

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Felipe Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-124967-00015-0000

Fecha: 2014-01-27 16:33:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 32

Medellín

María Clara Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Re: Expediente N°. 11-124.967

Solicitud de Patente de Invención titulada: "DERIVADOS DE METIL [(2S)-1-
{(2S)2-{2-[(2S)-1{(2S)-2-[(METOXYCARBONYL)AMINO]-3-METILBUTANOYL}
PIRROLIDIN-IL]-1H-IMIDAZOLIL}INDOLO[1,2-C][1,3]BENZOXAZINIL)-1H-
IMIDAZOLIL}PIRROLIDINIL]-3-METIL-1-OXOBUTANIL]CARBAMATO COMO
INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C"

Solicitante: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Nuestra Ref.: P2011/000164

MEMORIAL DE ALCANCE

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito dar alcance al memorial de respuesta al examen de fondo radicado el 08 de enero de 2014, para adjuntar las hojas sustitutas a las páginas 59, 61, 63, 66, 68, 70, 74, 76, 77, 79, 84, 86, 88, 90, 101, 104, 110, 113, 114, 116, 118, 120, 121, 123, 125, 128, 133, 134, 136, 142 y 143, con el fin de superar las objeciones elevadas respecto a la claridad del Capítulo Descriptivo.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

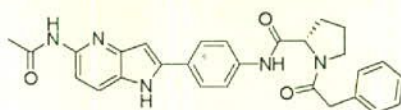
T.P. 74.295

Anexo: Hojas sustitutas 59, 61, 63, 66, 68, 70, 74, 76, 77, 79, 84, 86, 88, 90, 101, 104, 110, 113, 114, 116, 118, 120, 121, 123, 125, 128, 133, 134, 136, 142 y 143.

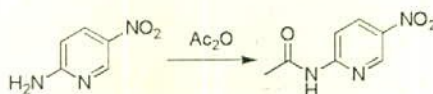
t-BuOK, KOt-Bu	<i>tert</i> -butóxido potásico
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	Trifluoroanhídrido acético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
ZnCl ₂	Cloruro de cinc

EJEMPLOS

Ejemplo 1: N-{4-[5-(acetilamino)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]fenil}-1-(fenilacetil)-L-prolinamida

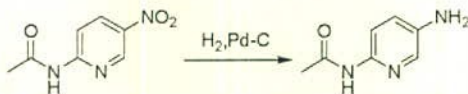


5 Etapa 1



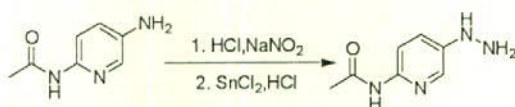
A una suspensión de 2-amino-5-nitropiridina (25,0 g, 0,18 mol) y 0,5 g de DMAP en 200 ml de piridina, se le añadió gota a gota Ac₂O (37 g, 0,36 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 5 horas. El producto volátil se retiró al vacío. *El residuo* se lavó con EtOAc para producir un sólido de color blanquecino (28 g, 86%). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 182.

Etapa 2



Una mezcla heterogénea de 2-acetamido-5-nitropiridina (28 g, 0,15 mol) y Pd al 10%/C (2,8 g) en 300 ml de MeOH se agitó a 344,74 kPa (50 psi) de H₂ durante 6 horas. La mezcla se filtró a través de CELITE, y se concentró al vacío para producir un sólido (20,5 g). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 152.

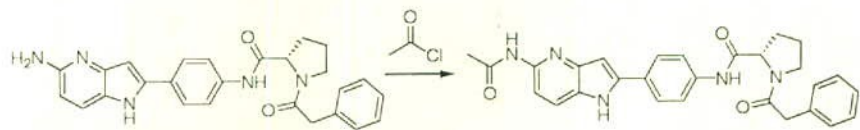
Etapa 3



Se añadió lentamente NaNO₂ (5,4 g, 78,2 mmol) a una solución de 2-acetamido-5-aminopiridina (9,0 g, 60 mmol) en HCl acuoso 6 M (300 ml) a 0 °C y se agitó durante 45 minutos. Se añadió una solución de SnCl₂ (40,5 g, 180 mmol) en 15 ml de HCl acuoso 6 M y la mezcla de reacción se dejó calentar a TA lentamente mientras se agitaba durante 16 horas. La mezcla de reacción se

resultante se agitó a TA durante una noche. Después de que la reacción se completara, la mezcla se purificó por HPLC prep. (10 mg). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 440.

Etapa 8



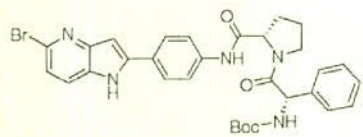
- 5 Una mezcla de producto de la etapa 7 (10 mg, 0,023 mmol) y TEA (3 g, 0,03 mmol) en CH₃CN (100 ml) se agitó a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (2 mg, 0,023 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 0,5 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (5 mg). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 482. ¹H RMN (MeOD): δ 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74~7,89 (m, 4H), 7,26~7,32 (m, 5H), 7,00~7,02 (m, 2H), 4,63~4,64 (m, 1H), 3,72~3,84 (m, 4H), 2,18~2,33 (m, 2H), 2,07~2,10 (m, 5H).
- 10

Ejemplos 2-3

Los compuestos de los Ejemplos 2 y 3 se prepararon de una manera similar partiendo del intermedio 7 en la etapa 6.

