; encontrado 767,59; HRMS: Anal. calcd para $[M+H]^+$ $C_{45}H_{51}N_8O_4$ 767,4033; encontrado 767,4067.
M98	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-hidróxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila		1,80 min (Cond. 2); 99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{42}N_7O_5$ 688,32; encontrado 688,48; HRMS: Anal. calcd para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{42}N_7O_5$ 688,3247; encontrado 688,3263.
M99	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(etil(metil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-		1,70 min (Cond. 2); 99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$

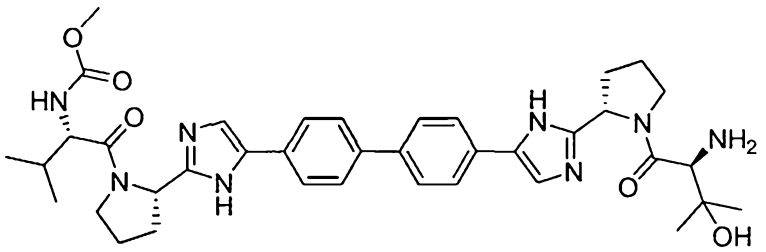
	1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	(*Cap*-3)	$C_{42}H_{49}N_8O_4$ 729,39; encontrado 729,56; HRMS: Anal. calcd para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{49}N_8O_4$ 729,3877; encontrado 729,3887.
M100	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-(metoximetil)-2-oxoetil)carbamato de metila	 (*Cap*-56)	1,75 min (Cond. 2); 99%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{37}H_{45}N_8O_7$ 713,34; encontrado 713,34; HRMS: Anal. calcd para $[M+H]^+$ $C_{37}H_{45}N_8O_7$ 713,3411; encontrado 713,3386.
M101	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-D-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	 (*Cap*-72)	1,66 min (Cond. 2); 94%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{53}N_8O_4$ 709,42; encontrado: 709,42; HRMS: Anal.

			calcd para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{53}N_8O_4$ 709,4190; encontrado 709,4166.
M102	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dipropil-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	 (*Cap*-70a)	1,71 min (Cond. 2); 98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{53}N_8O_4$ 709,42; encontrado 709,48; HRMS: Anal. calcd para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{53}N_8O_4$ 709,4190; encontrado 709,4191.
M103	((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dipropil-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	 (*Cap*-70b)	1,66 min (Cond. 2); 98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{53}N_8O_4$ 709,42; encontrado 709,42; HRMS: Anal. calcd para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{53}N_8O_4$ 709,4190; en-

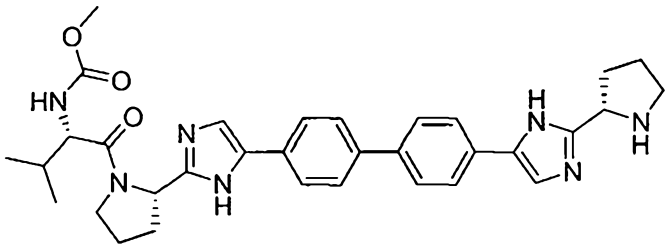
			contrado 709,4198.

Exemplo M104

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-hidróxi-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila



Exemplo M104, Etapa a



Pirrolidina M104a foi preparada do intermediário 28d e *Cap*-51 de acordo com o procedimento descrito para a síntese de pirrolidina 28f.

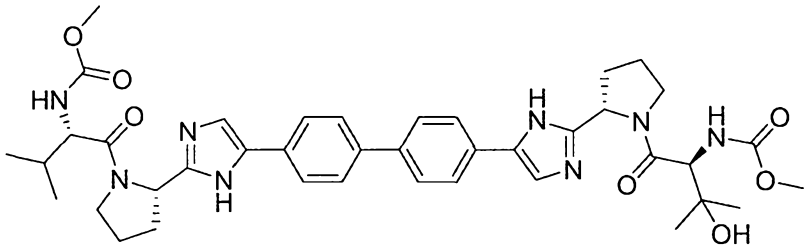
Exemplo M104

HATU (96,3 mg, 0,253 mmol) foi adicionado a uma solução de DMF (5,0 mL) de pirrolidina M104a (150 mg, 0,217 mmol), ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidróxi-3-metilbutanóico (65,8 mg, 0,282 mmol) e *i*-Pr_2EtN (180 uL, 1,03 mmol), e a mistura reacional foi agitada em condição ambiente durante 35 min. O componente volátil foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado com uma HPLC de fase reversa (MeOH/H_2O/TFA), e as frações foram concentradas em vácuo. O resíduo resultante foi tratado com TFA a 25%/CH_2Cl_2 (6,0 mL) e agitado durante 3,25 h. O componente volátil foi removido em vácuo e o resíduo foi de base livre (MCX; Lavagem de MeOH; 2,0 M de eluição de NH3/MeOH) para fornecer o Exemplo M104 como uma espuma esbranquiçada (107 mg). LC (Cond. 2): TR = 1,03 min;

>95% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{49}N_8O_5$ = 697,38; encontrado 697,28.

Exemplo M105

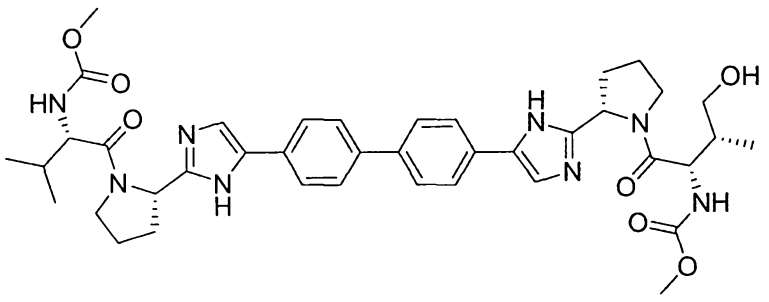
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-hidróxi-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila



Cloroformiato de metila (20 µL, 0,258 mmol) foi adicionado a uma solução de THF (2,0 mL) de Exemplo M104 (82,9 mg, 0,119 mmol) e *i*-Pr_2EtN (50 uL, 0,287 mmol) e agitado durante 65 min. A mistura foi em seguida tratada com 2,0 M de NH_3/MeOH (3 mL), agitada durante 2,75 h, e o componente volátil foi removido em vácuo. O resíduo resultante foi purificado com uma HPLC de fase reversa (MeOH/H_2O/TFA) para fornecer o sal de TFA do Exemplo M105 como uma espuma branca (64,1 mg). LC (Cond. 2): TR = 1,17 min; >98% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{51}N_8O_7$ = 755,39; encontrado 755,25.

Exemplo M106

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-4-hidróxi-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila

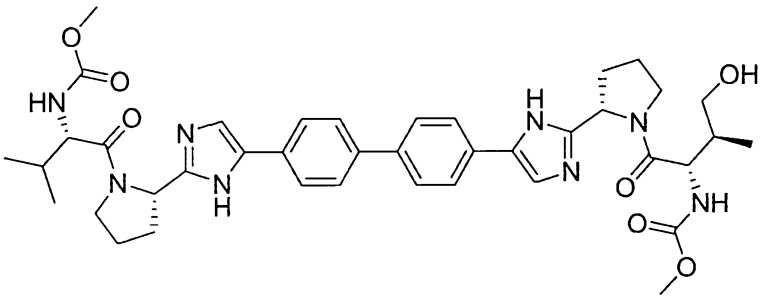


HATU (69 mg, 0,181 mmol) foi adicionado a uma (3,0 mL) solu-

ção de DMF de pirrolidina M104a (101 mg, 0,173 mmol), *Cap*-80b (55,9 mg, ~0,183 mmol) e *i*-Pr_2EtN (90 µL, 0,515 mmol), e a mistura reacional foi agitada em condição ambiente durante 70 min. O componente volátil foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado com uma HPLC de fase reversa (H_2O/MeOH/TFA) para buscar o sinal dominante. A fração coletada foi deixada descansar em condição ambiente durante algumas horas e em seguida o componente volátil foi removido em vácuo, em cujo tempo desililação total do produto acoplado foi obtida. O produto resultante foi submetido a uma purificação por HPLC de fase reversa (ACN/H_2O/NH_4OAc) para fornecer o Exemplo M106 como uma espuma esbranquiçada (32,2 mg). LC (Cond. 2): TR = 1,19 min; >95% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{51}N_8O_7$ = 755,39; encontrado 755,85.

Exemplo M107

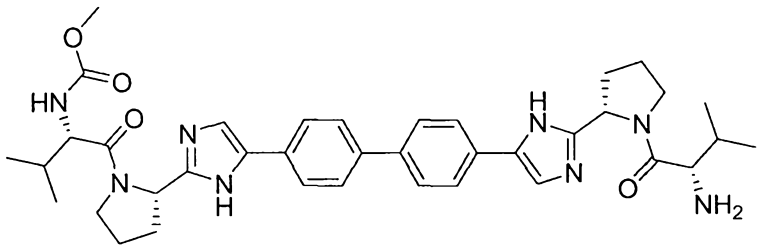
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3S)-4-hidróxi-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila



Exemplo M107 foi preparado de pirrolidina M104a e *Cap*-80a de acordo com o procedimento descrito para a síntese de Exemplo M106. LC (Cond. 2): TR = 1,20 min; ~95% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{51}N_8O_7$ = 755,39; encontrado 755,78.

Exemplo M108

((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-L-valil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila



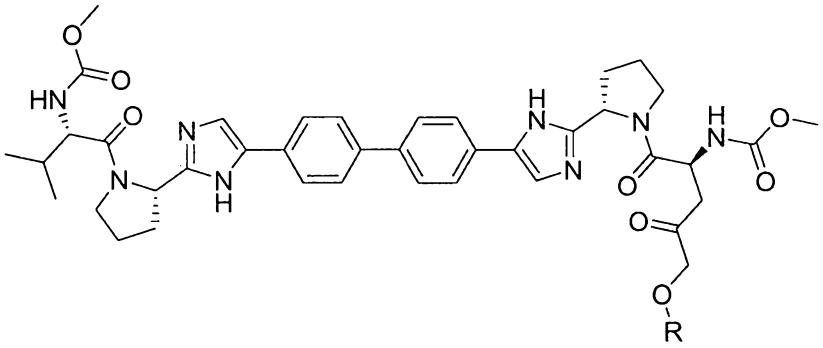
HATU (70,1 mg, 0,184 mmol) foi adicionado a uma solução de DMF (3,0 mL) de pirrolidina M104a (100,7 mg, 0,173 mmol), (L)-Boc-Valina (49,6 mg, 0,228 mmol) e *i*-Pr_2EtN (70 uL, 0,40 mmol), e a mistura reacional foi agitada em condição ambiente durante 65 min. O componente volátil foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado com uma Biotage (60-100% de EtOAc/hexanos) para fornecer 116,6 mg do produto acoplado.

O produto acima (112 mg) foi tratado com TFA a 25%/CH_2Cl_2 (2 mL) e a mistura reacional foi agitada durante 6 h. O componente volátil foi removido em vácuo e o material bruto foi purificado com uma combinação de resina MCX (Lavagem de MeOH; 2,0 M de eluição de NH3/MeOH) e HPLC de fase reversa (H_2O/MeOH/TFA) para fornecer o sal de TFA do Exemplo M108 como uma espuma branca (98,5 mg). LC (Cond. 2): TR = 1,14 min; >98% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{49}N_8O_4$ = 681,39; encontrado 681,36. HRMS Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{49}N_8O_4$: 681,3877; encontrado 681,3865.

Exemplo M109 (R = Bn) & M110 (R = Me)

M109: (3S)-3-((metoxicarbonil)amino)-4-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-4-oxobutanoato de benzila

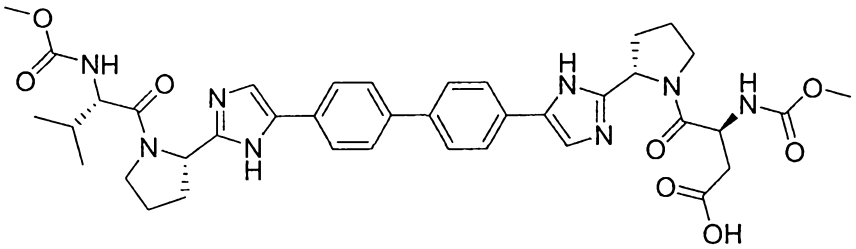
M110: (3S)-3-((metoxicarbonil)amino)-4-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-4-oxobutanoato de metila



HATU (109 mg, 0,287 mmol) foi adicionado a solução de DMF (1,5 ml) de pirrolidina M104a (151 mg, 0,260 mmol), *Cap*-68 (109 mg, 387 mmols), e *i*-Pr_2EtN (100 μl, 0,574 mmol), e a mistura reacional foi agitada em condição ambiente durante 3 h. O componente volátil foi removido em vácuo e o material bruto foi purificado com uma combinação de resina MCX (Lavagem de MeOH; 2,0 M de eluição de NH3/MeOH) e HPLC de fase reversa (H_2O/MeOH/TFA) para fornecer o sal de TFA do Exemplo M109 (88,0 mg) e Exemplo M110 (90,2 mg). Exemplo M109: LC (Cond. 2): TR = 2,16; 97% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{53}N_8O_8$: 845,40; encontrado 845,51. HRMS Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{46}H_{53}N_8O_8$: 845,3986; encontrado 845,3983. Exemplo M110: LC (Cond. 2): TR = 1,92; 97% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{49}N_8O_4$: 769,47; encontrado 769,46. HRMS Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{49}N_8O_4$: 769,3673; encontrado 769,3682.

Exemplo M111

Ácido (3S)-3-((metoxicarbonil)amino)-4-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-4-oxobutanóico

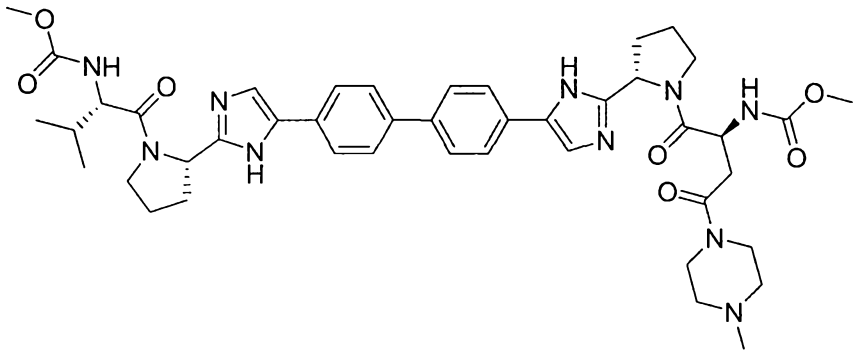


Uma mistura de Exemplo M109 (69,7 mg, 0,082 mmol) e Pd a 10%/C (10 mg) em metanol (5 ml) foi agitada em temperatura ambiente sob um balão de H_2 durante 1,5 h. A reação foi filtrada através de terra diatomá-

cea (Celite®) e concentrada em vácuo, e o material resultante foi purificado com uma HPLC de fase reversa (H_2O/MeOH/TFA) para fornecer o sal de TFA de Exemplo M111 como uma espuma esbranquiçada (54,0 mg). LC (Cond. 2): TR = 1,18; 99% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{47}N_8O_8$: 755,35; encontrado 755,32. HRMS Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{47}N_8O_8$: 755,3517; encontrado 755,3525.

Exemplo M112

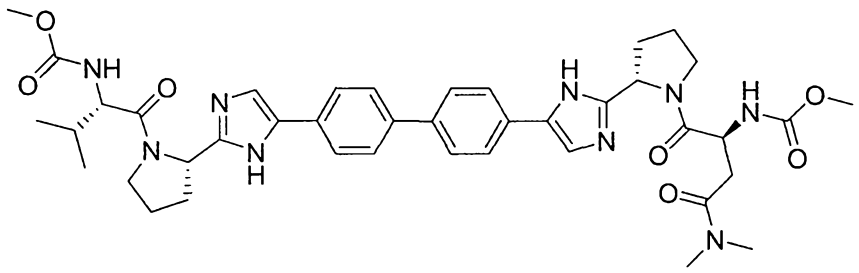
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-4-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxobutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila



HATU (30,6 mg, 0,080 mmol) foi adicionado a uma solução de DMF (1,5 ml) de Exemplo M111 (55,3 mg, 0,0733 mmol), *N*-metil piperazina (11,0 mg, 0,11 mmol) e *i*-Pr_2EtN (25 µl, 0,14 mmol), e a mistura reacional foi agitada em condição ambiente durante 1,5 h. Todos os componentes voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi purificado com uma combinação de resina MCX e uma HPLC de fase reversa (H_2O/MeOH/TFA) para fornecer o sal de TFA do Exemplo M112 como uma espuma esbranquiçada (51,4 mg). LC (Cond. 2): TR = 1,75; 91% de índice de homogeneidade; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{57}N_{10}O_7$: 837,44; encontrado 837,59. HRMS Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{57}N_{10}O_7$: 837,4412; encontrado 837,4453.

Exemplo M113

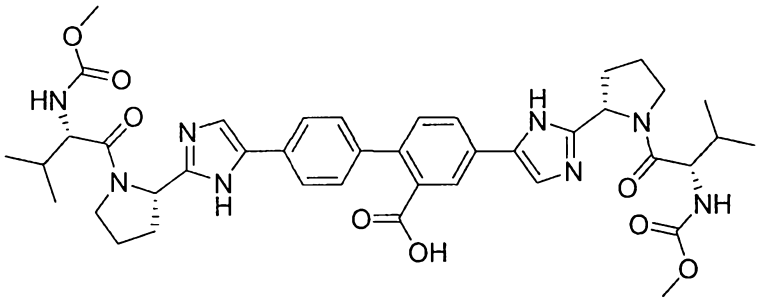
((1S)-3-(dimetilamino)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-3-oxopropil)carbamato de metila



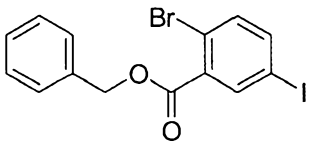
Exemplo M118 foi preparado de Exemplo M111 e $Me_2N.HCl$ de acordo com o procedimento descrito para o exemplo M112. LC (Cond. 2): TR = 1,89; 99% de índice de homogeneidade. LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{52}N_9O_7$: 782,40; encontrado 782,47. HRMS Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{52}N_9O_7$: 782,3990; encontrado 782,4008.

Exemplo M114

Ácido 4,4'-bis(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-bifenilcarboxílico



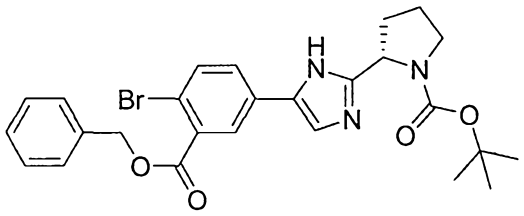
Exemplo M114, Etapa a



DMF (20 mL) foi adicionado à mistura de $KHCO_3$ (1,84 g, 18,4 mmols) e ácido 2-bromo-5-iodobenzóico (4,99 g, 15,3 mmols) e a mistura resultante foi agitada durante 15 min. Brometo de benzila (2,4 mL, 20,2 mmols) foi adicionado gota a gota durante 5 min e a agitação foi continuada em condição ambiente durante ~20 h. A maior parte do componente volátil foi removida em vácuo e o resíduo foi dividido entre CH_2Cl_2 (50 mL) e água (50 mL), e a camada orgânica foi lavada com água (50 mL), secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada. O material bruto resultante foi purificado com cromatografia instantânea (7% de EtOAc/hexanos) para fornecer éster

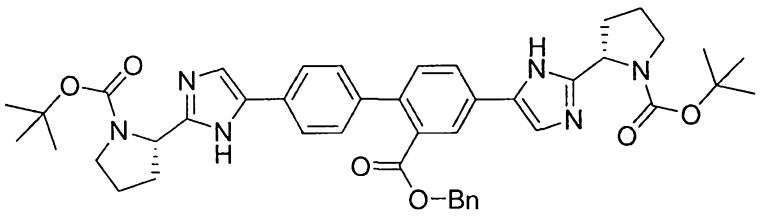
M114a como um óleo viscoso incolor (6,01 g). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 8,07 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,4, 2,1, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,43-7,34 (m, 3H), 5,34 (s, 2H). LC (Cond. 1): TR = 2,1 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+Na]^+$ $C_{14}H_{10}BrINaO_2$: 438,88; encontrado 438,83.

Exemplo M114, Etapa b-d



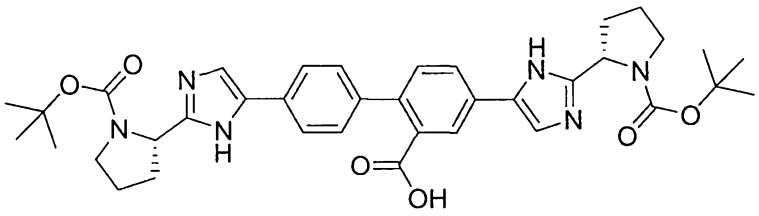
Éster M114a foi elaborado para éster M114d empregando-se um protocolo de três etapas empregado na síntese de brometo 121c de 1-bromo-4-iodo-2-metilbenzeno. M114d: 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,04/11,97 (br s, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,0, 0,92H), 7,99 (app br s, 0,08H), 7,81 (dd, *J* = 8,3, 2,0, 0,92H), 7,74-7,62 (m, 2,08H), 7,50 (app br d, *J* = 7,0, 2H), 7,44-7,35 (m, 3H), 5,38 (s, 2H), 4,79 (m, 1H), 3,52 (app br s, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,24-1,79 (m, 4H), 1,39/5,11 (dois s, 9H). LC (Cond. 1): TR = 1,66 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{26}H_{29}BrN_3O_4$: 526,13; encontrado 526,16.

Exemplo M114, Etapa e



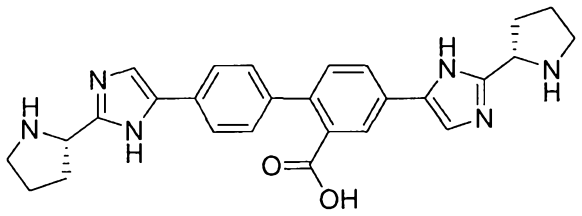
Éster M114e foi preparado de brometo M114d e boronato 1c de acordo com a preparação de dímero 1d. 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,18/12,00/11,91/11,83 (quatro br s, 2H), 8,11-7,03 (m, 14H), 5,10 (s, 2H), 4,85-4,78 (m, 2H), 3,55 (app br s, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,29-1,80 (m, 8H), 1,41/1,16 (dois s, 18H). LC (Cond. 1): TR = 1,54 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{44}H_{51}N_6O_6$: 759,39; encontrado 759,63.

Exemplo M114, Etapa f



Uma mistura de éster benzílico M114e (1,005 g, 1,325 mmol) e Pd a 10%/C (236 mg) em MeOH (20 mL) foi agitada sob um balão de H_2 durante 5 h. A mistura reacional foi em seguida tratada com uma mistura de 1:1 de MeOH e CH_2Cl_2, filtrada através de uma almofada de terra diatomácea (Celite®-521), e o filtrado foi tratado por *rotovap* para fornecer o ácido M114f (840 mg), contaminado com Ph_3PO que foi uma continuação da etapa de acoplamento Suzuki. 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,17/11,98/11,89/11,81 (quatro app br s, 2H), 8,04-7,31 (m, 9H), 4,85-4,78 (m, 2H), 3,55 (app br s, 2H), ~3,37 (m, 2H, sobreposto com sinal de água) 2,27-1,84 (m, 8H), 1,41/1,16 (dois s, 18H). LC (Cond. 1): TR = 1,37 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{37}H_{45}N_6O_6$: 669,34; encontrado 669,53.

Exemplo M114, Etapa g



4 N de HCl/dioxano (8,0 mL) e CH_2Cl_2 (2,0 mL) foram sequencialmente adicionados ao carbamato M114f (417 mg, 0,623 mmol), a mistura foi vigorosamente agitada 5,5 h, e em seguida o componente volátil foi removido em vácuo para fornecer o sal de HCl (.4x) de pirrolidina M114g (487 mg), contaminado com impureza de Ph_3PO. 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz) após permuta de D_2O: δ 8,23 (d, *J* = 1,7, 1H), 8,09-8,04 (m, 3H), 7,92 (d, *J* = 8,3, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,3, 2H), 5,00 (app br t, *J* = 8,3, 1H), 4,90 (app br t, *J* = 8,4, 1H), 3,6-3,3 (m, 4H), 2,5-1,99 (m, 8H). LC (Cond. 1): TR = 0,92 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{27}H_{29}N_6O_2$: 469,24; encontrado 469,31.

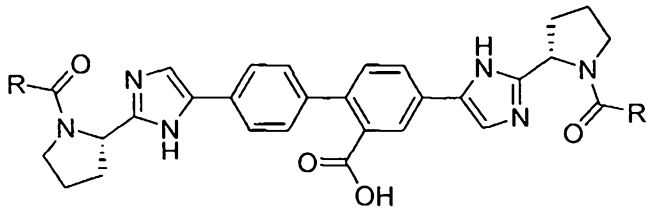
Exemplo M114

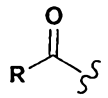
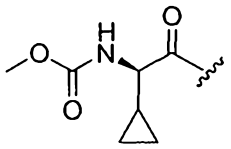
HATU (79,9 mg, 0,21 mmol) foi adicionado a uma solução de

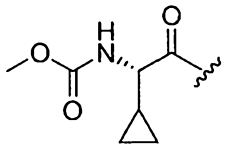
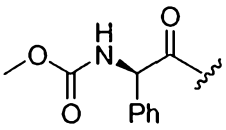
DMF (3,0 mL) de pirrolidina M114g.4HCl (80 mg, 0,13 mmol), *Cap*-51 (92,4 mg, 0,527 mmol) e *i*-Pr_2EtN (160 µL, 0,919 mmol), e a mistura reacional foi agitada em condição ambiente durante 2 h. O componente volátil foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado com uma combinação de MCX (Lavagem de MeOH; 2,0 M de eluição de NH3/MeOH) e uma HPLC de fase reversa ($CH_3CN/H_2O/ NH_4OAc$) para fornecer o sal de ácido acético de Exemplo M114. LC (Cond. 1): TR = 1,20 min; >98 índice de homogeneidade. LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{51}N_8O_8$: 783,38; encontrado 783,34. HRMS Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{51}N_8O_8$: 783,3830; encontrado 783,3793.

Exemplos M115-M116

Exemplos M115-M116 foram preparados utilizando o mesmo método como descrito para o exemplo M114 e por substituição dos ácidos apropriados por *Cap*-51. O produtos foram isolados como o ácido acético ou sal de TFA dependendo da natureza da fase móvel da etapa de purificação por HPLC.

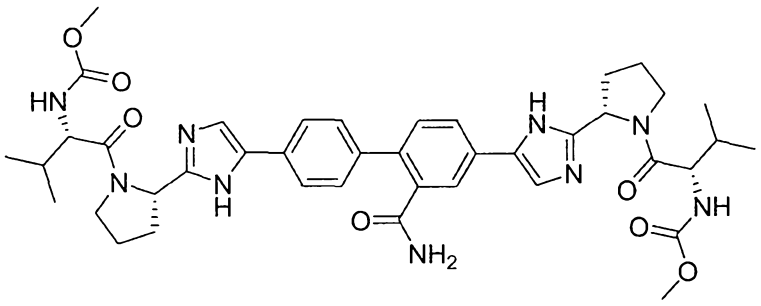


Exemplo	*Nome do Composto*	 *(Fonte)*	*TR (Cond. de LC); % de índice de homogeneidade; Dados de MS*
M115 (AcOH)	Ácido 4,4'-bis(2-((2S)-1-((2R)-2-ciclopropil-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-bifenilcarboxílico	 (*Cap*-54a)	1,17 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{47}N_8O_8$: 779,35; encontrado 779,33; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{47}N_8O_8$:

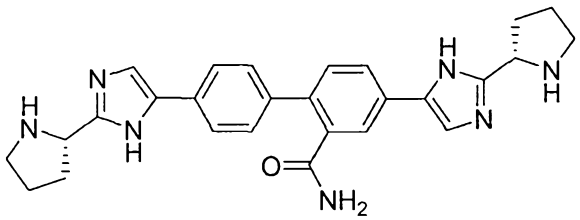
			779,3517; encontrado 779,3498
M116 (2.TFA)	Ácido 4,4'-bis(2-((2S)-1-((2S)-2-ciclopropil-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-bifenilcarboxílico	 (*Cap*-54b)	1,13 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{47}N_8O_8$: 779,35; encontrado 779,33; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{47}N_8O_8$: 779,3517; encontrado 779,3551
M117 (2.TFA)	Ácido 4,4'-bis(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-bifenilcarboxílico	 (*Cap*-4)	1,29 min (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{47}H_{47}N_8O_8$: 851,35; encontrado 851,33; HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{47}H_{47}N_8O_8$: 851,3517; encontrado 851,3480

Exemplo M118

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2'-carbamoil-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila



Exemplo M118, Etapa a



Et_3N (300 µL, 2,15 mmols) foi adicionado a uma mistura de ácido M114f (198,3 mg, 0,297 mmol), HOBt (94,2 mg, 0,697 mmol), EDCI (0,66 mmol), NH_4Cl (101 mg, 1,89 mmol) em DMF (8,0 mL) e agitada durante 17 h em condição ambiente. A mistura reacional foi filtrada através de filtro de 0,45 µm, o componente volátil foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre CH_2Cl_2 e água. A camada orgânica foi concentrada e o material bruto resultante foi purificado com uma HPLC de fase reversa (MeOH/H_2O/TFA).

O produto acima foi tratado com TFA a 25%/CH_2Cl_2 (4,0 mL) e a mistura reacional foi agitada durante 2,5 h em condição ambiente. O componente volátil foi removido em vácuo e o resíduo foi de base livre (MCX; Lavagem de MeOH; 2,0 M de eluição de NH3/MeOH) para fornecer a amida M118a (67,2 mg). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 11,83 (br s, 2H), 7,81-7,80 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,3, 2H), 7,65 (br s, 1H), 7,52 (br S, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,3, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,31 (br s, 1H), 4,16 (app t, *J* = 7,2, 2H), 3,00-2,94 (m, 2H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,83-1,66 (m, 4H). LC (Cond. 1): TR = 0,89 min; >95 índice de homogeneidade. LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{27}H_{30}N_7O$: 468,25; encontrado 468,24.

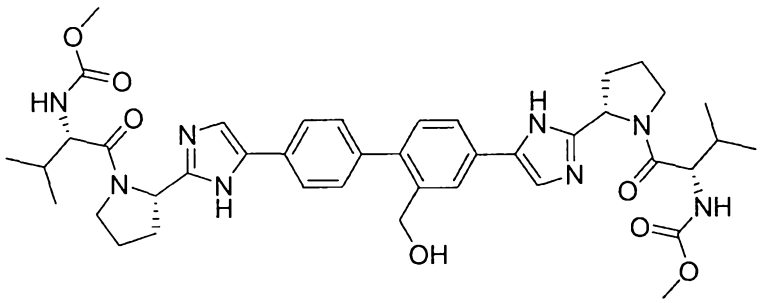
Exemplo M118

O sal de TFA de Exemplo M118 foi preparado do intermediário M118a e *Cap*-51 de acordo com o procedimento descrito para o exemplo 1.

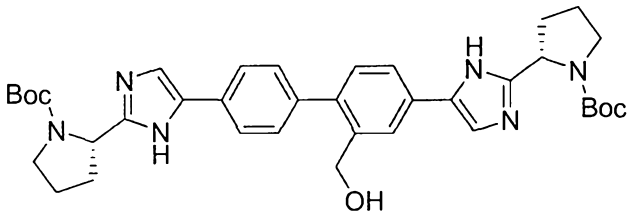
LC (Cond. 1): TR = 1,16 min; 97% de índice de homogeneidade. LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{52}N_9O_7$: 782,40; encontrado 782,40. HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{52}N_9O_7$: 782,3990; encontrado 782,3979.

Exemplo M119

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-(hidroximetil)-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila



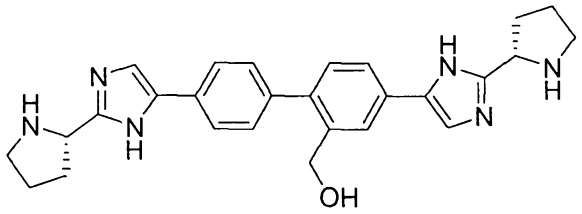
Exemplo M119, etapa a



DIBAL-H (8,0 mL de 1,0 M/CH_2Cl_2, 8,0 mmols) foi adicionado gota a gota a uma solução de CH_2Cl_2 resfriada por água gelada (20 mL) de éster benzílico M114e (1,216 g, 1,60 mmol), e a mistura reacional foi agitada durante 1 h e um adicional de DIBAL-H (0,5 mL de 1,0 M/CH_2Cl_2, 0,5 mmol) foi adicionado e a agitação foi continuada durante ~2,5 h. A reação foi saciada com solução de NH_4Cl saturada em excesso e a mistura foi diluída com água e extraída com CH_2Cl_2 (3x). A fase orgânica combinada foi secada ($MgSO_4$), filtrada, e concentrada em vácuo. O material bruto resultante foi purificado com uma Biotage (100 g de sílica-gel; 2-6% de MeOH/EtOAc) para fornecer o álcool M119a como uma espuma esbranquiçada (610 mg). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 12,23 (br s, 0,19 H), 12,17 (br s, 0,19H), 11,89 (br s, 0,81H), 11,82 (br s, 0,81H), 7,97 (s, 0,81H), 7,84 (s, 0,19H), 7,78 (d, *J* = 8,1, 1,62H), 7,69-7,20 (m, 6,38H), 5,21-5,15 (m, 1H),

4,86-4,78 (m, 2H), 4,49-4,45 (m, 2H), ~3,54 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 2,30-1,80 (m, 8H), 1,41/1,17 (dois s, 18H). LC (Cond. 1): TR = 1,36 min. LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{37}H_{47}N_6O_5$: 655,36; encontrado 655,34.

Exemplo M119, Etapa b



TFA a 25%/CH_2Cl_2 (3,0 mL) foi adicionado ao carbamato M119a (105 mg, 0,160 mmol) e a mistura foi agitada em condição ambiente durante 4,5 h. O componente volátil foi removido em vácuo e o resíduo foi de base livre (MCX; Lavagem de MeOH; 2,0 M de eluição de NH3/MeOH) para fornecer a pirrolidina M119b, contaminada com seu derivado de trifluoroacetilado de regioquímica desconhecida. A amostra foi dissolvida em MeOH (1,5 mL) e tratada com 1,0 M de NaOH/H_2O (300 µL, 0,3 mmol) e a mistura foi agitada durante 2,75 h. Ela foi em seguida diretamente submetida à purificação de MCX (Lavagem de MeOH; 2,0 M de eluição de NH3/MeOH) para fornecer M119b como uma película de sólido branco (63,8 mg). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 11,82 (br s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,0, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,46 (br s, 1H), 7,42 (br s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,0, 1H), 5,16 (app br s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,16 (app t, *J* = 7,1, 2H), 3,00-2,82 (dois m, 4H; existe um sinal de linha de base amplo nesta região do NH de pirrolidina que não foi incluído na integração), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,83-1,67 (m, 4H). LC (Cond. 1): TR = 0,78 min. LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{27}H_{31}N_6O$: 455,26; encontrado 455,27.

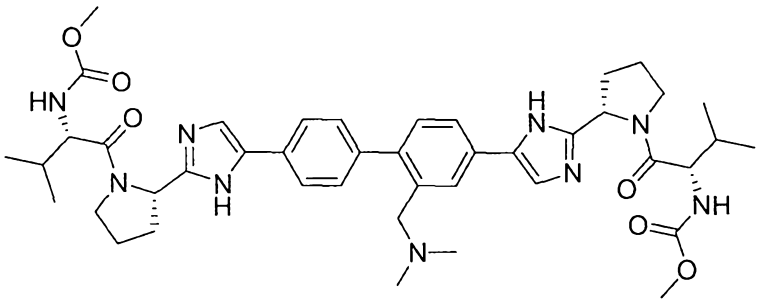
Exemplo M119

Exemplo M119 foi preparado de M119b e *Cap*-51 de acordo com o procedimento descrito para o exemplo 1, com a exceção de que uma H-PLC de fase reversa com sistema solvente ACN/H_2O/NH_4OAC foi empregada para a etapa de purificação. LC (Cond. 1): TR = 1,15 min; 98% de índice de homogeneidade. LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{53}N_8O_7$: 769,40;

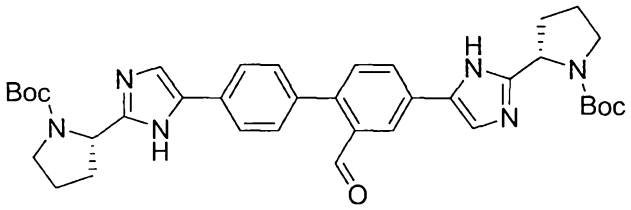
encontrado 769,40. HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{41}H_{53}N_8O_7$: 769,4037; encontrado 769,4023.

Exemplo M120

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-((dimetilamino)metil)-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila

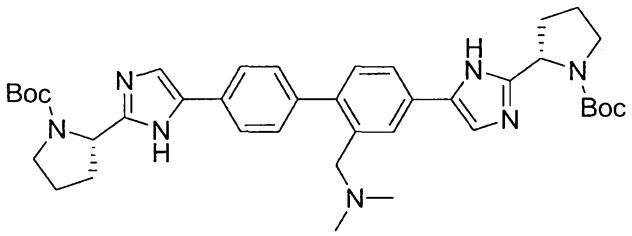


Exemplo M120, etapa a



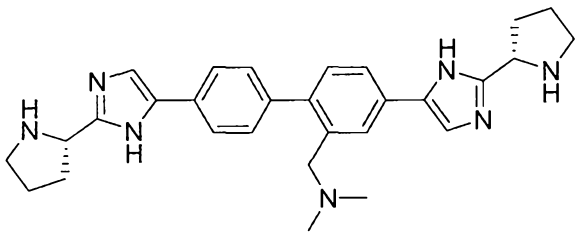
CH_2Cl_2 (6,0 mL) foi adicionado a uma mistura de álcool M119a (501 mg, 0,765 mmol), TPAP (29,1, 0,083 mmol) e *N*-óxido de 4-metilmorfolina (135,8 mg, 1,159 mmol), e a mistura heterogênea resultante foi vigorosamente agitada em condição ambiente durante 14,5 h. TPAP adicional (11,0 mg, 0,031 mmol) e N-óxido de 4-metilmorfolina (39 mg, 0,33 mmol) foram adicionados e a agitação foi continuada durante um adicional de 24 h. A mistura foi filtrada através de terra diatomácea (Celite®), o filtrado foi tratado por *rotovap* e o material bruto resultante foi purificado com uma Biotage (2% de MeOH/EtOAc) para fornecer o aldeído M120a como um óleo viscoso amarelo (195,6 mg). LC (Cond. 1): TR = 1,37 min. LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{37}H_{45}N_6O_5$: 653,35; encontrado 653,40.

Exemplo M120, Etapa b



$NaCNBH_3$ (33 mg, 0,50 mmol) foi adicionado em uma batelada a uma solução de MeOH (3,0 mL) do aldeído M120a (195,6 mg, 0,30 mmol) e Me_2NH (200 µL de solução a 40% em H_2O), e a mistura reacional foi agitada durante 4 h. O componente volátil foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado com a cromatografia instantânea (a amostra foi carregada como uma malha de sílica-gel; 3-15% de MeOH/CH_2Cl_2) para fornecer a amina M120b como uma espuma esbranquiçada (120 mg). LC (Cond. 1): TR = 1,32 min. LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{39}H_{52}N_7O_4$: 682,41; encontrado 682,42.