Ejemplo	Estructura	PM	Nombre
2		654,776	(2S)-1-(fenilacetil)-N-{2-[4-({[(2S)-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-il]carbonil} amino)fenil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il}pirrolidin-2-carboxamida
3		686,774	(2S)-2-[(2-{4-[(2S)-1-[(benciloxi)carbonil]pirrolidin-2-il]carbonil} amino)fenil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)carbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

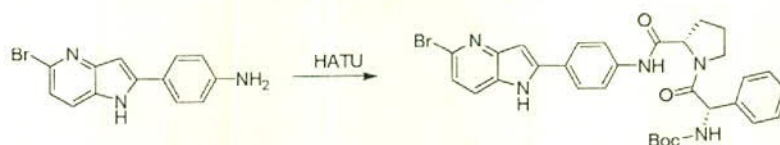
- 15 Ejemplo 4: {(1S)-2-[(2S)-2-{[4-(5-bromo-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)fenil]carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de terc-butilo



Etapa 1

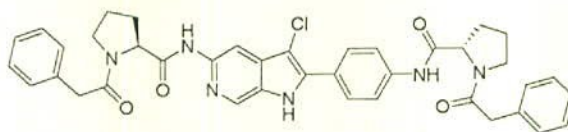
La reacción se realizó de forma similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1, etapa 6. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 288.

Etapa 6

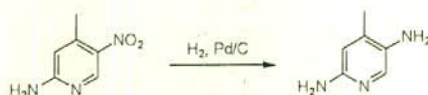


5 A una suspensión del producto de la etapa 5 (0,1 mmol), N-Boc-L-Phg-L-Pro-OH (0,1 mmol) y DIPEA (20 mg, 0,15 mmol) en 1 ml de CH₃CN se le añadió HATU (42 mg, 0,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante una noche, se concentró y se purificó por RPLC para dar el compuesto deseado. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 619. ¹H RMN (MeOD 400) δ: 7,85~7,77 (m, 5 H), 7,43~7,36 (m, 6 H), 6,89 (s, 1 H), 5,50 (s, 1H), 4,54 (d, J = 8,0 Hz 1H), 3,93(t, 1 H), 2,10~1,87 (m, 4
10 H) 1,41 (s, 9 H).

Ejemplo 5: (2S)-N-3-cloro-2-[4-((2S)-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-il)carbonilamino]fenil]-1H-pirrolido[2,3-c]piridin-5-il]-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-carboxamida

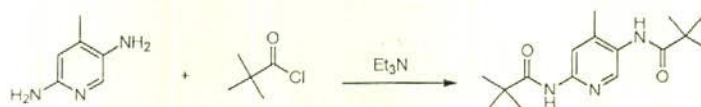


Etapa 1

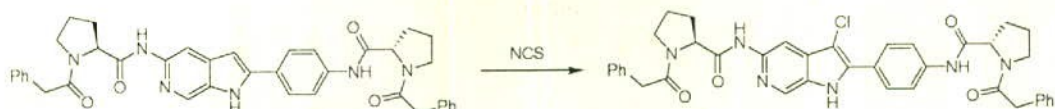


15 Una mezcla heterogénea de 2-amino-4-metil-5-nitropiridina (4,15 g, 27 mmol) y Pd al 10%/C (0,4 g) en 50 ml de THF se agitó en 344,74 kPa (50 psi) de H₂ durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de CELITE y se concentró para producir un sólido de color amarillo (3,20 g). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 124. ¹H RMN (DMSO): δ 7,38 (s, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 4,06 (s, 2 H), 1,96 (s, 3
20 H).

Etapa 2

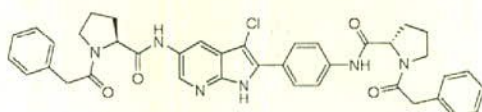


25 Una mezcla de diamina de la etapa 1 (3,20 g, 26 mmol), TEA (5,25 g, 52 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en THF (100 ml) se agitó a 5-10 °C, después se trató con cloruro de pivaloilo (3,74 g, 31 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 5 horas, se diluyó con una solución al 5% de ácido cítrico y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron, se filtraron y el filtrado se concentró al

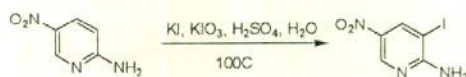


A una solución del producto de la etapa 8 (15 mg, 0,02 mmol) en 2 ml de THF seco se le añadió NCS (2 mg, 0,015 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar 5 mg del producto deseado. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 689. ¹H RMN (MeOD): δ 8,53 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,20~7,23 (m, 10 H), 4,53~4,59 (m, 2 H), 3,64~3,79 (m, 8 H), 1,98~2,25 (m, 8 H).

Ejemplo 6: (2S)-N-[3-cloro-2-[4-([[(2S)-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-il]carbonil]amino)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-carboxamida

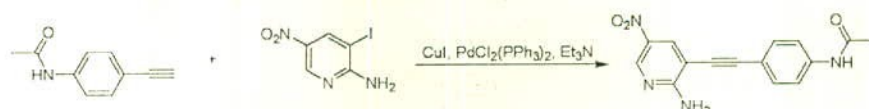


Etapa 1



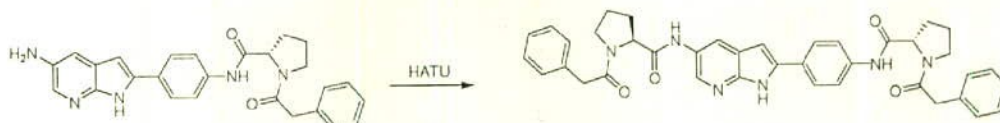
Se disolvió 2-amino-5-nitropiridina (7,00 g, 50,0 mmol) en H₂SO₄ (2 M, 100 ml). Se añadió una porción de yodato potásico (4,28 g, 20 mmol) a TA con agitación. La solución se calentó a 100 °C a reflujo. Se añadió gota a gota yoduro potásico (8,00 g, 48,2 mmol) durante 1 hora en forma de una solución en agua (20 ml). Dio como resultado una solución de color pardo, con recolección de yodo sólido en el condensador de reflujo. El calentamiento a reflujo continuó durante 30 minutos y la mezcla se enfrió a TA. La mezcla se ajustó a pH 7 con la adición cuidadosa de NaHCO₃ sólido. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se añadió CH₂Cl₂ (250 ml). Se añadió tiosulfato sódico sólido con agitación vigorosa hasta que la coloración del yodo desapareció. Una cantidad significativa de sólido de color amarillento se extrajo de la solución, que se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar un sólido de color amarillo (10,5 g). La fracción de CH₂Cl₂ se filtró a través de un papel de filtro tratado con silicona y se evaporó para dar un sólido de color amarillo (2,4 g). Los sólidos se combinaron para dar la yodopiridina deseada (12,7 g). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 266. ¹H RMN (DMSO): δ 8,89 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 7,75 (s a, 1 H).

Etapa 2



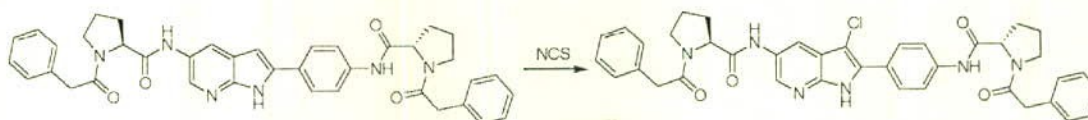
Una solución del yoduro (1,05 g, 4,8 mmol), 4-etinilacetanilida (636 mg, 4,0 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (76 mg, 0,4 mmol) en 10 ml de Et₃N y 5 ml de DMF se agitó a TA durante 17 horas en

6



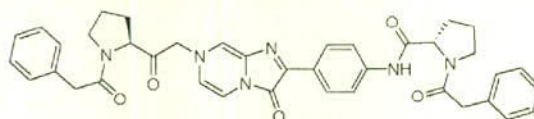
El producto de la etapa 6 se acopló a 1 equivalente de *N*-fenilacetil-L-prolina usando 1 equivalente de HATU y DIEA de una manera similar a la que se ha mostrado en el Ejemplo 1. MS (ESI) *m/e* (*M*+*H*⁺): 655. ¹H RMN (MeOD): δ 8,26 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,30~7,51 (m, 3 H), 7,18~7,27 (m, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 4,51~4,56 (m, 2 H), 3,61~3,76 (m, 8 H), 1,95~2,15 (m, 8 H).

Etapa 8

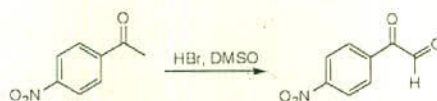


A una solución del producto de la etapa 7 (30 mg, 0,04 mmol) en 4 ml de THF seco se le añadió NCS (4 mg, 0,03 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado. MS (ESI) *m/e* (*M*+*H*⁺): 690. ¹H RMN (MeOD): δ 8,29 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,81~7,84 (m, 2 H), 7,66~7,69 (m, 2 H), 7,18~7,29 (m, 10 H), 4,52~4,55 (m, 2H), 3,62~3,78 (m, 8 H), 1,90~2,29 (m, 8 H).

Ejemplo 7: *N*-[4-(3-oxo-7-{2-oxo-2-[(2*S*)-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-il]etil}-3,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-il)fenil]-1-(fenilacetil)-L-prolinamida

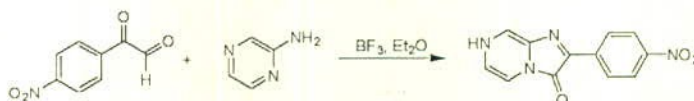


Etapa 1



A una solución agitada de 4-nitroacetofenona (20 g, 121 mmol) en 100 ml de DMSO se le añadieron lentamente 42 ml de HBr acuoso al 48% (363 mmol). La solución se agitó en un matraz abierto a 55 °C y la reacción se siguió de TLC. Cuando el material de partida se consumió, la solución se vertió en hielo. Los productos sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron al vacío a TA sobre P₂O₅.