Exemplo M120, Etapa c



Carbamato M120b foi convertido em M120c empregando-se o protocolo descrito para a preparação de 1e de 1d. 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 11,82 (br s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,0, 2H), 7,65 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,45/7,43 (dois br s de sobreposição, 2H), 7,37 (d, *J* = 7,8, 2H), 7,21 (d, *J* = 7,8, 1H), 4,87 (m, 0,1H), 4,17 (m, 1,90H), ~3,3 (sinal de Me_2NCH_2 sobreposto com aquele de água), 3,01-2,94 (m, 2H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,10 (s, 6H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,81-1,67 (m, 4H). LC (Cond. 1): TR = 0,79 min. LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{29}H_{36}N_7$: 482,30; encontrado 482,35.

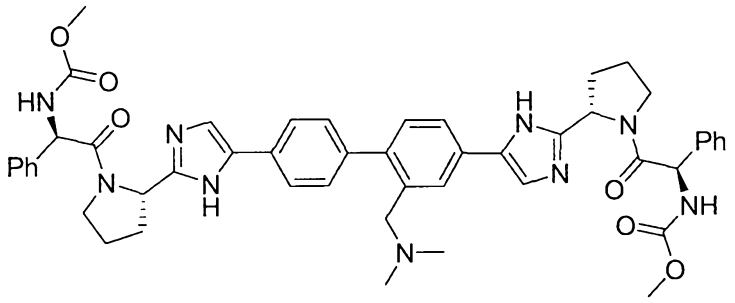
Exemplo M120

O sal de TFA de Exemplo M120 foi preparado de pirrolidina M120c e *Cap*-51 de acordo com o procedimento descrito para o exemplo 1. LC (Cond. 1): TR = 1,06 min; 96% de índice de homogeneidade. LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{58}N_9O_6$: 796,45; encontrado 796,48. HRMS:

Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{43}H_{58}N_9O_6$: 796,4510; encontrado 796,4515.

Exemplo M121

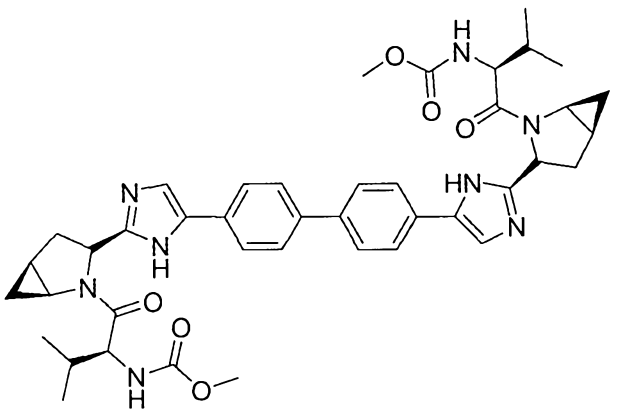
((2-((dimetilamino)metil)-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila



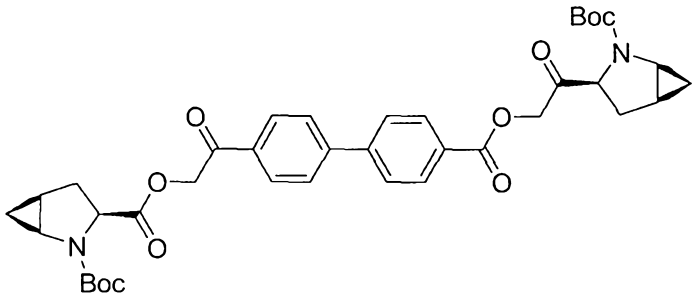
O sal de TFA de Exemplo M121 foi preparado de M120c e *Cap*-4 de acordo com o procedimento descrito para o exemplo 1. LC (Cond. 1): TR = 1,15 min; >98% de índice de homogeneidade. LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{49}H_{54}N_9O_6$: 796,45; encontrado 864,46. HRMS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{49}H_{54}N_9O_6$: 864,4197; encontrado 864,4222.

Exemplo M122

((1S)-1-(((1S,3S,5S)-3-(5-(4'-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabiciclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila

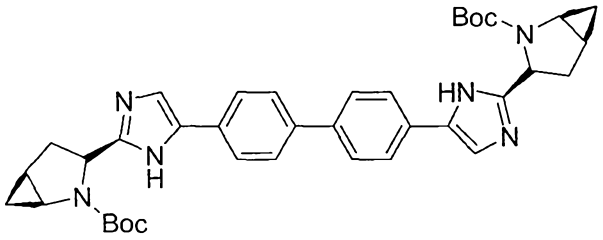


Exemplo M122, etapa a



Diisopropil etilamina (1,81 mL, 10,4 mmols) foi lentamente adicionada à solução de acetonitrila (20 mL) de ácido (1S,3S,5S)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabiciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico (2,36 g, 10,4 mmols) e (2-(4'-(2-bromoacetil)bifenil-4-il)-2-oxoetil)bromônio (2,0 g, 5,05 mmols), e a mistura reacional foi agitada em condições ambientes durante 16 h. O solvente foi evaporado e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e água (1:1, 40 mL cada). A camada orgânica foi lavada com $NaHCO_3$ Sat. (2 x 10 mL), salmoura, secada (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada em vácuo para fornecer o cetoéster M122a (3,58 g) como um óleo âmbar viscoso, que se solidificou sob armazenagem em um refrigerador. 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 8,20 (m, 4H), 7,97 (d, *J* = 8,5, 4H), 5,71-5,48 (m, 4H), 4,69 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,76-2,67 (m, 2 H), 2,27 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,44/1,38 (dois s, 18H), 0,78 (m, 2H), 0,70 (m, 2H). LC (Cond. 1): TR = 1,70 min; LC/MS: o íon molecular não foi recuperado.

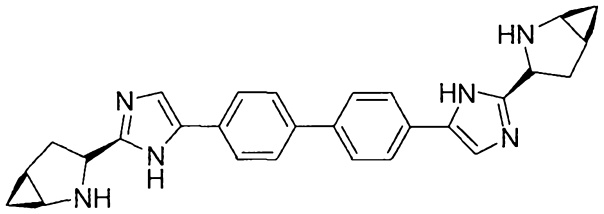
Exemplo M122, Etapa b



Acetato de amônio (2,89 g, 37,5 mmols) foi adicionado a uma solução de tolueno (20 mL) do cetoéster M122a (2,58 g, 3,75 mmols), e a mistura resultante foi aquecida a 120 °C durante 4,5 h, ao mesmo tempo que azeotropando a água que é formada com um aparelho Dean-Stark. A mistura reacional foi resfriada para a temperatura ambiente e o componente volátil foi removido em vácuo. Solução de $NaHCO_3$ sat. (10 mL) foi adicionada ao sólido e a mistura foi agitada durante 30 min, e o sólido foi filtrado, secado

em vácuo e submetido a uma purificação Biotage (28-100% de EtOAc/hexanos) para fornecer o imidazol M122b como sólido amarelo-claro (0,6 g). LC (Cond. 1): TR = 1,52 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{45}N_6O_4$: 649,35; encontrado 649,78.

Exemplo M122, Etapa c



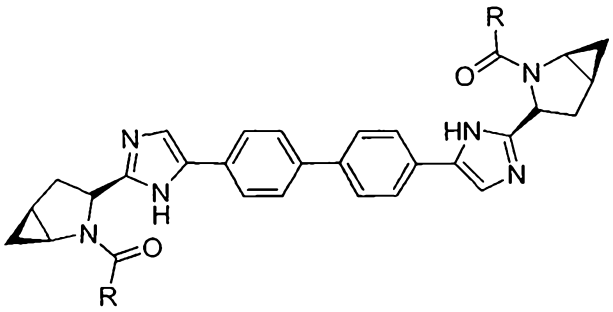
4 N de HCl em dioxano (5 mL) foram adicionados a uma solução de dioxano resfriada por água gelada (16 mL) de carbamato M122b (0,8 g, 1,2 mmol), o banho de água gelada foi removido e a mistura foi agitada em condição ambiente durante 4 h. Pedaços grandes de sólido que se formaram durante a reação foram quebrados com uma espátula. Remoção do componente volátil em vácuo forneceu a pirrolidina M122c (.4 HCl) como sólido amarelo (0,73 g). 1H RMN (DMSO-d_6, δ = 2,5 ppm, 400 MHz): δ 7,90 (d, J = 8,3, 4H), 7,84 (br s, 2H), 7,79 (d, J = 8,3, 4H), 5,24 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), ~2,50 (2H, sobreposto com sinal de solvente), 1,93 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,96 (m, 2H). LC (Cond. 1): TR = 1,03 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{28}H_{29}N_6$: 449,25; encontrado 449,59.

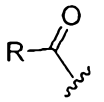
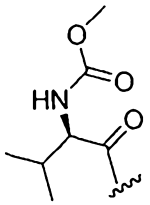
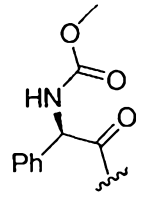
Exemplo M122

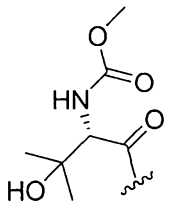
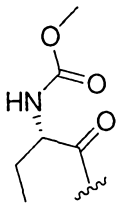
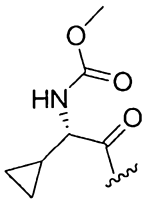
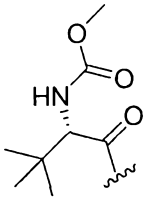
O sal de TFA de Exemplo M122 foi preparado de M122c e *Cap*-51 de acordo com o procedimento descrito para o exemplo 1. LC (Cond. 1): TR = 1,34 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{51}N_8O_6$: 763,39; encontrado 763,73.

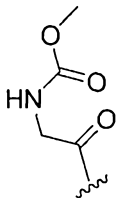
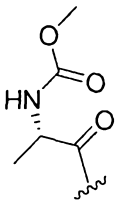
Exemplos M123-M130

Exemplos M123-M130 foram preparados de acordo com o procedimento descrito para o exemplo M122. Exemplos M123-M129 foram preparados como sais de TFA, onde o Exemplo M130 foi preparado como uma base livre.



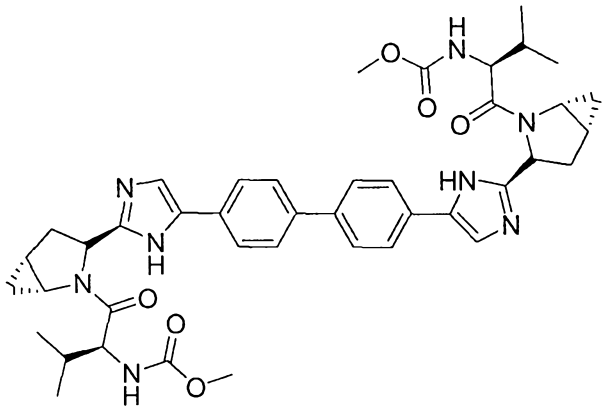
Exemplo	*Nome do Composto*	 *(Fonte)*	*TR (Cond. de LC); % de índice de homogeneidade; Dados de MS*
M123	((1R)-1-(((1S,3S,5S)-3-(5-(4'-(2-((1S,3S,5S)-2-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabiciclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 (*Cap*-84)	1,372 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{51}N_8O_6$: 763,39; encontrado 763,73
M124	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(1S,3S,5S)-2-azabiciclo[3,1,0]hexano-3,2-diil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila	 (*Cap*-4)	2,28 minutos (Cond. M1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{48}H_{47}N_8O_6$: 831,36; encontrado 831,36

M125	((1S)-2-hidróxi-1-(((1S,3S,5S)-3-(5-(4'-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-3-hidróxi-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabiciclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila	 (*Cap*-65)	1,76 minuto (Cond. M1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{51}N_8O_8$: 795,38; encontrado 795,37
M126	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(1S,3S,5S)-2-azabiciclo[3,1,0]hexano-3,2-diil((2S)-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetila	 (*Cap*-53b)	1,25 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{40}H_{47}N_8O_6$: 735,36; encontrado 735,68
M127	(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(1S,3S,5S)-2-azabiciclo[3,1,0]hexano-3,2-diil((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila	 (*Cap*-54b)	1,27 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{47}N_8O_6$: 759,36; encontrado 759,72
M128	((1S)-1-(((1S,3S,5S)-3-(5-(4'-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-2-		2,48 minutos (Cond. M1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para

	azabiciclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabiciclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)carbamato de metila		$[M+H]^+$ $C_{44}H_{55}N_8O_6$: 791,42; encontrado 791,41
M129	(2-((1S,3S,5S)-3-(5-(4'-(2-((1S,3S,5S)-2-(((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabiciclo[3,1,0]hex-2-il)-2-oxoetil)carbamato de metila		1,10 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{36}H_{39}N_8O_6$: 679,74; encontrado 679,77
M130	((1S)-2-((1S,3S,5S)-3-(5-(4'-(2-((1S,3S,5S)-2-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabiciclo[3,1,0]hex-2-il)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila	 (*Cap*-52)	1,16 minuto (Cond. 1); >98%; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{38}H_{43}N_8O_6$: 707,33; encontrado 707,69

Exemplo M131

((1S)-1-(((1R,3R,5R)-3-(5-(4'-(2-((1R,3R,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabiciclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabiciclo[3,1,0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila



Exemplo M131 foi preparado de acordo com o procedimento descrito para seu diastereômero Exemplo M122 partindo de ácido (1R,3S,5R)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-azabiciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico, que foi sucessivamente sintetizado empregando-se um protocolo da literatura (Hanessian e outro, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1997, *36*, 1881-1884). LC (Cond. I): TR = 1,273 min; LC/MS: Anal. Calcd. para $[M+H]^+$ $C_{42}H_{50}N_8O_6$: 763,39; encontrado 763,94.

ATIVIDADE BIOLÓGICA

Um ensaio de Réplicon de HCV foi utilizado na presente descrição, e foi preparado, conduzido e validado como descrito em PCT/US2006/022197 comumente admitido e em O'Boile e outro. *Antimicrob Agents Chemother.* **2005** Apr;49(4):1346-53.

Células de réplicon 1b-377-neo de HCV foram utilizadas para testar as séries de composto atualmente descritas bem como células resistentes ao composto A devido a uma mutação de Y2065H em NS5A (descrito no pedido PCT/US2006/022197). Os compostos testados foram determinados ter mais do que 10 vezes menos atividade inibitória sobre células resistentes ao composto A do que células tipo silvestre indicando um mecanismo relacionado de ação entre as duas séries de composto. Desse modo, os compostos da presente descrição podem ser eficazes para inibir a função da proteína NS5A de HCV e são entendidos ser tão eficazes em combinações quanto previamente descrito no pedido PCT/US2006/022197 e WO/O4014852 comumente admitido. Além disso, os compostos da presente

descrição podem ser eficazes contra o genótipo 1b de HCV. Deve também ser entendido que os compostos da presente descrição podem inibir múltiplos genótipos de HCV. A Tabela 2 mostra os valores de EC50 de compostos representativos da presente descrição contra o genótipo 1b de HCV. Em uma modalidade compostos da presente descrição são ativos contra os genótipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, e 5a. Faixas de EC50 contra 1b de HCV são como segue: A = 1-10 μM; B = 100-999 nM; C = 1-99 nM; e D = 10-999 pM.

Os compostos da presente descrição podem inibir HCV por mecanismos em adição a ou exceto inibição de NS5A. Em uma modalidade os compostos da presente descrição inibem réplicon de HCV e em outra modalidade os compostos da presente descrição inibem NS5A.

Tabela 2

Exemplo	**Faixa**
1	D
24-4e	C
24-4f	B
24-4g	A
25-1	D
25-2	D
25-3	D
25-4	D
25-5	D
25-6	C
25-7	C
25-8	D
24-4h	D
120-9	D
120	D
120-5	C
120-6	C
120-7	D
120-8	C

Exemplo	**Faixa**
103-3	D
103-4	D
103-1	D
103-2	D
103-5	D
103-6	C
103-8	D
103-7	D
151 isômero 1	C
151 isômero 2	B
152j-9	C
152j-10	C
152j-1	C
152j-2	D
153c-5	C
153c-6	C
153c-2	C
153c-1	C
152j-7	C

Exemplo	**Faixa**
152j-8	D
153c-3	A
153c-4	A
152j-11	D
152j-12	D
152j-15	D
152j-28	D
152j-13	C
152j-14	C
152j-19	D
152j-16	D
152j-3	D
152j-20	C
152j-17	D
152j-18	D
152j-3	D
152j-5	D
152j-6	D
152l-2	D

Exemplo	Faixa
152l-1	D
152j-24	D
152j-23	D
153c-7	C
152j-22	D
24-18-2	D
24-18-1	D
24-18-4	D
24-18-5	D
24-18-6	D
24-18-3	D
152j-21	D
152l-3	D
131,1-2	D
131,1-1	D
24-4a	D
120-1	D
120-2	D
120-3	D
120-4	D
24-10	D
24-9	D
24-8	D
24-11	C
24-12	C
11	C
24-16	D
24-18	D
24-17	D
24-15	C

Exemplo	Faixa
24-13	B
24-14	C
24-4b	C
24-4c	D
24-4d	D
148	C
149	D
150	C
24-5	D
24-6	D
24-7	D
24-1	D
24-2	D
24-3	D
28-1	D
28-2	D
28-3	D
28-4	D
28-5	D
84-1	D
84-2	D
84-3	D
84-4	D
84-7	C
84-10	C
84-12	D
84-14	C
84-15	C
84-17	D
84-18	C

Exemplo	Faixa
84-19	C
84-20	C
84-24	D
84-26	D
84-27	D
84-28	D
84-32	D
84-33	D
84-34	C
84-35	D
84-36	D
84-38	D
84-39	D
84-40	D
84-44	D
84-46	D
84-47	D
84-48	D
84-49	D
84-50	D
84-51	D
84-52	D
84-53	D
84-54	D
84-55	D
84-56	D
84-57	D
84-58	D
84-59	D
84-60	D

Exemplo	Faixa
84-61	D
84-62	D
84-63	D
84-64	D
84-65	C-D
84-66	C-D
84-67	D
84-68	C
84-69	D
84-70	C
84-71	C
84-72	C
84-73	C
84-74	D
84-75	C
84-76	D
84-77	D
84-78	D
84-79	D
84-80	D
84-81	D
84-82	D
84-83	D
84-84	D
84-85	D
84-86	D
84-87	D
94-1	D
94-2	C
94-3	D

Exemplo	Faixa
94-6	C-D
94-9	D
94-10	D
94-12	C
94-13	D
94-17	D
94-19	D
94-20	C
94-24	D
94-25	D
94-26	D
94-27	C
94-30	D
94-32	C
94-33	C
94-34	C
94-36	D
94-37	C
94-38	D
94-42	D
94-44	D
94-45	D
94-46	D
94-47	D
94-48	D
94-49	D
94-50	D
94-51	D
94-52	D
94-53	D

Exemplo	Faixa
94-54	D
94-55	D
94-56	D
107-1	D
107-2	D
107-3	D
107-4	D
107-5	D
107-6	D
107-7	D
107-8	D
107-9	D
107-10	D
107-11	D
107-12	D
107-13	D
107-14	D
107-15	D
107-16	D
107-17	D
107-18	D
107-19	D
107-20	D
107-21	D
107-22	D
107-23	D
107-24	D
107-25	D
107-26	D
107-27	D

Exemplo	Faixa
107-28	D
107-29	D
107-30	D
107-31	D
107-32	D
107-33	D
107-34	D
107-35	D
107-36	D
107-37	D
107-38	D
107-39	D
107-40	D
107-41	D
107-42	D
107-43	D
107-44	D
2	D
3	D
4	D
5	C
6	C
7	D
8	D
24-23	D
9	C
10	C
11	C
12	C
13	C

Exemplo	Faixa
14	B
15	C
16	C
17	D
18	D
19	D
20	C
21	D
22	D
23	D
24	C
25	D
26	C
27	C
28	C
29	D
30	C
31	D
32	C
33	D
34	D
35	D
36	D
37	D
38	D
39	D
40	D
41	D
42	D
43	D

Exemplo	Faixa
44	D
45	D
46	D
47	D
48	D
49	D
50	B
51	D
52	D
53	D
54	D
55	D
56	D
57	D
58	D
59	D
60	D
61	D
62	D
63	D
64	D
65	C
67	D
68	D
69	D
70	C
71	D
72	C
73	D
74	D

Exemplo	Faixa
75	D
76	D
77	D
78	D
79	D
80	D
81	D
82	D
83	D
84	D
85	D
86	D
87	D
88	D
89	D
90	D
91	D
92	D
93	D
94	D
95	D
96	D
97	D
98	D
99	D
100	D
101	D
102	D
103	D

Exemplo	Faixa
104	D
105	D
106	D
107	D
108	D
109	C
110	D
111	D
112	D
113	D
114	D
115	D
116	D
117	D
118	D
119	D
120	D
121	D
122	D
123	D
124	D
125	D
126	D
127	D
128	D
129	D
130	D
131	D
132	D
133	C

Exemplo	Faixa
134	D
135	D
136	D
138	D
139	D
140	D
141	D
142	C
143	D
144	D
145	D

146	D
147	D
LS2	C
LS3	C
LS4	C
LS16	C
LS6	B
LS11	A
LS14	D
LS20	D
LS21	D
LS22	D
LS23	D
LS24	D
LS25	D
LS26	D
LS27 D'mer 1	D
LS27 D'mer 2	D
LS36	D
LS37	D
F5	D
F6	D
F7	D
F8	D
F14	D
F15	D
F16	D
F17	D

F20	B
F21	B
F22	B
F25	D
F26	C
F27	C
F28	C
F29	C
F30	C
F32	B
F33	B
F34	C
F35	B
F37	B
F38	D
F39 Diastere-ômeros	D
F41	D
F43	D
F48	D
F49	C
F51	D
F52	D
F53	D
F54	D
F55	D
F56	D
F57	D
F58	D

F60	D
F61	C
F62	C
F63	D
F64	C
F65	B
F66	C
F67	C
F69	B
F70	B
F71	D
cj-48	B
cj-49	C
cj-50	D
cj-51	D
cj-52	D
cj-53	D
cj-54	D
cj-55	D
cj-56	D
cj-57	D
cj-58	D
cj-59	D
cj-60	D
cj-61	D
cj-62	D
cj-63	D
cj-64	D
cj-65	D
cj-66	D

cj-67	D
cj-68	D
cj-69	D
cj-70	D
cj-71	D
cj-72	D
cj-73	D
cj-74	C
cj-75	D
cj-76	D
cj-77	D
cj-78	D
cj-79	D
cj-80	D
cj-81	D
cj-82	D
cj-83	D
cj-84	D
cj-85	D
cj-86	D
cj-87	D
cj-88	D
cj-89	D
cj-90	D
cj-91	D
cj-92	C
cj-93	D
cj-94	D
cj-95	D
cj-96	D
cj-97	D

cj-98	D
cj-99	D
cj-100	D
cj-101	D
cj-102	D
cj-103	D
cj-104	D
cj-105	D
cj-106	D
cj-107	D
cj-108	D
cj-109	D
cj-110	D
cj-111	D
cj-112	D
cj-113	D
cj-114	D
cj-115	D
cj-116	D
cj-117	D
cj-118	D
cj-119	D
cj-120	D
cj-121	D
cj-122	D
cj-45	D
cj-41	D
cj-47	C
cj-43	D
cj-44	D
cj-40	D

cj-46	D
cj-42	D
cj-36	D
cj-37	D
cj-38	D
cj-39	D
cj-32	D
cj-33	D
cj-34	D
cj-35	C
cj-136	D
cj-137	C
cj-138	A
cj-139	C
cj-140	B
cj-141	A
cj-142	A
cj-143	A
cj-144	D
cj-145	C
cj-146	B
cj-147	C
cj-148	C
cj-149	C
cj-150	C
cj-151	C
cj-152	C
cj-153	D
cj-154	D
cj-155	C
cj-156	D

cj-126	D
cj-127	C
cj-128	D
cj-129	D
cj-130	D
cj-131	C
cj-132	B
cj-133	C
cj-134	C
cj-135	C
cj-125	C
cj-15c	D
cj-20c	D
cj-20b	D
cj-20a	D
cj-17	D
cj-16	D
cj-20d	D
cj-20	D
cj-15a	D
cj-15	D
cj-15d	D
cj-11n	C
cj-11o	C
cj-11p	D
cj-11m	C
cj-11h	D
cj-11i	D
cj-11j	D
cj-11k	D
cj-11e	A

cj-11f	C
cj-11g	C
cj-11d	D
cj-11b	D
cj-11	D
cj-11a	D
cj-11c	D
JG-3	D
JG-4	C
JG-5	D
JG-6	C
JG-7	D
JG-8	D
JG-9	D
JG-10	C
JG-12	D
JG-13	C
JG-14	D
JG-15	D
JG-16	D
JG-17	D
OL-1	D
OL-2	D
OL-3	C
OL-4	D
OL-5	D
OL-6	D
OL-7	D
OL-8	D
OL-9	D
OL-10	D

OL-11	D
OL-12	D
OL-13	D
OL-19	D
OL-20	C
OL-21	D
D73	D
D74	D
D75	D
D76	D
D77	D
J16	D
J17	D
J18	D
J19	D
J20	D
J21	D
J22	D
J23	D
J24	D
J25	D
J26	D
J27	D
J28	C
J29	D
J30	C
J31	D
J37	D
J38	D
J39	D
J40	D

J41	D
J42	D
J42.a	D
J45	D
J46	D
J47	D
J48	D
J49	D
J50	D
J51	C
D33	D
D34	D
D35	D
D36	D
D37	D
D38	D
D39	D
D40	D
D41	D
D42	D
D43	D
D44	D
D45	D
D46	D
D47	D
D48	D
D49	D
D50	D
D51	D
D52	D
D53	D

D54	D
D55	D
D56	D
D57	D
D58	D
D59	D
D60	D
D61	D
D62	D
D63	D
D64	D
D65	D
D66	D
D67	D
D68	D
D69	D
D70	D
M1	>A
M2	C
M3	C
M4	B
M5	A
M6	A
M7	>A
M8	A
M9	B
M10	>A
M11	C
M12	C
M13	B
M14	B

M15	B
M16	A
M17	B
M18	A
M19	>A
M21	C
M22	A
M23	C
M24	C
M25	C
M26	B
M27	C
M28	A
M28-2	B
M29	>A
M30	C
M31	C
M32	B
M33	C
M34	C
M35	C
M36	C
M37	C
M38	C
M39	C
M40	C
M41	C
M42	C
M43	C
M44	B
M45	C

M46	C
M47	C
M48	C
M49	C
M50	C
M51	C
M52	C
M53	C
M54	C
M55	C
M56	C
M57	C
M58	C
M59	C
M60	C
M61	C
M62	C
M63	C
M64	C
M65	C
M66a	B
M66b	B
M66x	C
M67a	B
M67b	B
M68	B
M69	B
M70	C
M71	C
M72	C
M73	B

M74	C
M75	C
M76	C
M77	C
M78	C
M79	C
M80	C
M81	B
M82	C
M83	C
M84	C
M85	C
M86	C
M87	C
M88	C
M89	C
M90	A
M91	C
M91x	C
M91y	B
M92	A
M93	C
M94	C
M95	C
M96	B
M97	C
M98	C
M99	C
M100	C
M101	B
M102	C

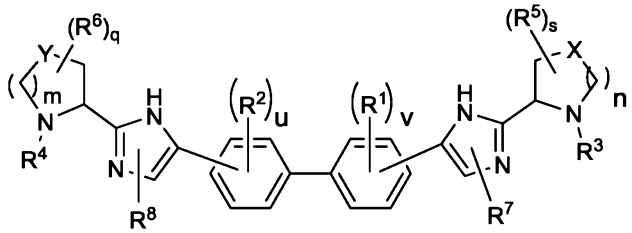
M103	B
M104	B
M105	C
M106	C
M107	C
M108	C
M109	C
M110	C
M111	A
M112	C
M113	C
M114	>A
M115	>A
M116	>A
M117	>A
M118	>A
M119	B
M120	B
M121	B
M122	C
M123	A
M124	C
M125	C
M126	C
M127	C
M128	C
M129	A
M130	C

Será evidente para alguém versado na técnica que a presente descrição não é limitada aos exemplos ilustrativos anteriores, e que pode ser incorporada em outras formas específicas sem afastar-se dos atributos essenciais destes. É portanto desejado que os exemplos sejam considerados em todos os respeitos como ilustrativos e não restritivos, referência sendo feita às reivindicações anexas, em vez de aos exemplos anteriores, e todas as mudanças que se incluem no significado e faixa de equivalência das reivindicações são portanto pretendidas ser abrangidas neles.

Os compostos da presente descrição podem inibir HCV por mecanismos em adição a ou exceto inibição de NS5A. Em uma modalidade os compostos da presente descrição inibem réplicon de HCV e em outra modalidade os compostos da presente descrição inibem NS5A. Compostos da presente descrição podem inibir múltiplos genótipos de HCV.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (I)



(I),

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que

m e n são independentemente 1;

q e s são independentemente 0, 1 ou 2;

u e v são independentemente 0, 1ou 2;

X é selecionado de S, CH_2, CHR^5, e $C(R^5)_2$;

contanto que quando n for 0, X será selecionado de CH_2, CHR^5, e $C(R^5)_2$;

Y é selecionado de S, CH_2, CHR^6, e $C(R^6)_2$;

contanto que quando m for 0, Y será selecionado de CH_2, CHR^6, e $C(R^6)_2$;

cada R^1 e R^2 é independentemente selecionado de alcóxi, alcoxialquila, alquila, arilalcoxicarbonila, carbóxi, formila, halo, haloalquila, hidroxialquila, (NR^aR^b)alquila, e (NR^aR^b)carbonila;

R^3 e R^4 são cada qual independentemente selecionado de hidrogênio e R^9-C(O);

cada R^5 e R^6 é independentemente selecionado de alquila, arila, halo e hidróxi, em que a alquila pode opcionalmente formar um anel de três a seis membros fundido com um átomo de carbono adjacente, em que o anel de três a seis membros é opcionalmente substituído com um ou dois grupos alquila;

R^7 e R^8 são cada qual independentemente selecionado de hidrogênio, alcoxicarbonila, alquila, arilalcoxicarbonila, carbóxi, haloalquila e (NR^aR^b)carbonila; e

cada R^9 é independentemente selecionado de alcóxi, alcoxialquila, alquila, alquilcarbonilalquila, arila, arilalquenila, arilalcóxi, arilalquila, ariloxialquila, cicloalquila, (cicloalquil)alquila, cicloalquiloxialquila,

heterociclila, heterociclilalquila, hidroxialquila, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alquenila, (NR^cR^d)alquila, e (NR^cR^d)carbonila,

em que o termo "alquila" refere-se a um grupo derivado de um hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada contendo de um a seis átomos de carbono.

em que o termo "alcóxi" refere-se a um grupo alquila ligado à porção molecular origem através de um átomo de oxigênio.

em que o termo "alcoxialquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um, dois, ou três grupos alcóxi.

em que o termo "alcoxicarbonila" refere-se a um grupo alcóxi ligado à porção molecular origem através de um grupo carbonila.

em que o termo "arilalcoxicarbonila" refere-se a um grupo arilalcóxi ligado à porção molecular origem através de um grupo carbonila.

em que o termo "carbóxi" refere-se a -CO_2H.

em que o termo "halo" refere-se a F, Cl, Br, ou I.

em que o termo "haloalquila" refere-se a um grupo alquila substituído por um, dois, três, ou quatro átomos de halogênio;

em que o termo "hidroxialquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um, dois, ou três grupos hidróxi.

em que o termo "trialquilsililalcoxialquila" refere-se a um grupo alquila substituído com um, dois, ou três grupos trialquilsililalcóxi, em que o termo "trialquilsililalcóxi" refere-se a um grupo trialquilsililalquila ligado à porção molecular origem através de um átomo de oxigênio.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, caracterizado pelo fato de que

u e v são cada qual independentemente 0 ou 1; e

quando presentes, R^1 e/ou R^2 são halo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, caracterizado pelo fato de que o halo é flúor.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, caracterizado pelo fato de que pelo

menos um de X e Y é S.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, caracterizado pelo fato de que X e Y são cada qual S.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, caracterizado pelo fato de que X é selecionado de CHR^5, e $C(R^5)_2$; e Y é selecionado de CH_2, CHR^6, e $C(R^6)_2$.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, caracterizado pelo fato de que R^7 e R^8 são cada qual hidrogênio.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, caracterizado pelo fato de que

q e s são independentemente 0 ou 1; e

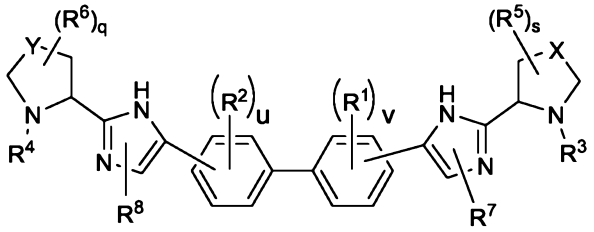
quando presentes, R^5 e/ou R^6 são halo.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, caracterizado pelo fato de que o halo é flúor.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de R^3 e R^4 é hidrogênio.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, caracterizado pelo fato de que R^3 e R^4 são cada qual R^9-C(O)-.

12. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (II)



(II),

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que

q e s são independentemente 0, 1, ou 2;

u e v são independentemente 0, 1, ou 2;

X é selecionado de S, CH_2, CHR^5, e $C(R^5)_2$;

Y é selecionado de S, CH_2, CHR^6, e $C(R^6)_2$;

cada R^1 e R^2 é independentemente selecionado de alcóxi, alcoxialquila, alquila, arilalcoxicarbonila, carbóxi, formila, halo, haloalquila, hidroxialquila, (NR^aR^b)alquila, e (NR^aR^b)carbonila;

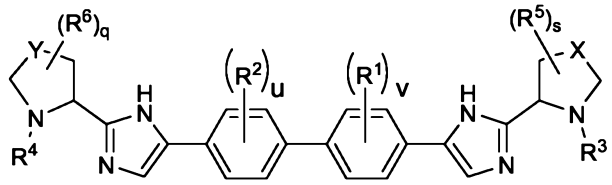
R^3 e R^4 são cada qual independentemente selecionado de hidrogênio e R^9-C(O)-;

cada R^5 e R^6 é independentemente selecionado de alquila, arila, halo, e hidróxi, em que a alquila pode opcionalmente formar um anel de três a seis membros fundido com um átomo de carbono adjacente, em que o anel de três a seis membros é opcionalmente substituído com um ou dois grupos alquila;

R^7 e R^8 são cada qual independentemente selecionado de hidrogênio, alcoxicarbonila, alquila, arilalcoxicarbonila, carbóxi, haloalquila, e (NR^aR^b)carbonila; e

cada R^9 é independentemente selecionado de alcóxi, alcoxialquila, alquila, alquilcarbonilalquila, arila, arilalquenila, arilalcóxi, arilalquila, ariloxialquila, cicloalquila, (cicloalquil)alquila, cicloalquiloxialquila, heterociclila, heterociclilalquila, hidroxialquila, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d)alquenila, (NR^cR^d)alquila, e (NR^cR^d)carbonila.

13. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (III)



(III),

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que

q e s são independentemente 0, 1, ou 2;

u e v são independentemente 0 ou 1;

X é selecionado de CH_2, CHR^5, e $C(R^5)_2$;

Y é selecionado de CH_2, CHR^6, e $C(R^6)_2$;

quando presentes, R^1 e/ou R^2 são halo, em que o halo é flúor;

R^3 e R^4 são cada qual R^9-C(O)-;

quando presentes, R^5 e/ou R^6 são halo, em que o halo é flúor; e

cada R^9 é independentemente selecionado de alcóxi, alcoxialquila, alcoxicarbonila, alcoxicarbonilalquila, alquila, alquilcarbonilalquila, arila, arilalquenila, arilalcóxi, arilalquila, ariloxialquila, cicloalquila, (cicloalquil)alquenila, (cicloalquil)alquila, cicloalquiloxialquila, haloalquila, heterociclila, heterociclilalquenila, heterociclilalcóxi, heterociclilalquila, heterocicliloxialquila, hidroxialquila, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d)alquenila, (NR^cR^d)alquila, e (NR^cR^d)carbonila.

14. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado de

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil))di(1-pirrolidinacarboxilato) de di-terc-butila;

(2S)-2-(4-(3'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila;

5,5'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol);

2-((2S)-2-pirrolidinil)-4-(3'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3-bifenilil)-1H-imidazol;

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimethil-2-oxo-1-feniletanamina);

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(2-oxo-1-feniletanol);

(2S,2'S)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(1-oxo-2-fenil-2-propanol);

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila;

(1S,1'S)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina);

5,5'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-1-benzoil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol);

5,5'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-1-(fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol);

5,5'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-1-((2R)-2-metóxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol);

(2R,2'R)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(1-oxo-3-fenil-2-propanol);
5,5'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-1-propionil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol);
5,5'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol);
5,5'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-1-(ciclopropilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol);
5,5'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol);
2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxoetanamina);
(2R,2'R)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(1-oxo-2-propanol);
(2R,2'R)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(3-metil-1-oxo-2-butanol);
5,5'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-pirrolidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol);
4,4'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))dimorfolina;
5,5'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-1-(((3S)-3-flúor-1-pirrolidinil)(fenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol);
5,5'-(4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-1-(((3S)-3-flúor-1-pirrolidinil)(fenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol);
(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina);
(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N-etil-N-metil-2-oxo-1-feniletanamina);
N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))diformamida;
1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiilcarbonil))diciclopropanol;
1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))dipiperidina;

1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(4-metil-4-piperidinol);

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-1-(2-clorofenil)-2-oxo-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila;

N',N'''-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(1,1-dimetilureia);

N',N'''-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(1-metiluréia);

N',N'''-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(1-etiluréia);

N',N'''-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(1-ciclopentiluréia);

2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N-benzil-N-metil-2-oxoetanamina);

(2S,2'S)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N-benzil-N-metil-1-oxo-2-propanamina);

1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N-benzil-N,3-dimetil-1-oxo-2-butanamina);

1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil(2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))di(4-piperidinol);

1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil((2S,4S)-4-flúor-2,1-pirrolidinadiil)((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))dipiperidina;

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil((2S,4S)-4-flúor-2,1-pirrolidinadiil)))bis(N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina);

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil((2S,4S)-4-flúor-2,1-pirrolidinadiil)))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina);

1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((2S)-4,4-diflúor-2,1-pirrolidinadiil)((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))dipiperidina;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((2S)-4,4-diflúor-2,1-pirrolidinadiil)((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila;

1-((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-4,4-diflúor-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-

pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)piperidina;
(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil((2S,4R)-4-hidróxi-2,1-pirrolidinadiil)((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila;
(3R,5S,3'R,5'S)-5,5'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(1-((2R)-2-hidróxi-2-fenilacetil)-3-pirrolidinol);
N,N''-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil((2S,4R)-4-hidróxi-2,1-pirrolidinadiil)((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(3-metiluréia);
N',N'''-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil((2S,4R)-4-hidróxi-2,1-pirrolidinadiil)((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(1-etiluréia);
N',N'''-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil((2S,4R)-4-hidróxi-2,1-pirrolidinadiil)((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(1-ciclopentiluréia);
(3S,5S,3'S,5'S)-5,5'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-3-pirrolidinol);
(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil((2S,4S)-4-hidróxi-2,1-pirrolidinadiil)((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila;
(3S,5S,3'S,5'S)-5,5'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(1-((2R)-2-hidróxi-2-fenilacetil)-3-pirrolidinol);
N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))diacetamida;
(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de di-terc-butila;
(2R,2'R)-N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))ditetraidro-2-furancarboxamida;
N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida)
(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(1-metil-2-pirrolidinacarboxamida);
N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(2-(3-piridinil)acetamida);
N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-