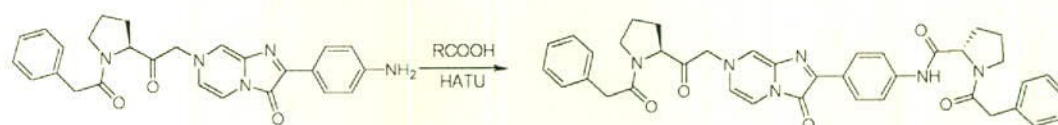
ETAPA 2



Se añadió en una porción arilgloxal hidrato (5 g, 27,8 mmol) sobre una suspensión de la amina heterocíclica (2,773 g, 29,2 mmol) en cloruro de metileno (10 ml). La suspensión resultante se trató con 1 gota de BF₃·Et₂O recién destilado y se agitó hasta que la mayor parte de la amina se

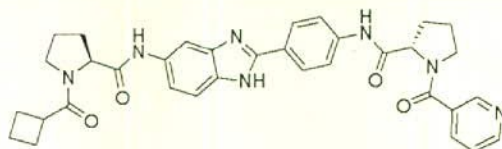
Se añadió una solución del producto de la etapa 5 (180 mg, 0,371 mmol) en EtOH absoluto (3 ml) a cloruro estannoso dihidrato (418,6 mg, 1,85 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió en hielo/agua (50 ml) y el pH se hizo alcalino fuerte mediante la adición de NaOH saturado (100 ml) antes de la extracción con EtOAc (2 x). La fase orgánica se combinó y se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para producir el producto en bruto (150 mg). MS (ESI) m/z: (M+H⁺) 456.

Etapa 7

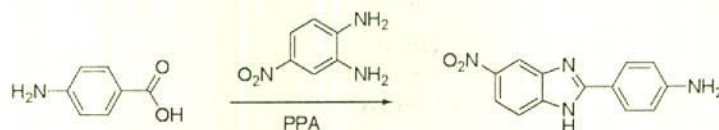


La mezcla del producto de la etapa 6 (30 mg, 0,066 mmol), *N*-fenilacetil-L-prolina (46,08 mg, 0,197 mmol), DIPEA (50,1 mg, 0,197 mmol) en CH₃CN (2 ml) se agitó a TA durante 5 minutos y después a la mezcla se le añadió HATU (74,86 mg, 0,197 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche, se concentró y el residuo se purificó por RPLC para dar el compuesto deseado (20 mg). ¹H RMN (DMSO) δ: 9,26 (s, 1H), 8,84-8,86 (m, 2H), 7,79-8,03 (m, 4H), 7,11-7,31 (m, 12H), 4,41-4,63 (m, 2H), 3,52-3,80 (m, 12H), 2,26-2,12 (m, 2H), 1,87-1,75 (m, 6H).

Ejemplo 8: (2S)-1-(ciclobutilcarbonil)-N-{2-[4-((2S)-1-(piridin-3-ilcarbonil)pirrolidin-2-il)carbonillamino]fenil]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-carboxamida

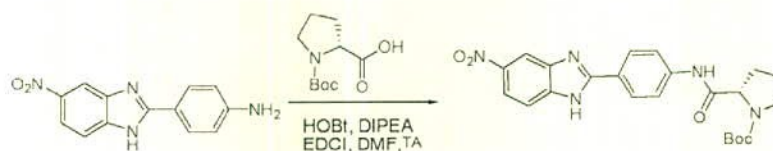


Etapa 1

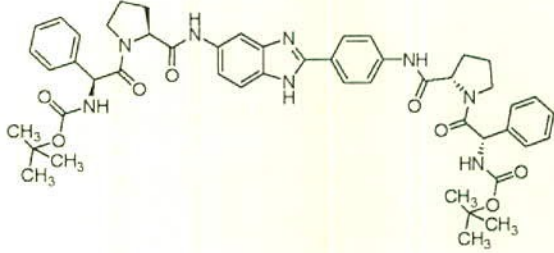
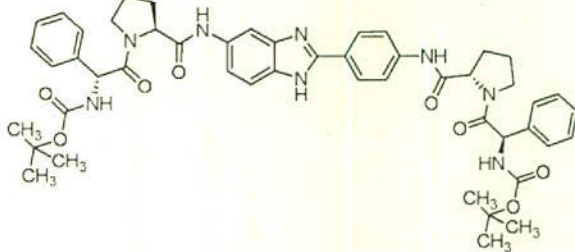


Se añadieron ácido p-aminobenzoico (0,200 g, 1,45 mmol) y nitrofenileno diamina (0,221 g, 1,45 mmol) en PPA (30 ml). La mezcla se agitó a 210 °C durante 20 minutos. Después, se vertió en hielo agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (NaSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 200 mg del compuesto deseado. MS m/z: 255 (M+1).

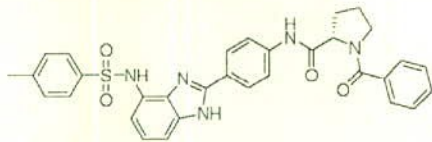
Etapa 2



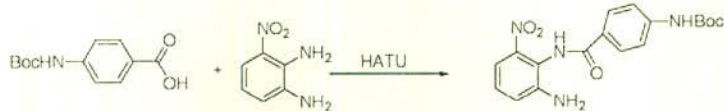
8

Ejemplo	Estructura	PM	Nombre
			carboxamida
14		885,041	{(1S)-2-[(2S)-2-({4-[5- ({[(2S)-1-{(2S)-2-[(terc- butoxicarbonil)amino]-2- fenilacetil]pirrolidin-2- il]carbonil}amino)-1H- bencimidazol-2- il]fenil} carbamoil)pirrolidin- 1-il]-2-oxo-1- feniletil} carbamato de terc- butilo
15		885,041	{(1R)-2-[(2S)-2-({4-[5- ({[(2S)-1-{(2R)-2-[(terc- butoxicarbonil)amino]-2- fenilacetil]pirrolidin-2- il]carbonil}amino)-1H- bencimidazol-2- il]fenil} carbamoil)pirrolidin- 1-il]-2-oxo-1- feniletil} carbamato de terc- butilo