1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(2-(dimetilamino)acetamida);
N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))di(4-morfolinacarboxamida);
N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(4-metil-1-piperazinacarboxamida);
N,N''-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(3-(3-piridinil)ureia);
((1R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
(2R,2'R)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(3-metil-1-oxo-2-butanamina);
N-((1R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-acetamido-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)acetamida;
((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;
(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil))di(1-pirrolidinacarboxilato) de terc-butila de benzila;
(2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila;
(2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila;
((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;
(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;
1-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-

pirrolidinil)etil)piperidina;
((1R)-1-(2-clorofenil)-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;
(1R)-1-(2-clorofenil)-N,N-dimetil-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;
(1R)-1-(2-fluorofenil)-N,N-dimetil-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;
(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;
1-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)piperidina;
((1R)-1-(2-clorofenil)-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;
(1R)-1-(2-clorofenil)-N,N-dimetil-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;
(1R)-1-(2-fluorofenil)-N,N-dimetil-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-metil-1-piperazinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-glycil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(terc-butoxicarbonil)glicil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-

feniletil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-acetil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-propionil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(ciclopropilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(ciclopropilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-hidroxipropanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dimetilglicil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-morfolinilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-

oxoetil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-acetilglicil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-hidróxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-metil-4-piperidinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(tetraidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;
((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-piridinilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;
((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-piridinilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;
((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-piridinilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-metil-1H-imidazol-5-il)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(dimetilcarbamoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1-metil-D-prolil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-

5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1-metil-L-prolil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-acetil-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-acetil-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(metoxiacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-hidroxibutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-metil-1-piperazinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1-pirrolidinilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;

((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-hidroxiciclopropil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-imidazol-5-ilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-imidazol-2-ilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-hidróxi-1-piperidinil)(fenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-tetrazol-5-ilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;

((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-piridinilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;

((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-piridinilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-isonicotinoil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4R)-4-flúor-1-metil-L-prolil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-oxazol-2-ilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-oxazol-5-ilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((dimetilamino)(oxo)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-

feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(tetraidro-3-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dimetil-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
(2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-morfolinilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4S)-4-flúor-L-prolil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-L-prolil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4,4-diflúor-L-prolil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4R)-4-flúor-L-prolil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1S,3S,5S)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-L-alanil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-

bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(2-fluorofenil)-2-hidroxipropanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(5-oxo-D-prolil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(4-hidróxi-4-metil-1-piperidinil)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
(4R)-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de terc-butila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-benzoilglicil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(4-metil-1-piperazinil)benzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((5-fenil-2-tienil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;
((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-il)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;
((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-fenil-1,3-tiazol-4-

il)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;

4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-4-metil-1-piperidinacarboxilato de terc-butila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(dimetilamino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3-hidroxifenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dimetil-beta-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(hidroximetil)benzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((3R)-1-benzil-3-pirrolidinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

(2S)-2-(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((5-metil-1H-pirazol-3-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((3S)-7-hidróxi-1,2,3,4-tetraidro-3-isoquinolinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

(2R)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-piperidinacarboxilato de terc-butila;

((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((5-fenil-4-isoxazolil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1R,3S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-(1-piperidinil)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-benzoilbenzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-metoxifenóxi)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-azetidinacarboxilato de terc-butila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((3S)-1-benzil-3-pirrolidinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-(1-pirrolidinil)benzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)benzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

(3R)-3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-piperidinacarboxilato de terc-butila;

((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-

1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(dimetilamino)benzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-benzoilbenzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((cis-4-((terc-butoxicarbonil)amino)cicloexil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-piperidinacarboxilato de terc-butila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((cis-4-((terc-butoxicarbonil)amino)cicloexil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(difenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-oxopentanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-fluorobenzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-bifenililcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-benzilbenzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2E)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-2-propenoil)-

2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilcicloexil)óxi)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((dimetilamino)(2-tienil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((dimetilamino)(3-tienil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((dimetilamino)(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,2-benzisoxazol-3-il(dimetilamino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1-benzotiofen-3-il(dimetilamino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((dimetilamino)(1-naftil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((dimetilamino)(3-quinolinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((dimetilamino)(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((dimetilamino)(3-(trifluorometil)fenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((dimetilamino)(2-(trifluorometil)fenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-clorofenil)(dimetilamino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3-clorofenil)(dimetilamino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-clorofenil)(dimetilamino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((dimetilamino)(2-fluorofenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((dimetilamino)(3-fluorofenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((dimetilamino)(2-piridinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((dimetilamino)(3-piridinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-metoxifenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3-metoxifenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-

feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-metoxifenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-clorofenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3-clorofenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-clorofenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-metilfenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-metilfenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3-metilfenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-metil-1,3-tiazol-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-tienilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3-metil-5-isoxazolil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(cicloexilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-

il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenilpropanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;

((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-fenilciclopropil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-metóxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3,3,3-triflúor-2-metóxi-2-fenilpropanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;

acetato de (1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletila;

acetato de (1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-(4-morfolinilmetil)fenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-(1-piperidinilmetil)fenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;

((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-(1-pirrolidinilmetil)fenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-((dimetilamino)metil)fenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-piridinilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;

(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;

(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;

(1R)-N,N-dimetil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanamina;

(1R)-N,N-dimetil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(4-morfolinil)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanamina;

(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-pirrolidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;

(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;

(1R)-N,N-dimetil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-morfolinilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-

feniletanamina;
(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1-pirrolidinilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;
(2S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-(2-fluorofenil)-1-oxo-2-propanol;
(5R)-5-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-pirrolidinona;
1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)-4-metil-4-piperidinol;
(4R)-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de terc-butila;
(1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)ciclopentil)carbamato de terc-butila;
N-(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)benzamida;
(1R)-N,N-dimetil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(4-metil-1-piperazinil)benzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanamina;
(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((5-fenil-2-tienil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;
(1R)-N,N-dimetil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(4-morfolinil)benzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanamina;
(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-fenil-1,2,3-

tiadiazol-5-il)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;

(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;

4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-4-metil-1-piperidinacarboxilato de terc-butila;

3-(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)fenol;

3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-3-oxo-1-propanamina;

(4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)fenil)metanol;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-indol-3-ilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((3R)-1-benzil-3-pirrolidinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;

(2S)-2-(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila;

(1R)-N,N-dimetil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((5-metil-1H-pirazol-3-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanamina;

(2R)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-piperidinacarboxilato de terc-butila;

((1S,3R)-3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)ciclopentil)carbamato de terc-butila;

(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-(1-piperidinil)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;

(2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)fenil)(fenil)metanona;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-metoxifenóxi)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;

3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-azetidinacarboxilato de terc-butila;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((3S)-1-benzil-3-pirrolidinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;

(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-(1-pirrolidinil)benzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;

(2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)fenil)carbamato de terc-butila;

(3R)-3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-piperidinacarboxilato de terc-butila;

(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;

4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-N,N-

dimetilanilina;
(3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)fenil)(fenil)metanona;
(cis-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)cicloexil)carbamato de terc-butila;
4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-piperidinacarboxilato de 'terc-butila;
(cis-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)cicloexil)carbamato de terc-butila;
(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(difenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;
5-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-5-oxo-2-pentanona;
(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-fluorobenzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;
(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-bifenililcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;
(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-benzilbenzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;
4-((1E)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-3-oxo-1-propen-1-il)-N,N-dimetilanilina;
(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-

pirrolidinil)etanamina;
(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilcicloexil)óxi)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;
1-(6-cloro-3-piridinil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxoetanamina;
2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-(3-piridinil)etanamina;
2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-(2-piridinil)etanamina;
(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-tienilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;
(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-tienilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;
(1R)-N,N-dimetil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1-naftilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanamina;
(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-imidazol-5-ilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;
(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-fluorofenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;
(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3-fluorofenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;
(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-fluorofenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-

imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1-benzotiofen-3-ilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,2-benzisoxazol-3-ilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-indol-3-ilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;

2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-pirrolidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol;

4-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-pirrolidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)morfolina;

1-(2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-pirrolidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-4-piperidinol;

1-metil-4-(2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-pirrolidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)piperazina;

(1R)-N,N-dietil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-pirrolidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;

((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-pirrolidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;

((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-pirrolidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;

(2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-pirrolidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;

(2S)-N,N-dimetil-1-oxo-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-pirrolidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-propanamina;

1-(2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-4-fenilpiperidina;

1-(2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-4-fenilpiperidina;

1-metil-4-(2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)piperazina;

1-metil-4-(2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)piperazina;

4-(2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-1-piperazinacarboxilato de benzila;

4-(2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-1-piperazinacarboxilato de benzila;

1-(2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)piperazina;

4-(2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-2-piperazinona;

1-metil-3-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-

pirrolidinil)etil)ureia;
1-etil-3-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)ureia;
1-ciclopentil-3-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)ureia;
1,1-dimetil-3-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)ureia;
1-metil-4-(2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)piperazina;
4-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)morfolina;
(1R)-N,N-dietil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;
(1R)-N-etil-N-metil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;
acetato de (1S)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etila;
4-metil-1-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-4-piperidinol;
1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-fluorobenzoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)piperidina;
N,N-dimetil-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-

pirrolidinil)carbonil)anilina;
5-oxo-5-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-pentanona;
1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(difenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)piperidina;
1-(3-oxo-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)propil)piperidina;
1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-metoxifenóxi)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)piperidina;
4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-piperidinacarboxilato de terc-butila;
4-(4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)fenil)morfolina;
1-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)piperidina;
3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-azetidinacarboxilato de terc-butila;
(cis-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)cicloexil)carbamato de terc-butila;
4-metil-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-piperidinacarboxilato de terc-butila;
1-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-

1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)piperidina;
1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((5-metil-1H-pirazol-3-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)piperidina;
1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((3R)-1-benzil-3-pirrolidinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)piperidina;
1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((3S)-1-benzil-3-pirrolidinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)piperidina;
1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-metóxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)piperidina;
1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-metóxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)piperidina;
acetato de (1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etila;
1-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-fenilciclopropil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)piperidina;
N,N-dimetil-1-(2-(2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)fenil)metanamina;
1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((3-metil-5-isoxazolil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)piperidina;
1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-metil-1,3-tiazol-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)piperidina;
4-(2-(2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-

pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)benzil)morfolina;

1-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-(1-pirrolidinilmetil)fenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)piperidina;

1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2-fluorofenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)piperidina;

1-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-acetil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)piperidina;

1-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-tienilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)piperidina;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;

(1R)-1-(2-fluorofenil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-metóxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxoetanamina;

acetato de (1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-(2-fluorofenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletila;

(1R)-1-(2-fluorofenil)-N,N-dimetil-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((1-fenilciclopropil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;

(1R)-1-(2-clorofenil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxoetanamina;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(2-clorofenil)-2-(dimetilamino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

(1R)-1-(2-clorofenil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-metóxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-

dimetil-2-oxoetanamina;
(1R)-1-(2-clorofenil)-N,N-dimetil-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;
((1R)-1-(2-clorofenil)-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;
((1R)-1-(2-clorofenil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(2-clorofenil)-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-1-(2-clorofenil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(4-hidróxi-4-metil-1-piperidinil)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1R)-1-(2-clorofenil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-metóxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1R)-1-(2-clorofenil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(2-clorofenil)-2-(dimetilamino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(etilcarbamoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil))di(1-pirrolidinacarboxilato) de dibenzila;
(2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de benzila;
(2R)-N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)tetraidro-2-furancarboxamida;

(1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;

(2R)-N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)tetraidro-2-furancarboxamida;

N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-4-morfolinacarboxamida;

(2S)-N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)tetraidro-2-furancarboxamida;

1-metil-N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-L-prolinamida;

1-metil-N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-4-piperidinacarboxamida;

N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)tetraidro-2H-piran-4-carboxamida;

(4R)-4-flúor-1-metil-N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-L-prolinamida;

4-metil-N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-1-piperazinacarboxamida;

N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)acetamida;

(2R)-N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-

pirrolidinil)etil)tetraidro-2-furancarboxamida;
N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-4-morfolinacarboxamida;
1-metil-N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-1H-imidazol-5-carboxamida;
1-metil-N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-L-prolinamida;
N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-2-(3-piridinil)acetamida;
N^2,N^2-dimetil-N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)glicinamida;
1-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-3-(3-piridinil)ureia;
(1R,1'R)-2,2'-((2,2'-dimetil-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina);
((2,2'-dimetil-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila;
(1R,1'R)-2,2'-((2-metil-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina);
((2-metil-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila;
(1R,1'R)-2,2'-((2-metil-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(2-oxo-1-feniletanol);
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2'-metil-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(2'-metil-4'-(2-((2S)-1-(3-piridinilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(2'-metil-4'-(2-((2S)-1-((2S)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2,2'-dimetil-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

(1R,1'R)-2,2'-((2-(trifluorometil)-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina);

(1R,1'R)-2,2'-((2-(trifluorometil)-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina);

5,5'-(2-(trifluorometil)-4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-pirrolidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol);

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(4R)-1,3-tiazolidina-4,3-diil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina);

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(4R)-1,3-tiazolidina-4,3-diil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila;

(4R,4'R)-4,4'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(3-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-1,3-tiazolidina);

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis((1-metil-1H-imidazol-4,2-diil)(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina);

(1S,1'S)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(1-cicloexil-2-oxoetanol);

(2S,2'S)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(4-metil-1-oxo-2-pentanol);

(2S,2'S)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(3-metil-1-oxo-2-butanol);

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(((3-buten-1-ilóxi)carbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de 3-buten-1-ila;

((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-metilglicil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;

(2S,2'S)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N-metil-1-oxo-2-propanamina);

(4S,4'S)-4,4'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiilcarbonil))bis(1,3-oxazinan-2-ona);

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-etilglicil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-benzilglicil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-isobutilglicil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-sec-butilglicil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-isopropilglicil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-diisopropilglicil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(3-oxetanil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(3-

oxetanil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S,2R)-2-metóxi-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2R)-2-(5-(4'-(2-((2S,5R)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-5-fenil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

rel-(1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)octaidro-1H-indol-2-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;

rel-((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)octaidro-1H-indol-2-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

(1R)-N-etil-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(etilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanamina;

(1R)-N-metil-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(metilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanamina;

N-((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(propilamino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)-1-propanamina;

N-((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(butilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)-1-butanamina;

((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((etoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de etila;

((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(propoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de propila;

((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(butoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de butila;

(2S)-2-hidróxi-N-((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-((2S)-2-hidróxi-3-metilbutanoil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)-3-metilbutanamida;

((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((etoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de etila;

((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((isopropoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de isopropila;

(2S)-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-hidroxipropanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-oxo-2-propanol;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metilpentanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-3-metilbutil)metilcarbamato de terc-butila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-metilpentanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilbutil)metilcarbamato de terc-butila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)metilcarbamato de terc-butila;

((1S,2R)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(terc-butoxicarbonil)-N-metil-L-aloisoleucil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilbutil)metilcarbamato de terc-butila;

(2S)-N,4-dimetil-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-4-metil-2-(metilamino)pentanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-oxo-2-pentanamina;

(2S)-N,3-dimetil-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-metil-2-(metilamino)pentanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-oxo-2-pentanamina;

(2S)-N,3-dimetil-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-metil-2-(metilamino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-oxo-2-butanamina;

(2S,3R)-N,3-dimetil-1-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-metil-2-(metilamino)pentanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-oxo-2-pentanamina;

((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2,3-dimetilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1,2-dimetilpropil)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metila;

(2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(((metoxicarbonil)amino)(tetraidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)etil)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(etilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1,2-dimetilpropil)carbamato de metila;

((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(tetraidro-2H-piran-4-il)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;

((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(tetraidro-2H-piran-4-il)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;

((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(tetraidro-2H-piran-4-il)glicil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-

pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;
((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(tetraidro-2H-piran-4-il)-D-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;
((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(tetraidro-2H-piran-4-il)-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de (3S)-tetraidro-3-furanila;
((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de tetraidro-2H-piran-4-ila;
((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de (3R)-tetraidro-3-furanila;
((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
N-((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-acetamido-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)acetamida;
N-((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-metil-2-(propionilamino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)propanamida;
2-metóxi-N-((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxiacetil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)acetamida;
1-metil-3-((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metilcarbamoil)-L-valil)-

2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)ureia;

1-etil-3-((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((etilcarbamoil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)ureia;

N-((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-metil-2-((metilsulfonil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)metanossulfonamida;

N-((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((etilsulfonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)etanossulfonamida;

N-((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((ciclopropilsulfonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)ciclopropanossulfonamida;

N-((1S)-1-metil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metilsulfonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)metanossulfonamida;

((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-pirimidinil-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;

((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-pirimidinil-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;

((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-pirimidinil-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;

N-((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)-2-pirimidinamina;

((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(1-metil-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;

N-((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)-4,5-diidro-1H-imidazol-2-amina;

((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-pirimidinil-D-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;

((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-pirimidinil-D-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;

((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-pirimidinil-D-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;

N-((1R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)-2-pirimidinamina;

((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(1-metil-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-D-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-D-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-ciclopropil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-D-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;

N-((1R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-

pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)-4,5-diidro-1H-imidazol-2-amina;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(5-amino-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(4,5-diidro-1,3-tiazol-2-il)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-4-pirimidinil-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(ciano(dimetil)carbamimidoil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-3-piridinil-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;
((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-3-piridinil-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;
((1S,2R)-2-metóxi-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-3-piridinil-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;
N-((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)-3-piridinamina;
((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-5-pirimidinil-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-

pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil)etil)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil)etil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-metóxi-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil)etil)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(1H-pirazol-1-ilmetil)etil)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(1H-pirazol-1-ilmetil)etil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(1H-pirazol-1-ilmetil)etil)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-

imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-metóxi-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-metóxi-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((2S)-4-oxo-2-azetidinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;
(2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-azetidinacarboxilato de metila;
(2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1-azetidinacarboxilato de metila;
((1S)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-3-oxopropil)carbamato de metila;
((1R)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-

isopropil-3-oxopropil)carbamato de metila;
((1S)-1-benzil-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-3-oxopropil)carbamato de metila;
((1R)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-3-oxo-1-(2-tienilmetil)propil)carbamato de metila;
((1R)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-3-oxo-1-(3-tienilmetil)propil)carbamato de metila;
((1S)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-3-oxo-1-(2-tienilmetil)propil)carbamato de metila;
((1S,3R)-3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)ciclopentil)carbamato de metila;
((1R)-1-benzil-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-3-oxopropil)carbamato de metila;
((1R)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-(2-fluorobenzil)-3-oxopropil)carbamato de metila;
((1R,3S)-3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)ciclopentil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1R,3S)-3-((metoxicarbonil)amino)ciclopentil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1S,3R)-3-((metoxicarbonil)amino)ciclopentil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de

metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1R,3S)-3-((metoxicarbonil)amino)ciclopentil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1S,3R)-3-((metoxicarbonil)amino)ciclopentil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-(2-piridinil)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(2-piridinilmetil)etil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-metóxi-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(2-piridinilmetil)etil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(2-piridinilmetil)etil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((cis-4-((metoxicarbonil)amino)cicloexil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((trans-4-((metoxicarbonil)amino)cicloexil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((cis-4-(dietilamino)cicloexil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S,2R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((cis-4-(dietilamino)cicloexil)carbonil)-2-

pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metoxipropil)carbamato de metila;
cis-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-N,N-dietilcicloexanamina;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((cis-4-(dietilamino)cicloexil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1S)-1-((1-benzil-1H-imidazol-4-il)metil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-metóxi-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-(1-benzil-1H-imidazol-4-il)-2-((metoxicarbonil)amino)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-(1-benzil-1H-imidazol-4-il)-2-((metoxicarbonil)amino)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-metóxi-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)etil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-(1,3-tiazol-4-il)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)etil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)etil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-metóxi-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-