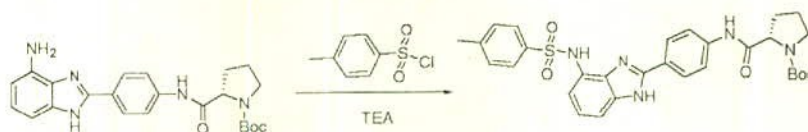
Ejemplo 16: (2S)-2-[[4-(4-[(4-metilfenil)sulfonil]amino)-1H-bencimidazol-2-il]fenil]carbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de bencilo



5 Etapa 1

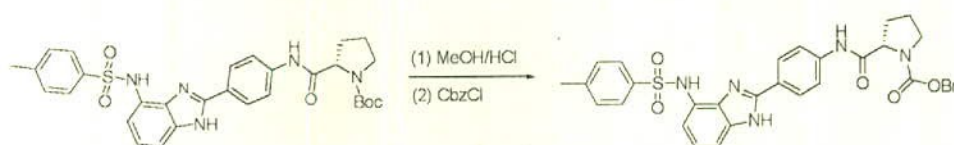


A una solución de ácido *N*-Boc-*p*-aminobenzoico (1,86 g, 7,84 mmol) en DMF se le añadieron 3-nitrofenilenodiamina (1,0 g, 6,536 mmol), HOBt (0,875 g, 6,536 mmol) y EDCI (2,5 g, 9,804 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a TA. El exceso de disolvente se retiró a presión reducida y el



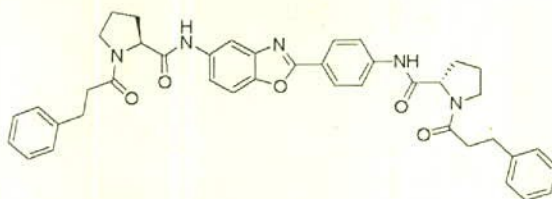
A una solución del compuesto de la etapa 4 anterior (0,196 g, 0,465 mmol) en THF se le añadieron gota a gota TEA (0,070 g, 0,693 mmol) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (0,088 g, 0,461 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante una noche y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó (NaSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar 110 mg del compuesto deseado. MS m/z: 576 (M+1). ¹H RMN (MeOD) δ: 7,98-8,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,78-7,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,66-7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,26-7,28 (m, 11H), 7,19-7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,07-7,09 (m, 2H), 4,36-4,38 (m, 1H), 3,55-3,58 (m, 2H), 2,32-2,35 (m, 4H), 1,89-2,11 (m, 3H), 1,50 (s, 9H).

Etapa 6

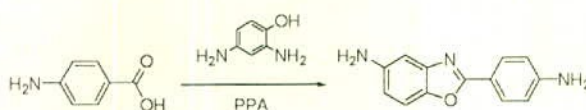


El producto de la etapa 5 anterior (0,180 g, 0,312 mmol) se agitó en MeOH/HCl (5,0 ml) durante 1 hora a TA. El disolvente se retiró a presión reducida y se secó a alto vacío. Se usó directamente sin purificación adicional. El residuo se recogió en DMF y se añadieron ácido benzoico (0,042 g, 0,344 mmol), DIPEA (0,320 g, 2,504 mmol) y HATU (0,143 g, 0,375 mmol). La reacción se agitó durante una noche a TA. El exceso de disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (NaSO₄), se filtró, se concentró y se purificó por columna para proporcionar 40 mg del compuesto final. MS m/z: 580 (M+1). ¹H RMN (MeOD) δ: 7,92-7,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23-7,68 (m, 14H), 6,81-6,83 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,65-4,79 (m, 1H), 3,52-3,89 (m, 2H), 2,47-2,58 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,93-2,23 (m, 3H).

Ejemplo 17: (2S)-1-(3-fenilpropanoil)-N-{4-[5-({[(2S)-1-(3-fenilpropanoil)pirrolidin-2-il]carbonil}amino)-1,3-benzoxazol-2-il]fenil}pirrolidin-2-carboxamida

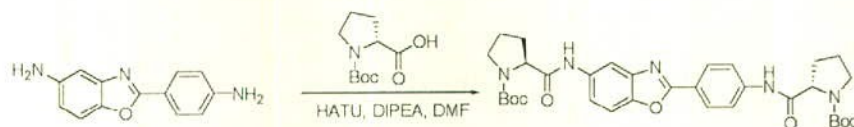


Etapa 1



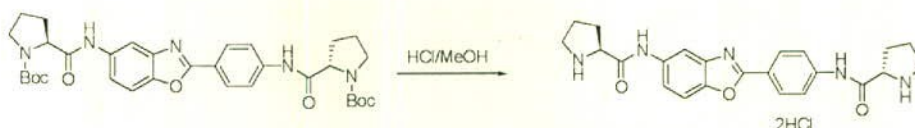
Se combinaron ácido p-aminobenzoico (1,37 g, 10 mmol) y 2,4-diaminofenol (1,24 g, 10 mmol) en una atmósfera de argón y se trató con 12 ml de PPA. La solución resultante se calentó a 200 °C durante 30 minutos. La solución de color negro se vertió en hielo y el sólido de color amarillo resultante se recogió (1,12 g). ¹H RMN (DMSO) δ: 10,2-10,5 (s, 2H), 8,10-8,20 (m, 4H), 7,10-7,80 (m, 3H). MS m/z: 226 (M+1).