1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(3-piridinilmetil)etil)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(3-piridinilmetil)etil)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(3-piridinilmetil)etil)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(3-piridinilmetil)etil)carbamato de metila;

((1R,3S)-3-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-metóxi-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)ciclopentil)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-metóxi-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(4-piridinilmetil)etil)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(4-piridinilmetil)etil)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(4-piridinilmetil)etil)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(4-piridinilmetil)etil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(O-(hidróxi(metóxi)fosforil)-N-(metoxicarbonil)-L-tirosil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S,2R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(O-(hidróxi(metóxi)fosforil)-N-(metoxicarbonil)-L-tirosil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-

imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metoxipropil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1S,2R)-2-((metoxicarbonil)amino)cicloexil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1R,2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)cicloexil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1S,2R)-2-((metoxicarbonil)amino)cicloexil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R,2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)cicloexil)carbamato de metila;
((1R,2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((cis-4-(dietilamino)cicloexil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)cicloexil)carbamato de metila;
((1R,2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-acetamido-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)cicloexil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-(1H-indol-3-il)-2-((metoxicarbonil)amino)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S)-1-(1H-indol-3-ilmetil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-metóxi-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-(1H-indol-3-ilmetil)-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-(1H-indol-3-il)-2-((metoxicarbonil)amino)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1S)-1-(4-(aminometil)benzil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(O-benzil-N-(metoxicarbonil)-L-tirosil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S,2R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(O-benzil-N-(metoxicarbonil)-L-tirosil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metoxipropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(4-(benzilóxi)benzil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1S)-1-(4-(benzilóxi)benzil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1R,2R)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)ciclopentil)carbamato de metila;

((1R,2R)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)ciclopentil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1R,2R)-2-((metoxicarbonil)amino)ciclopentil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1S)-1-(4-hidroxibenzil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-(4-hidroxibenzil)-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1S)-1-(4-hidroxibenzil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-

pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1S)-1-(4-(acetamidometil)benzil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1S)-1-(4-(((etilcarbamoil)amino)metil)benzil)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1S,2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)ciclopentil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(((1S,2S)-2-((metoxicarbonil)amino)ciclopentil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1S,2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)ciclopentil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homosseril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S)-3-metóxi-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;
((1S,2R)-2-metóxi-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homosseril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;
((1S,2S)-2-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homosseril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)ciclopentil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil)etil)carbamato de metila;
(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2S)-4-oxo-4,2-

butanodiil)))biscarbamato de dimetila;
(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((3R)-4-metil-1-oxo-1,3-pentanodiil)))biscarbamato de dimetila;
((1R)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-(1-((3R)-3-((metoxicarbonil)amino)-3-fenilpropanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-3-oxo-1-fenilpropil)carbamato de metila;
((1S)-3-((2S)-2-(5-(4'-(2-(1-((3S)-3-((metoxicarbonil)amino)-3-fenilpropanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-3-oxo-1-fenilpropil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-(2-piridinil)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(2-piridinilmetil)etil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-((metoxicarbonil)amino)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-2-oxoetil)carbamato de metila;
(6S,6'S)-6,6'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiilcarbonil))didiidro-2,4(1H,3H)-pirimidinadiona;
(4S,5R,4'S,5'R)-4,4'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiilcarbonil))bis(5-metil-1,3-oxazolidin-2-ona);
N-(3-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-acetamidopropanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-3-oxopropil)acetamida;
(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((3R)-1-oxo-5-fenil-1,3-pentanodiil)))biscarbamato de dimetila;
(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2R)-4-oxo-1-(2-tienil)-4,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetila;
(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2R)-4-oxo-1-(3-tienil)-4,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetila;
(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2S)-4-oxo-1-(2-tienil)-4,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetila;
(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiilcarbonil(1R,2R)-2,1-cicloexanodiil))biscarbamato de dimetila;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2S)-4-(dimetilamino)-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de di-terc-butila;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiilcarbonil(1R,2S)-2,1-cicloexanodiil))biscarbamato de dimetila;

(3S,3'S)-4,4'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N~1~,N~1~-dimetil-4-oxo-1,3-butanodiamina);

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2R)-4-oxo-1-fenil-4,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetila;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiilcarbonil(1R,3S)-3,1-ciclopentanodiil))biscarbamato de dimetila;

((1R)-1-benzil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-fenilpropanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2S)-4-(dimetilamino)-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetila;

(2R,2'R)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-1-oxo-3-fenil-2-propanamina);

((1S)-1-benzil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-fenilpropanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiilcarbonil(1R,3S)-3,1-ciclopentanodiil))biscarbamato de dimetila;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiilcarbonilcis-4,1-cicloexanodiil))biscarbamato de dimetila;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiilcarboniltrans-4,1-cicloexanodiil))biscarbamato de dimetila;

({cis)-4,4'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiilcarbonil))bis(N,N-dietilcicloexanamina);

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-(1,3-tiazol-4-il)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)etil)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-(1-benzil-1H-imidazol-4-il)-2-

((metoxicarbonil)amino)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-((1-benzil-1H-imidazol-4-il)metil)-2-oxoetil)carbamato de metila;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiilcarbonil(1S,2S)-2,1-ciclopentanodiil))biscarbamato de dimetila;

((1S)-3-metóxi-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homosseril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S,4R)-4-flúor-2-(5-(4'-(2-((2S,4R)-4-flúor-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S,4R)-4-hidróxi-2-(5-(4'-(2-((2S,4R)-4-hidróxi-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S,4R)-4-hidróxi-2-(5-(4'-(2-((2S,4R)-4-hidróxi-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil((2S,4R)-4-hidróxi-2,1-pirrolidinadiil)((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila;

(3S,5S,3'S,5'S)-5,5'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil))bis(1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-3-pirrolidinol);

((1S)-2-((2S,4S)-4-hidróxi-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-4-hidróxi-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S,4S)-4-hidróxi-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-4-hidróxi-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S,4S)-4-flúor-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-4-flúor-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-

bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S,4R)-4-flúor-2-(5-(4'-(2-((2S,4R)-4-flúor-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-4-metilpentanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-3-metilbutil)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S,4S)-4-flúor-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-4-flúor-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S,4S)-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-4-flúor-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-4-flúor-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S,4S)-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-4-flúor-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-4-flúor-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S,4R)-4-flúor-2-(5-(4'-(2-((2S,4R)-4-flúor-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil((2S,4R)-4-flúor-2,1-pirrolidinadiil)))bis(N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina);

3-((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((dimetilcarbamoil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)-1,1-dimetilureia;

3-((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(N-(dimetilcarbamoil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)-1,1-dimetilureia;

((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(((2-fluoroetóxi)carbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de 2-fluoroetila;

((1S)-2-etil-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-etil-2-((metoxicarbonil)amino)pentanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-

1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)butil)carbamato de metila;
1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2S)-3-metil-1-oxo-1,2-butanodiil)))ditetraidro-2(1H)-pirimidinona;
((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-4-metilpentanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-3-metilbutil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-4,4-diflúor-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-4,4-diflúor-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((2S)-4,4-diflúor-2,1-pirrolidinadiil)))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina);
(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((2S)-4,4-diflúor-2,1-pirrolidinadiil)))bis(N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina);
((1S,2R)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-4,4-diflúor-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-4,4-diflúor-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metoxipropil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-4,4-diflúor-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-4,4-diflúor-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-4,4-diflúor-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
rac-(1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-4,4-diflúor-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina;
((1S)-1-(((2R,3S)-3-hidróxi-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2R,3S)-3-hidróxi-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2R)-3-hidróxi-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metila;

2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etila;

2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxilato de benzila;

(2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-4-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila;

2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metila;

2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metila;

2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metila;

2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etila;

2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etila;

2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-

imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxilato de benzila;
2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxilato de benzila;
2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxilato de benzila;
2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxilato de benzila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-4-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-N-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
N-metil-2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxamida;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-4-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(4-carbamoil-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
ácido 2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxílico;
ácido 2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-fenil-2-(1-piperidinil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-4-carboxílico;
(2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-

bifenilil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila;

(2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((benziloxi)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina;

((1S)-1-ciclopropil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-ciclopropil-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1S,2R)-2-metóxi-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;

(2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de benzila;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;

(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-metóxi-3-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila;

(2S,2'S)-2,2'-((3-flúor-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-4,2-diil))di(1-

pirrolidinacarboxilato) de di-terc-butila;
(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2,5-diflúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila;
(2S,2'S)-2,2'-((3,3'-diflúor-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil))di(1-pirrolidinacarboxilato) de di-terc-butila;
(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((benzilóxi)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3-flúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila;
(2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((benzilóxi)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3,3'-diflúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila;
(2S)-2-(5-(3-flúor-4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila;
(2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3-flúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila;
(2S)-2-(5-(3-flúor-4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila;
(2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila;
(2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila;
Triacetato de (2S)-2-(5-(3-flúor-4'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila;
(2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(3'-flúor-4'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(3'-flúor-4'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de

metila;
(1R)-N,N-dietil-2-((2S)-2-(5-(3'-flúor-4'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanamina;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
5,5'-(4-metóxi-3,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol);
Tetraacetato de 5,5'-(3-flúor-4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol);
5,5'-(2,5-diflúor-4,4'-bifenildiil)bis(2-((2S)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol);
(1R,1'R)-2,2'-((4-metóxi-3,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina);
((4-metóxi-3,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3-flúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3-flúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3-flúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(3'-flúor-4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3'-flúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(3'-flúor-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-

metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(3'-flúor-4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S,2R)-1-(((2S)-2-(5-(3-flúor-4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metoxipropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3'-flúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3'-flúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(3'-flúor-4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;

((3-flúor-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila;

(1R,1'R)-2,2'-((3-flúor-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina);

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3'-flúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1S)-1-ciclopropil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3-flúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1S)-1-ciclopropil-2-((2S)-2-(5-(3-flúor-4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3'-flúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-

feniletil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(2',5'-diflúor-4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;
((2,5-diflúor-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila;
(1R,1'R)-2,2'-((2,5-diflúor-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina);
((1S)-1-ciclopropil-2-((2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1S,2R)-1-(((2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metoxipropil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3,3'-diflúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3,3'-diflúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-3,3'-diflúor-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

bis(trifluoroacetato) de ((1S,2R)-1-(((2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metoxipropil)carbamato de metila;

((1S)-1-ciclopropil-2-((2S)-2-(5-(3,3'-diflúor-4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;

7,7'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil(2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(7-azabiciclo[2.2.1]heptano);

7,7'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil(2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(7-azabiciclo[2.2.1]heptano);

N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))bis(N-etilciclopropanamina);

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(etoxicarbonil)-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de etila;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(etoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de etila;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiilcarbonil-1,1-ciclopropanodiil))biscarbamato de dimetila;

(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(2-((metoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1,1-dimetil-2-oxoetil)carbamato de metila;

(2R,2'R)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-1-oxo-2-propanamina);

(2R,2'R)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dietil-1-oxo-2-propanamina);
(2R,2'R)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dietil-3-metil-1-oxo-2-butanamina);
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)(metil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)metilcarbamato de metila;
(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1S)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila;
N,N'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2R)-1-oxo-1,2-propanodiil)))bis(N-propil-1-propanamina);
((1S)-2-hidróxi-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-hidróxi-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S,2R)-2-hidróxi-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-3-hidróxi-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;
((1S,2S)-2-hidróxi-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3S)-3-hidróxi-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;
(2S,2'S)-1,1'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-1-oxo-2-propanamina);
(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2R)-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetila;
(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((2S)-1-oxo-1,2-

butanodiil)))biscarbamato de dimetila;
(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila;
(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2,2-dimetilpropil)carbamato de metila;
(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((4S)-5-oxo-1-penteno-5,4-diil)))biscarbamato de dimetila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-seril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-(metoximetil)-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)pentanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)butil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2R)-2-(5-(4'-(2-((2R)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2R)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2R)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de etila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de etila;
(5S)-5-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-

pirrolidinil)carbonil)-2-pirrolidinona;
(1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)ciclopropil)carbamato de metila;
(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1,1-dimetil-2-oxoetil)carbamato de metila;
(2R)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-1-oxo-2-propanamina;
(2S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-1-oxo-2-propanamina;
(1R)-N,N-dietil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-oxazol-2-ilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanamina;
(1R)-N,N-dietil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-piridinilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;
(2R)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-oxo-2-propanol;
(2S)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-oxo-2-propanol;
(1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)ciclobutil)carbamato de metila;
(1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)ciclopentil)carbamato de metila;
N-((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-

pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)-N-propil-1-propanamina;

(4S)-4-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-1,3-oxazolidin-2-ona;

(2R)-1-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dietil-3-metil-1-oxo-2-butanamina;

N-((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)-N-propil-1-propanamina;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

(1R)-N,N-dietil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(4-morfolinil)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanamina;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;

(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;

(1R)-N,N-dietil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-morfolinilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletanamina;

(1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1R)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;

((1R)-1-ciclopropil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1S)-1-ciclopropil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2,2-dimetilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-3-buten-1-il)carbamato de metila;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-(metoximetil)-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)butil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dipropil-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-

feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-imidazol-5-ilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
M66a: ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(dietilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(4-(dietilamino)-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-3-(4-morfolinil)propil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-(metoximetil)-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;
(2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)butanoil)-2-

pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)butil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-3-buten-1-il)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-ciclopropil-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(etil(metil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-D-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;

((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((4-metil-1-piperazinil)carbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dipropil-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dipropil-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(dietilamino)butanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1H-imidazol-4-ilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-O-metil-L-seril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N^2,N^2-dietil-D-asparaginil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2R)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-O-metil-D-seril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-3-metil-D-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-3-amino-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-3-oxopropil)carbamato de metila;

((1S)-1-metil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(1,3-oxazol-2-ilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1S)-1-ciclopropil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-

oxoetil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)propanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)butil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2,2-dimetilpropil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-il(fenil)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-hidróxi-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(etil(metil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-(metoximetil)-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dietil-D-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dipropil-D-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N,N-dipropil-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;
((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(3-hidróxi-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-

5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-3-hidróxi-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3R)-4-hidróxi-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S,3S)-4-hidróxi-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-L-valil-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;

(3S)-3-((metoxicarbonil)amino)-4-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-4-oxobutanoato de benzila;

(3S)-3-((metoxicarbonil)amino)-4-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-4-oxobutanoato de metila;

ácido (3S)-3-((metoxicarbonil)amino)-4-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-4-oxobutanóico;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-4-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxobutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-3-(dimetilamino)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-3-oxopropil)carbamato de metila;

ácido 4,4'-bis(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-bifenilcarboxílico;

ácido 4,4'-bis(2-((2S)-1-((2R)-2-ciclopropil-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-bifenilcarboxílico;

ácido 4,4'-bis(2-((2S)-1-((2S)-2-ciclopropil-2-((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-bifenilcarboxílico;

ácido 4,4'-bis(2-((2S)-1-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-2-bifenilcarboxílico;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2'-carbamoil-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-(hidroximetil)-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(2-((dimetilamino)metil)-4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((2-((dimetilamino)metil)-4,4'-bifenildiil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila;

((1S)-1-(((1S,3S,5S)-3-(5-(4'-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1R)-1-(((1S,3S,5S)-3-(5-(4'-(2-((1S,3S,5S)-2-((2R)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(1S,3S,5S)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3,2-diil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila;

((1S)-2-hidróxi-1-(((1S,3S,5S)-3-(5-(4'-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-3-hidróxi-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(1S,3S,5S)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3,2-diil((2S)-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetila;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(1S,3S,5S)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3,2-diil((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila;

((1S)-1-(((1S,3S,5S)-3-(5-(4'-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)carbamato de metila;

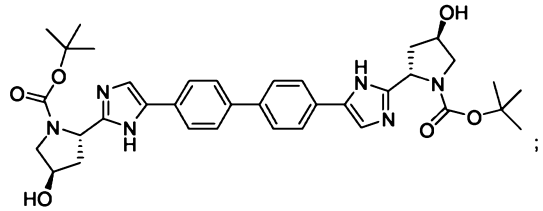
(2-((1S,3S,5S)-3-(5-(4'-(2-((1S,3S,5S)-2-(((metoxicarbonil)amino)acetil)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1S)-2-((1S,3S,5S)-3-(5-(4'-(2-((1S,3S,5S)-2-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-2-il)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila; e

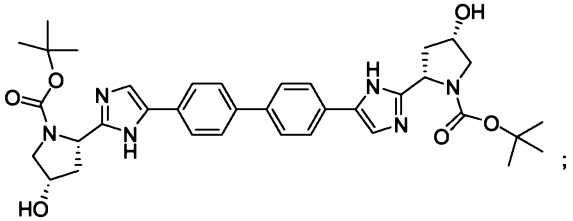
((1S)-1-(((1R,3R,5R)-3-(5-(4'-(2-((1R,3R,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

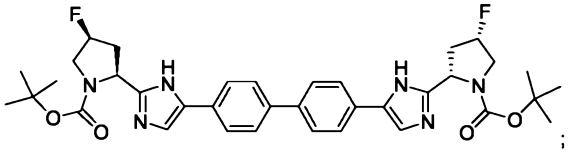
15. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado de

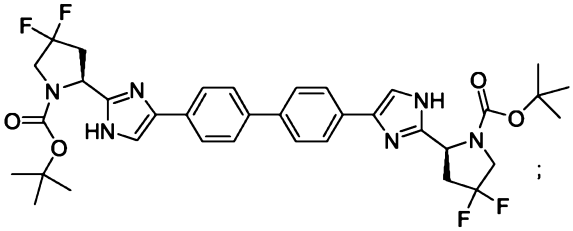


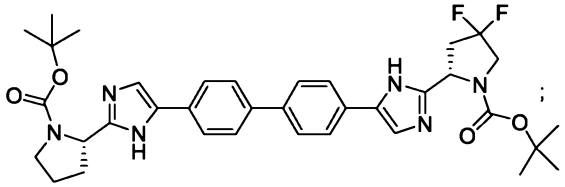
;

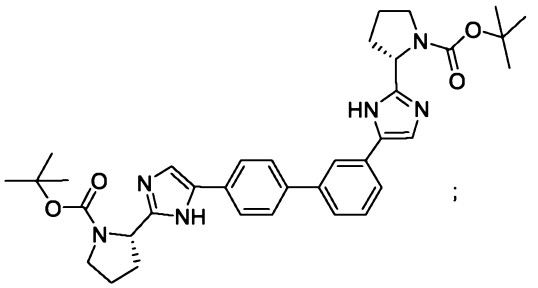


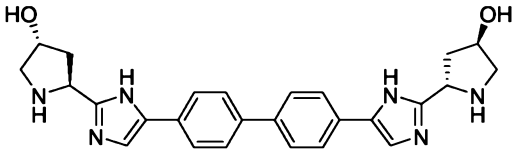
;

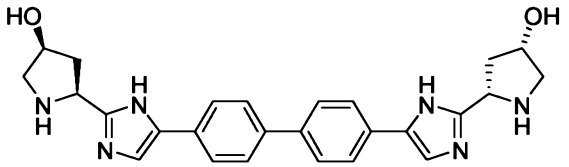

;

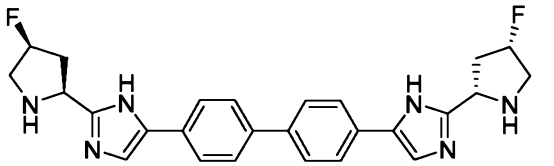

;

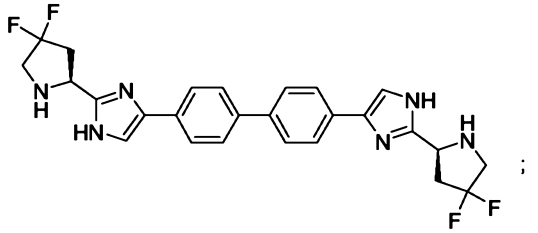

;

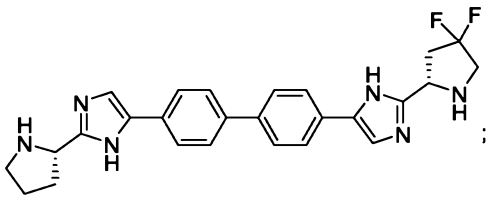

;

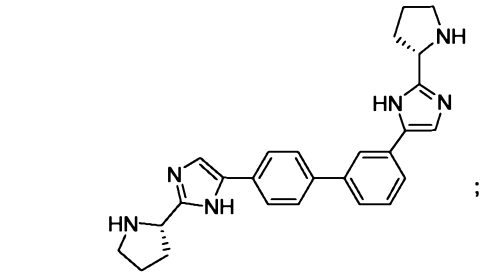

;

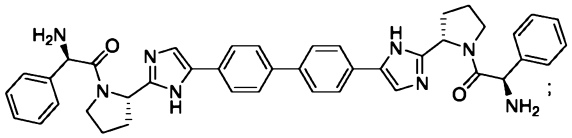

;

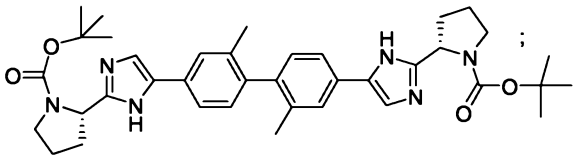

;

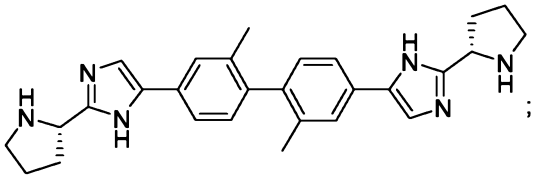

;

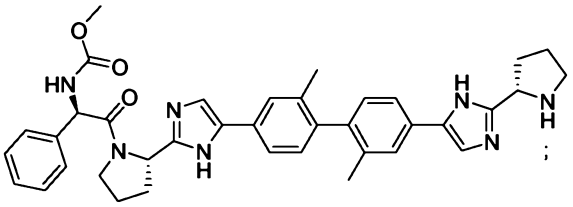

;

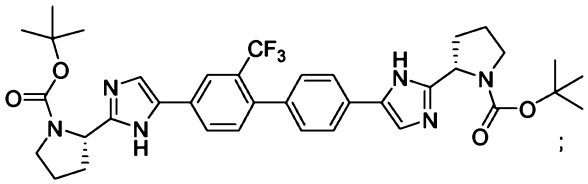

;

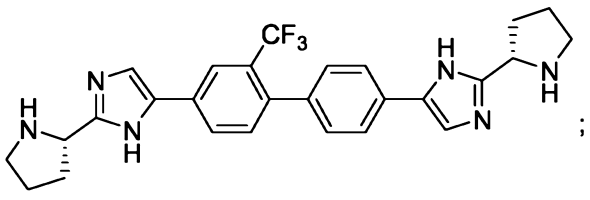

;

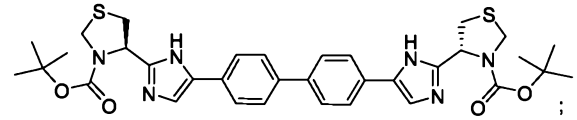

;

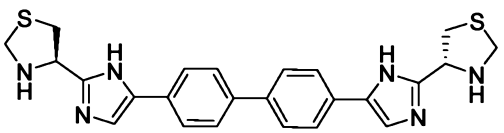

;

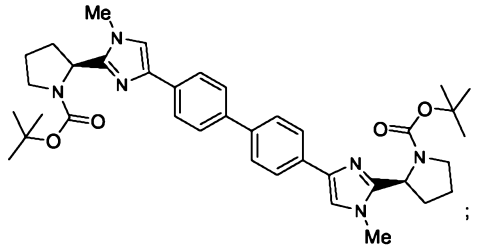

;

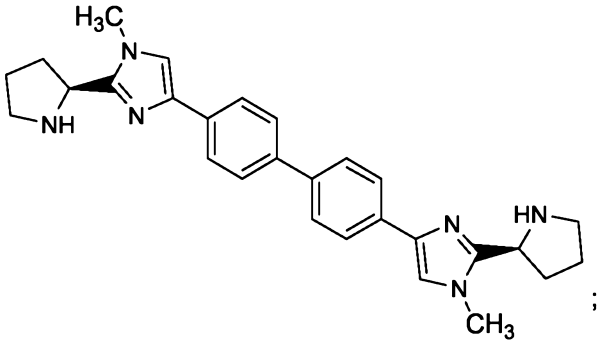

;

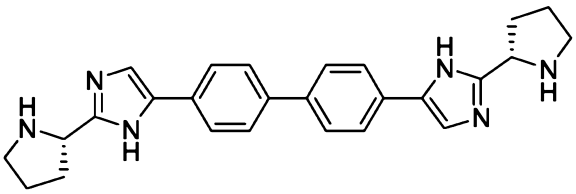

;

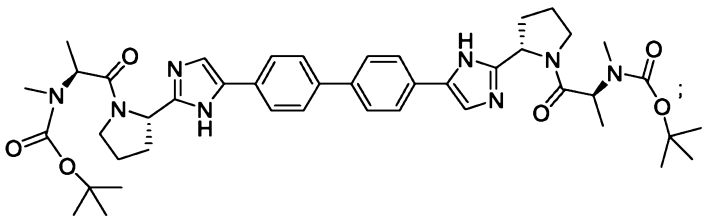

;

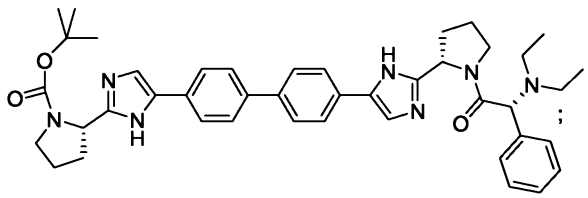

;

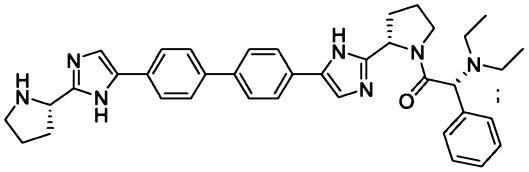

;

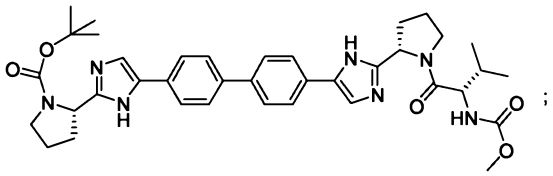

;

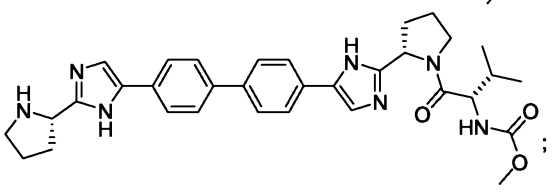

;

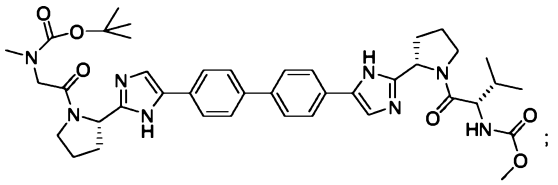

;


;

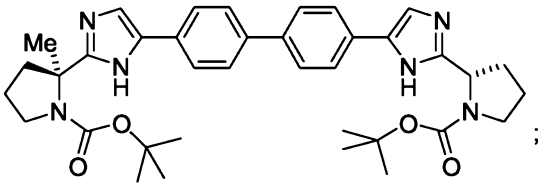

;


;

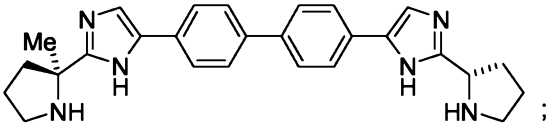

;



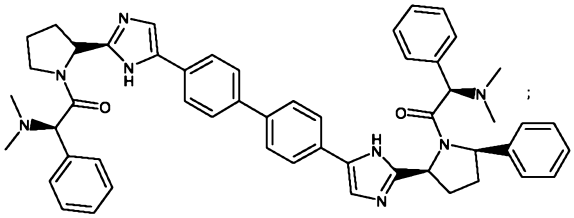
;



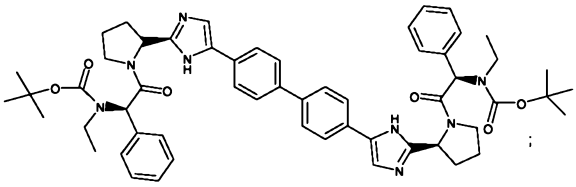
;



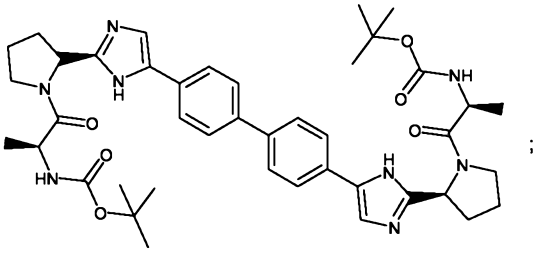
;



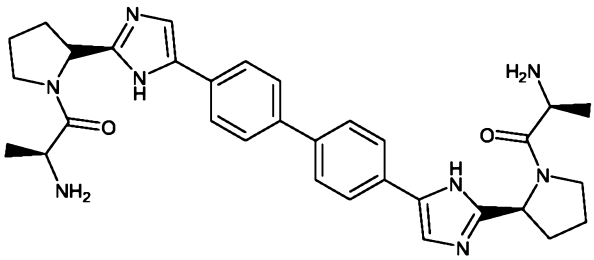
;



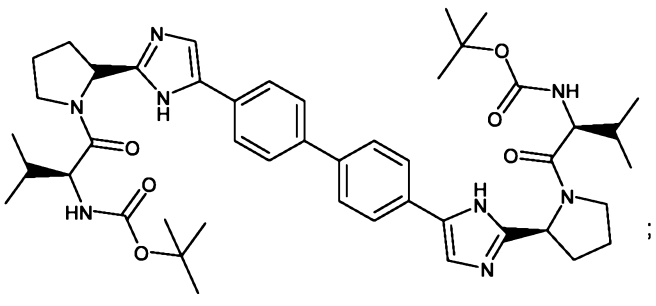
;



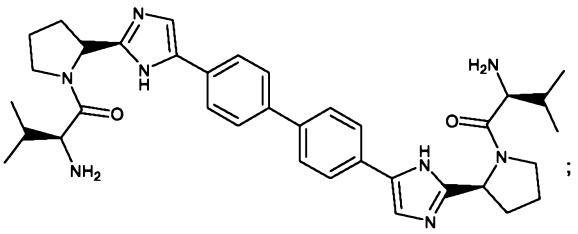
;

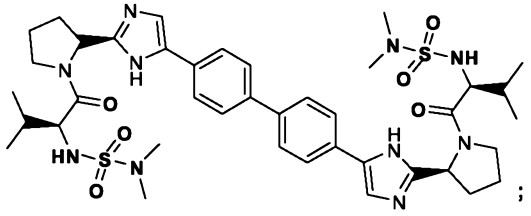


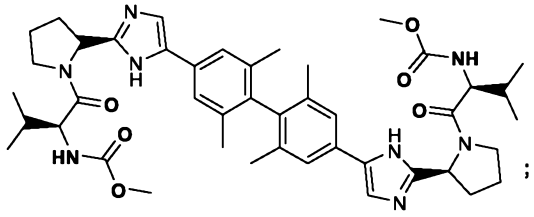
;

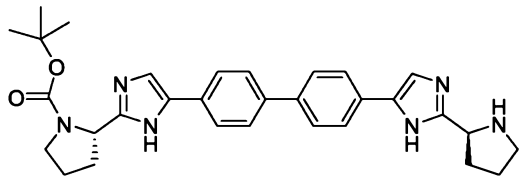


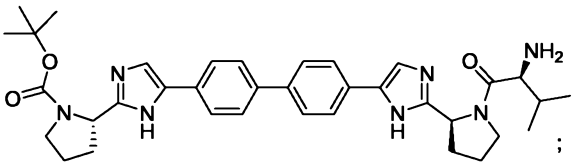
;

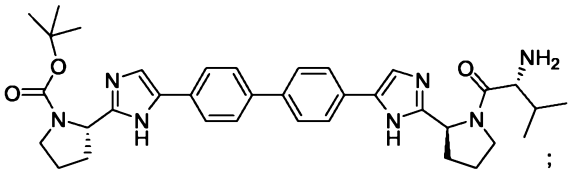

;

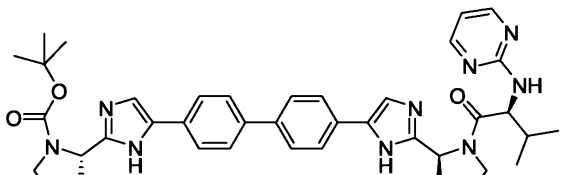

;

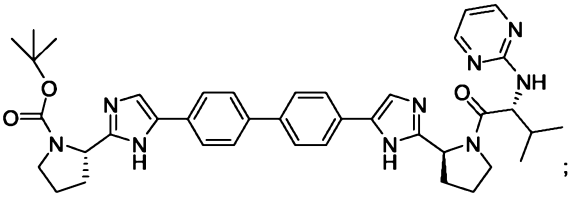

;

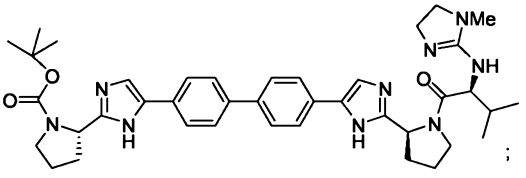

;

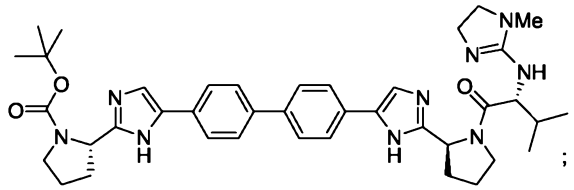

;

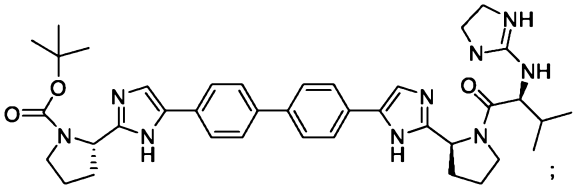

;

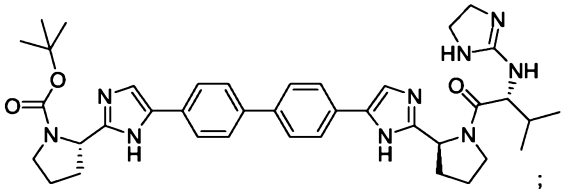

;

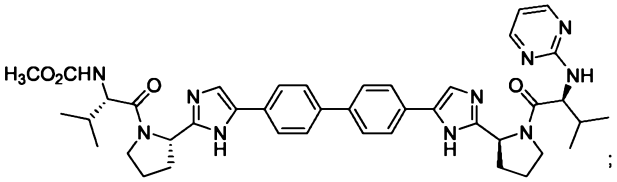

;

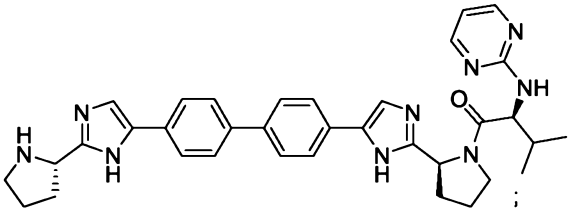

;

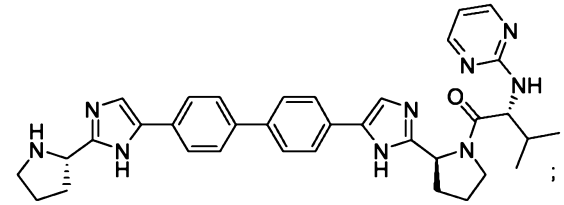

;

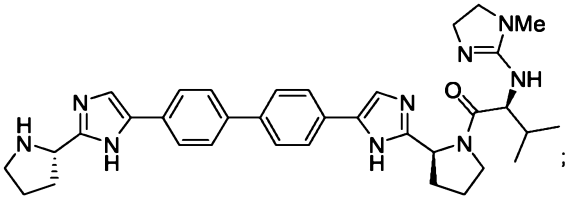

;

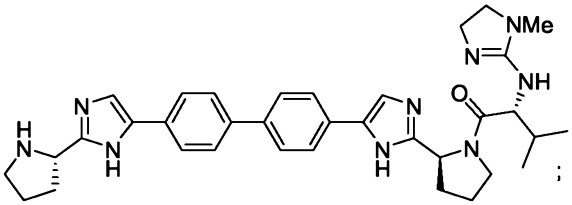

;

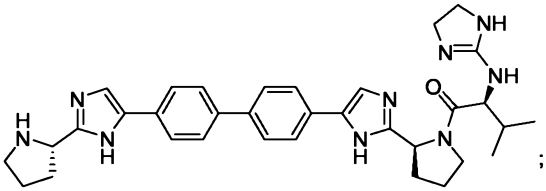

;

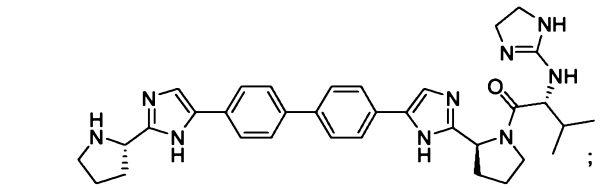

;

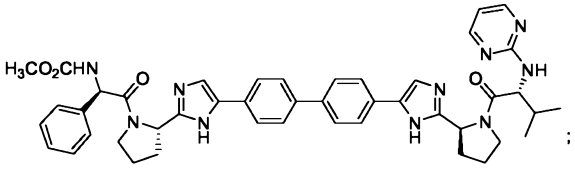

;

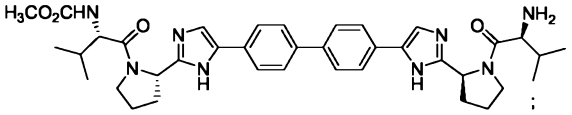

;

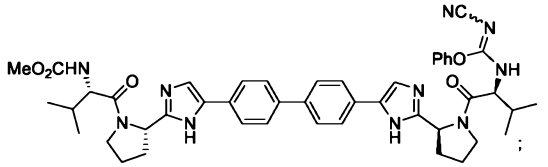

;

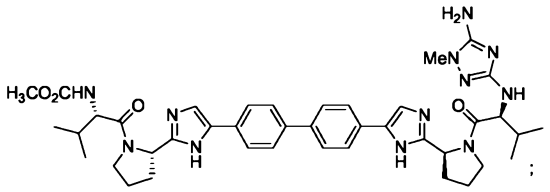

;

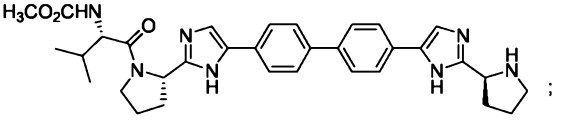

;

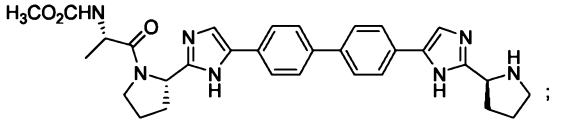

;

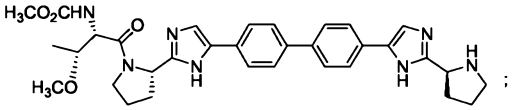

;