Etapa 2



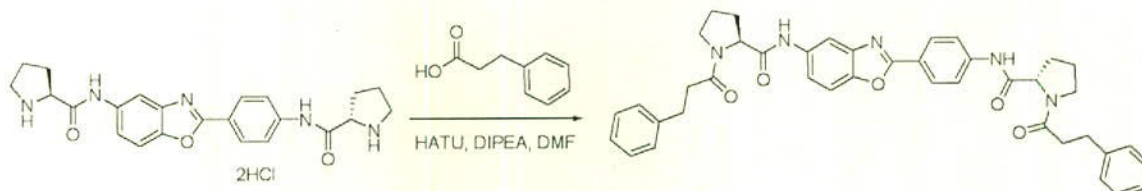
El producto de la etapa 1 anterior (0,100 g, 0,236 mmol), N-Boc-prolina (0,098 g, 0,355 mmol), HATU (0,135 g, 0,355 mmol), TEA (0,100 g, 0,944 mmol) se recogieron en DCM (10 ml) y se agitaron durante una noche a TA. La reacción se diluyó con DCM, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (NaSO₄), se concentró y se purificó por TLC preparativa para proporcionar 100 mg del compuesto deseado. MS m/z: 620 (M+1).

Etapa 3



El producto de la etapa 2 anterior (0,100 g, 0,161 mmol) se agitó en MeOH/HCl (3,0 ml) durante 1 hora a TA y el disolvente se retiró a presión reducida. El compuesto se secó a alto vacío para proporcionar 80 mg del compuesto deseado. MS m/z: 420 (M+1).

Etapa 4

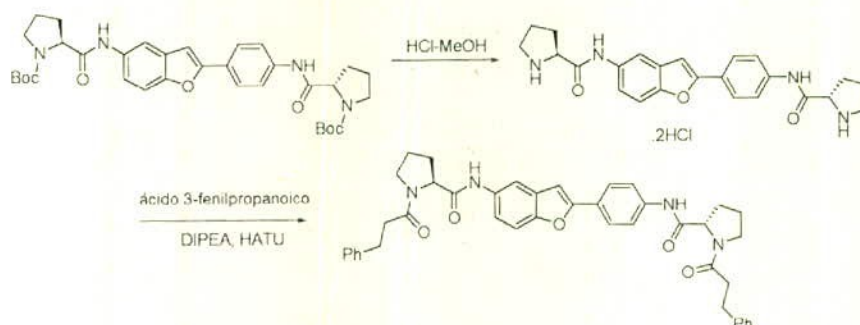


El compuesto de la etapa 3 (0,080 g, 0,191 mmol), ácido 3-fenilpropanoico (0,086 g, 0,574 mmol), HATU (0,218 g, 0,574 mmol), DIPEA (0,146 g, 1,146 mmol) se recogieron en DMF (3 ml) y se agitaron durante una noche a TA. La DMF se retiró a presión reducida y el residuo se extrajo con DCM/agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (NaSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por purificación por HPLC para proporcionar 108 mg del compuesto diana. ¹H RMN (DMSO) δ: 10,2-10,5 (s, 2H), 8,10-8,20 (m, 3H), 7,10-7,80 (m, 14H), 4,37-4,55 (m, 2H), 3,32-3,58 (m, 4H), 2,67-2,85 (m, 7H), 1,80-2,4 (m, 9H).

Ejemplo 18: (2S)-1-(3-fenilpropanoil)-N-{4-[5-({(2S)-1-(3-fenilpropanoil)pirrolidin-2-il}carbonil}amino)-1-benzofuran-2-il]fenil}pirrolidin-2-carboxamida

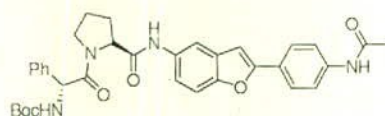
A una solución del producto de la etapa 3 anterior (0,020 g, 0,089 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron N-Boc-prolina (0,042 g, 0,196 mmol) y DIPEA (0,035 g, 0,267 mmol). La reacción se agitó a TA durante 5 minutos y después se añadió HATU (0,101 g, 0,267 mmol). La reacción se agitó durante una noche, se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 30 mg del compuesto deseado. MS m/z: 619 (M+1).