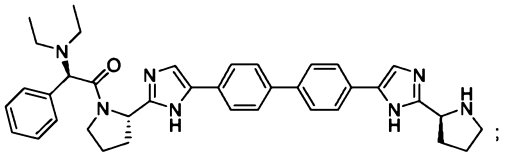

;

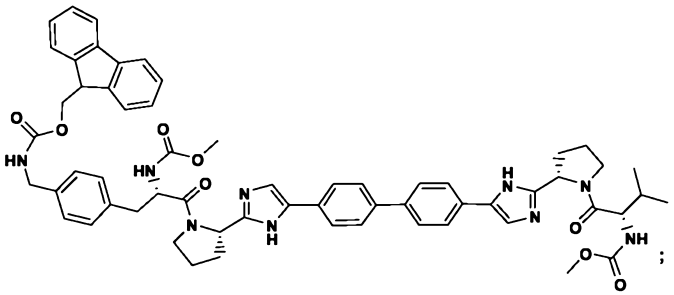

;

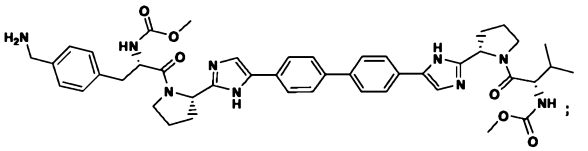

;

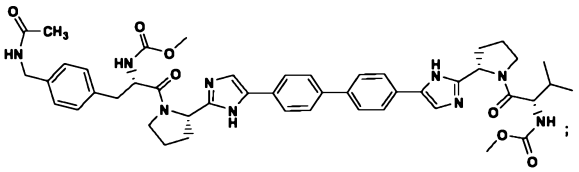

;

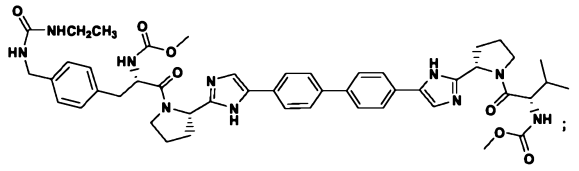

;

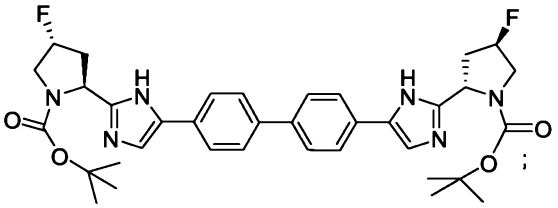

;

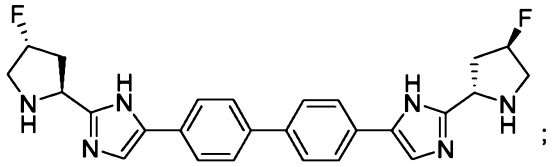

;

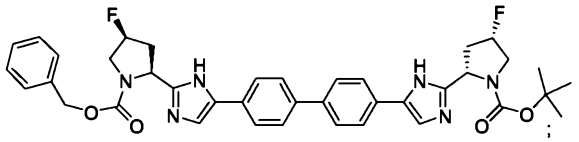

;

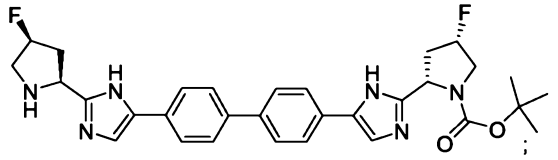


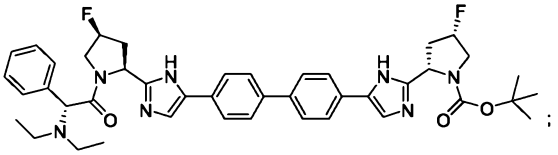


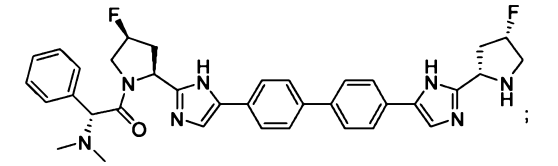


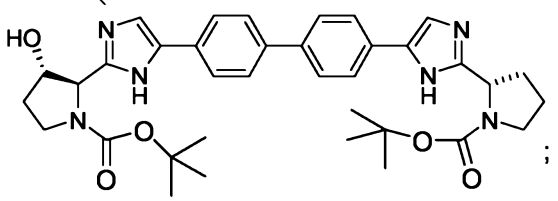


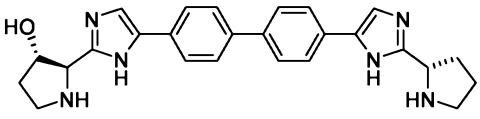


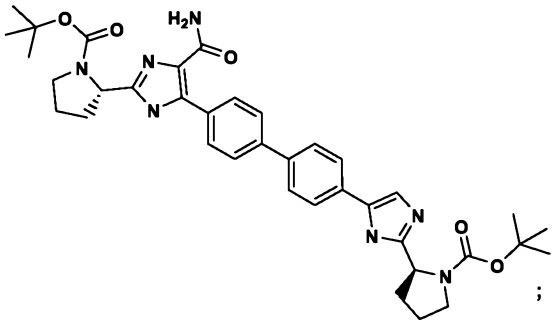


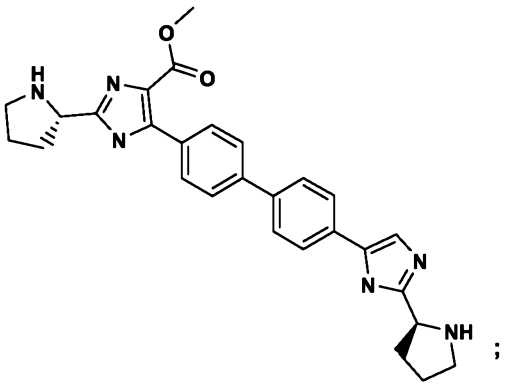


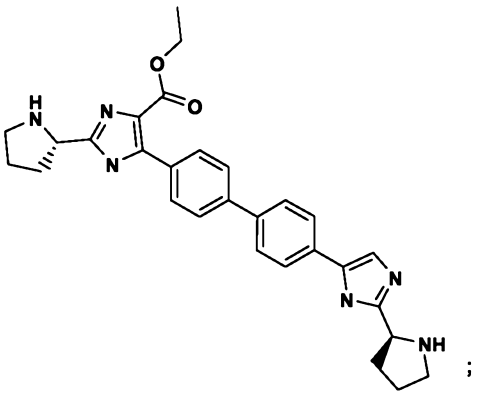


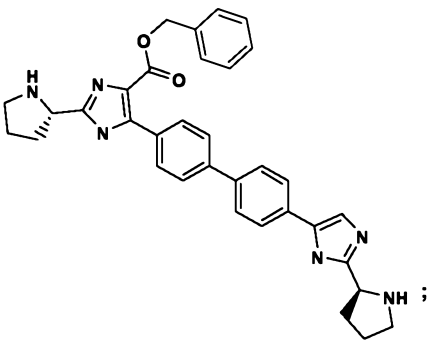


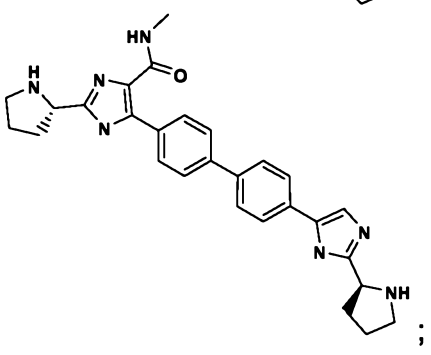


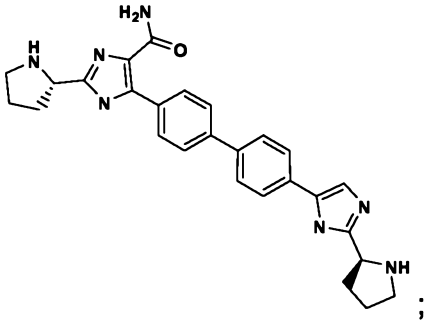

;

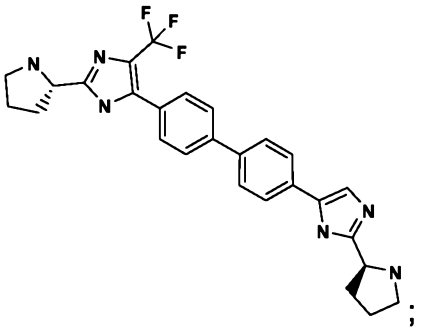

;

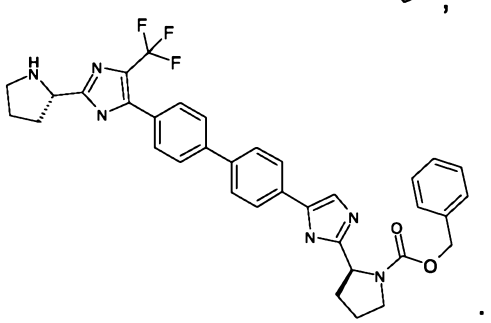

;

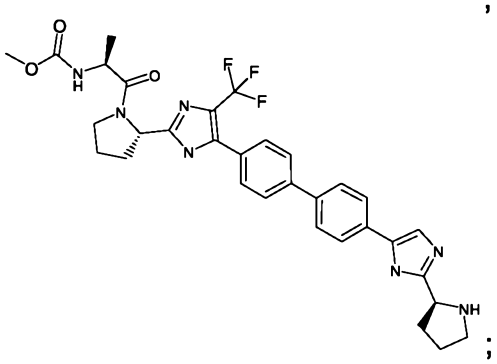

;

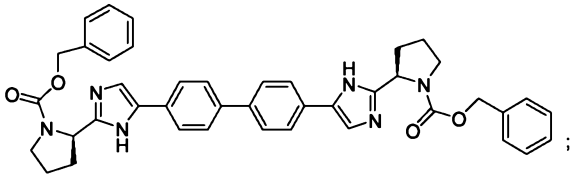

;

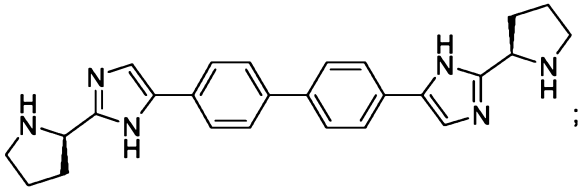

;

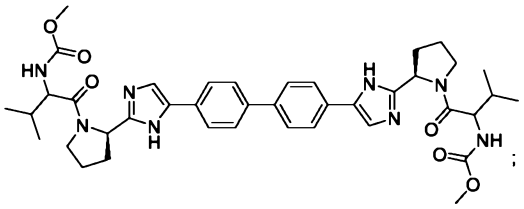

;


;

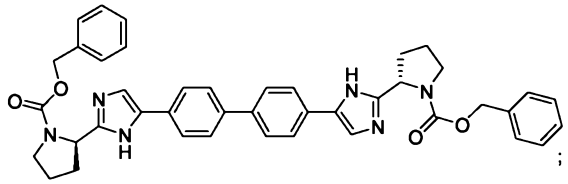

;


;

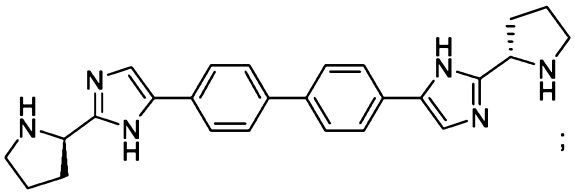

;



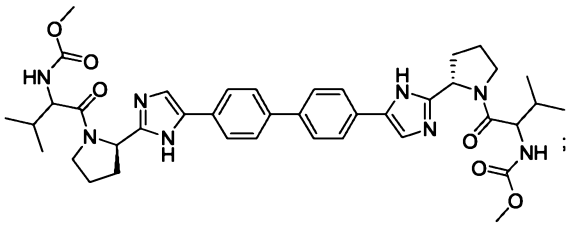
;



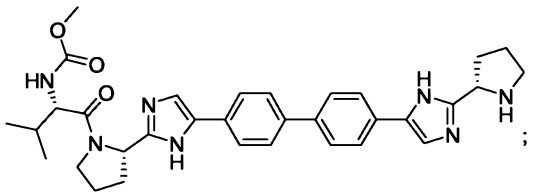
;



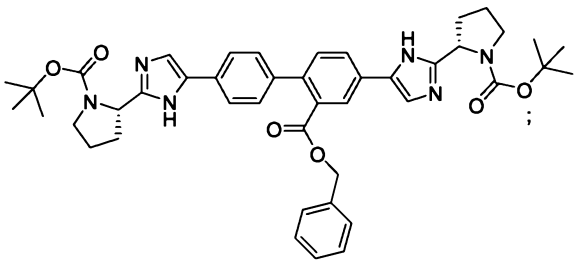
;



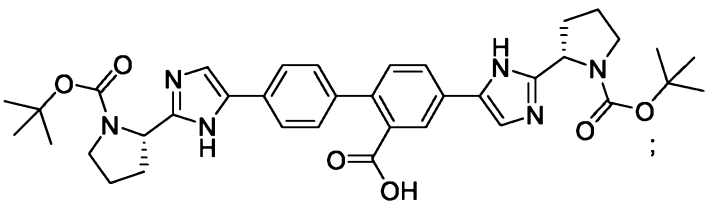
;



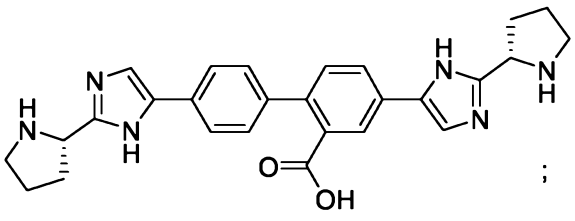
;



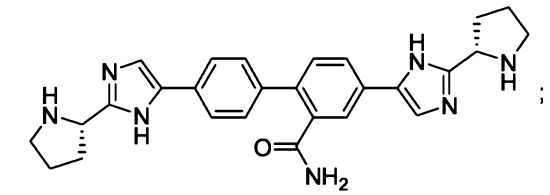
;

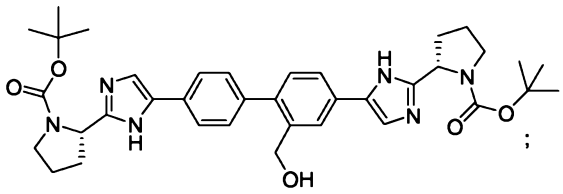


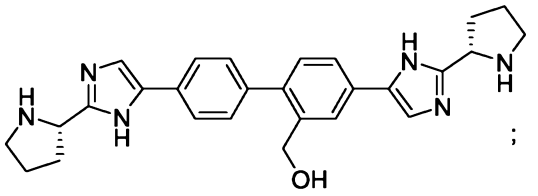
;

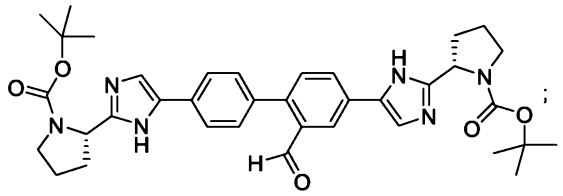


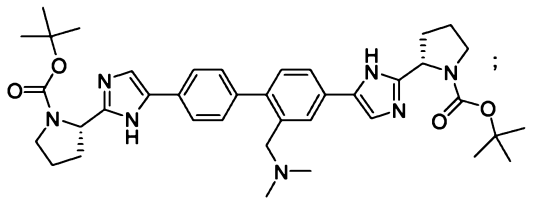
;

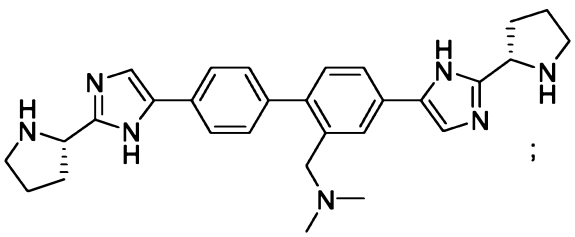

;

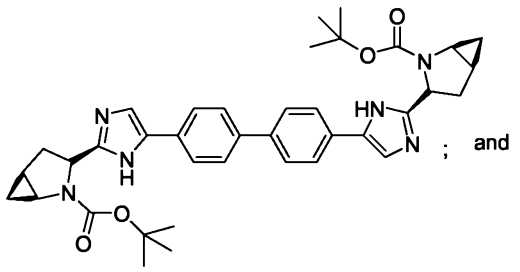

;

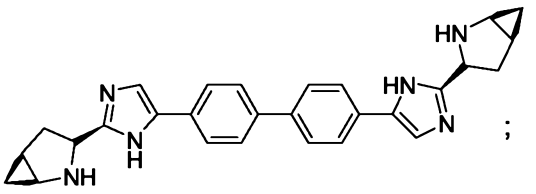

;


;


;


;


; and


;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

16. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado de

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

(1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina);

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-4,4-diflúor-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-4,4-diflúor-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1S)-1-(((1R,3R,5R)-3-(5-(4'-(2-((1R,3R,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila;

((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de metila;

((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-pirimidinil-D-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila;

((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila;

(1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila; e

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2,2-dimetilpropil)carbamato de metila;
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

17. Sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que é sal do composto como definido na reivindicação 16, em que o sal é um sal de di-cloridrato.

18. Composto, caracterizado pelo fato de que é ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

19. Composto, caracterizado pelo fato de que é (1R,1'R)-2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil))bis(N,N-dimetil-2-oxo-1-feniletanamina); ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

20. Composto, caracterizado pelo fato de que é ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dietilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

21. Composto, caracterizado pelo fato de que é ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-4,4-diflúor-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-4,4-diflúor-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

22. Composto, caracterizado pelo fato de que é ((1S)-1-(((1R,3R,5R)-3-(5-(4'-(2-((1R,3R,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-2-il)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metila; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

23. Composto, caracterizado pelo fato de que é ((1R)-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etil)carbamato de

metila; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

24. Composto, caracterizado pelo fato de que é ((1S)-2-metil-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-2-pirimidinil-D-valil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metila; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

25. Composto, caracterizado pelo fato de que é ((1R)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metila; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

26. Composto, caracterizado pelo fato de que é (4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinadiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetila; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

27. Composto, caracterizado pelo fato de que é (1R)-N,N-dimetil-2-oxo-1-fenil-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-tetraidro-2-furanilcarbonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)etanamina; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

28. Composto, caracterizado pelo fato de que é ((1S)-2-((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metila; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

29. Composto, caracterizado pelo fato de que é ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2,2-dimetilpropil)carbamato de metila; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

30. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

31. Composição de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um ou dois compostos adicionais tendo atividade anti-HCV.

32. Composição de acordo com a reivindicação 31, caracterizada pelo fato de que pelo menos um dos compostos adicionais é um interferon ou uma ribavirina.

33. Composição de acordo com a reivindicação 32, caracterizada pelo fato de que o interferon é selecionado de interferon alfa 2B, interferon alfa pegilado, interferon de consenso, interferon alfa 2A, e interferon tau linfoblastóide.

34. Composição de acordo com a reivindicação 31, caracterizada pelo fato de que pelo menos um dos compostos adicionais é selecionado de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, um composto que realça o desenvolvimento de uma resposta de célula T auxiliar tipo 1, RNA de interferência, RNA anti-sentido, Imiqimod, ribavirina, um inibidor de inosina 5'-monofosfato desidrogenase, amantadina, e rimantadina.

35. Composição de acordo com a reivindicação 31, caracterizada pelo fato de que pelo menos um dos compostos adicionais é eficaz para inibir a função de um alvo selecionado de HCV metaloprotease, HCV serina protease, HCV polimerase, HCV helicase, proteína NS4B de HCV, entrada de HCV, reunião de HCV, saída de HCV, proteína NS5A de HCV, e IMPDH para o tratamento de uma infecção por HCV.