Etapa 5

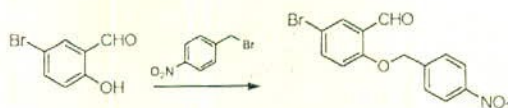


El producto de la etapa 4 (0,70 g, 1,13 mmol) se agitó en MeOH/HCl (20 ml) durante 1 hora. El disolvente se retiró a alto vacío para proporcionar el compuesto de prolina deseado, que se usó directamente a la siguiente etapa sin purificación adicional. El ácido 3-fenilpropanoico (0,428 g, 2,85 mmol) recogido en DCM (30 ml) se hizo reaccionar con el compuesto de prolina (0,500 g, 0,96 mmol) y DIPEA (0,9 g, 7,1 mmol). La reacción se agitó a TA durante 5 minutos y después se añadió HATU (1,0 g, 2,85 mmol). La reacción se agitó durante una noche, se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por HPLC para proporcionar 30 mg del compuesto deseado. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 9,85-9,87 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,42-7,44 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,46-7,48 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,03-7,31 (m, 9H), 6,90-6,99 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,71-4,82 (m, 2H), 3,62-3,71 (m, 2H), 3,43-3,50 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 4H), 2,63-2,88 (m, 4H), 2,21-2,43 (m, 4H), 1,87-2,14 (m, 4H). MS m/z: 683 (M+1).

Ejemplo 19: N-{2-[4-(acetilamino)fenil]-1-benzofuran-5-il}-1-{(2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil}-L-prolinamida



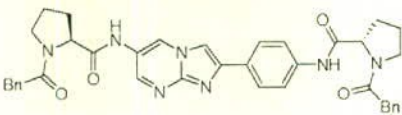
Etapa 1



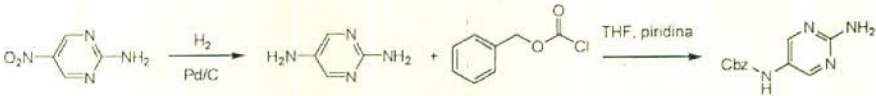
Se añadió K₂CO₃ (68 g, 0,497 mol) a una solución de bromosalicilaldehído (50 g, 0,248 mol) en DMF (300 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 1 hora y después a ésta se le añadió el compuesto bromuro de 4-nitrobencilo (54 g, 0,25 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 30

Ejemplo	Estructura	PM	Nombre
33		621,743	(2S)-1-acetil-N-(2-{4-[(2S)-1-[(2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil]pirrolidin-2-il}carbonil)amino}fenil}-1-benzofuran-5-il)pirrolidin-2-carboxamida
34		596,689	N-{4-[5-(acetilamino)-1-benzofuran-2-il]fenil}-1-{(2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil}-L-prolinamida
35		814,903	{(1R)-2-[(2S)-2-{4-[5-({(2S)-1-{(2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil}pirrolidin-2-il}carbonil}amino)-7-metil-1-benzofuran-2-il]fenil}carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de metilo
36		825,073	(2S)-1-{(2R)-2-[etil(propil) amino]-2-fenilacetil}-N-{4-[5-({(2S)-1-{(2R)-2-[etil(propil)amino]-2-fenilacetil}pirrolidin-2-il}carbonil}amino)-1-benzofuran-2-il]fenil}pirrolidin-2-carboxamida

Ejemplo 37: (2S)-1-(fenilacetil)-N-{4-[6-({(2S)-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-il}carbonil}amino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il}fenil}pirrolidin-2-carboxamida



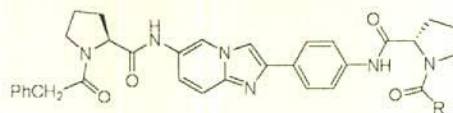
5 Etapa 1



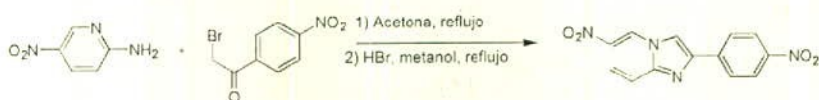
Una suspensión de pirimidina (280 mg, 2 mmol), Pd/C (15 mg, 0,1 mmol) en 40 ml de EtOH se hidrogenó en 206,84 kPa (30 psi) durante 1 hora. Después, la mezcla se filtró y después el filtrado se concentró para dar el producto (200 mg). El residuo se disolvió en 20 ml de THF y se añadieron

TA durante 10 minutos y después se añadió HATU (54 mg, 0,142 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche, después la mezcla se concentró y el residuo se purificó para dar el compuesto (15 mg). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 657. ¹H RMN (MeOD) δ: 9,45 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61~7,48 (m, 4H), 7,34~7,21 (m, 10H), 4,60~4,52 (m, 2H), 3,83~3,69 (m, 8H), 2,24~1,97 (m, 8H).

5 **Ejemplo 38:** (2S)-1-(fenilacetil)-N-{4-[6-({(2S)-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-il}carbonil}amino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il}fenil}pirrolidin-2-carboxamida

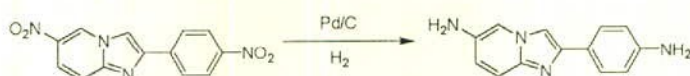


Etapa 1



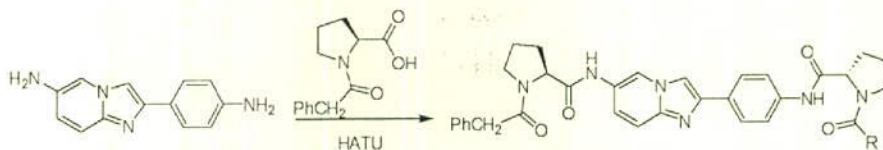
10 La mezcla que contenía 2-amino-5-nitropiridina (1,39 g, 10 mmol) y p-nitro-alfa-bromoacetofenona (2,42 g, 10 mmol) en 100 ml de acetona se calentó a reflujo durante 12 horas. El sólido se recogió por filtración, después se disolvió en 20 ml de MeOH y se trató con una cantidad traza de HBr. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 hora, se enfrió y el sólido se recogió por filtración para dar el producto deseado (1,4 g). MS (m/z): 285 (M+H)⁺.

15 Etapa 2



A una suspensión del producto de la etapa 1 anterior (0,7 g, 2,5 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadieron 0,1 g de Pd/C (20%) y la suspensión se agitó a 172,37 kPa (25 psi) de H₂ a TA. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto deseado. MS (m/z): 225 (M+H)⁺.

20 Etapa 3



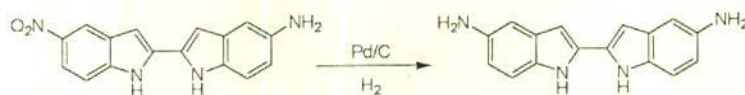
25 La mezcla de la diamina de la etapa 2 anterior (225 mg, 1 mmol), N-fenilacetilprolina (1 mmol), DIPEA (5 mmol) y HATU (380 mg, 1 mmol) en 10 ml de MeCN se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado. ¹H RMN (MeOD) δ: 9,3 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,5-7,1 (m, 16H), 4,6 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 3,8 (m, 8H), 2,3-1,8 (m, 8H).

Ejemplo 39: (2S,2'S)-N,N'-1H,1'H-2,2'-biindolo-5,5'-diilbis[1-(fenilacetil)pirrolidin-2-carboxamida]

74

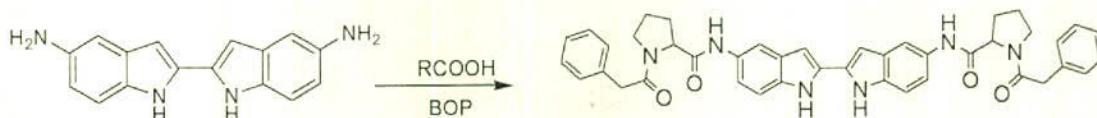
El producto de la etapa 2 (600 mg, 1,3 mmol) se añadió en HCl (30 ml, 3 M en MeOH). Después, la mezcla se agitó a TA durante 2-3 horas. Cuando la reacción se completó, la mezcla se concentró para dar el producto en bruto (400 mg). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 293.

Etapa 4



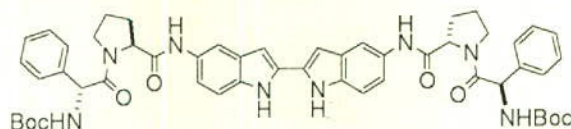
El producto de la etapa 3 (400 mg, 1,36 mmol) se disolvió en EtOAc y se trató con Pd/C (100 mg, 20%). Después, la mezcla se agitó a TA durante una noche en una atmósfera de H₂. Cuando la reacción se completó, el Pd/C se retiró por filtración y la solución resultante se concentró para dar el producto en bruto (300 mg). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 263.

Etapa 5



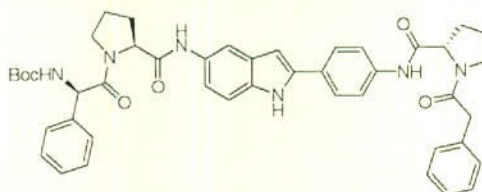
Una solución que contenía (131 mg, 0,5 mmol) del producto de la etapa 4, RCOOH (256,608 mg, 1,1 mmol), DIPEA (390 mg, 1,5 mmol) en CH₃CN (2 ml) se agitó a TA durante 5 minutos y después a la mezcla se le añadió HATU (418 mg, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se concentró y el residuo se purificó para dar el producto deseado. ¹H RMN (MeOD) δ: 7,15-7,75 (m, 18H), 4,51-4,59 (m, 2H), 3,56-3,80 (m, 10H), 2,37 (s, 3H), 1,97-2,30 (m, 8H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 693.

Ejemplo 40: (1H,1'H-2,2'-biindolo-5,5'-diilbis(carbamoyl(2S)pirrolidin-2,1-diil(1R)-2-oxo-1-feniletano-2,1-diil))biscarbamato de di-terc-butilo



Este compuesto se preparó usando el procedimiento similar al del Ejemplo 39, etapa 5 usando N-Boc-R-Phg-L-Pro-OH. ¹H RMN (MeOD) δ: 6,78-7,78 (m, 18H), 5,49 (m, 2H), 4,554,58 (m, 2H), 3,94-3,97 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,87-2,14 (m, 8H), 1,40(s, 18H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 924.

Ejemplo 41: {(1R)-2-oxo-1-fenil-2-[(2S)-2-[(2-[(2S)-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-il]carbonil]amino)fenil]-1H-indol-5-il}carbamoyl}pirrolidin-1-il}etil}carbamato de terc-butilo

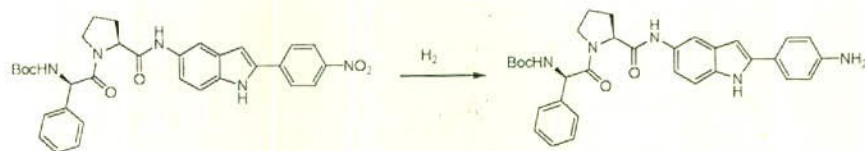


Etapa 1

15

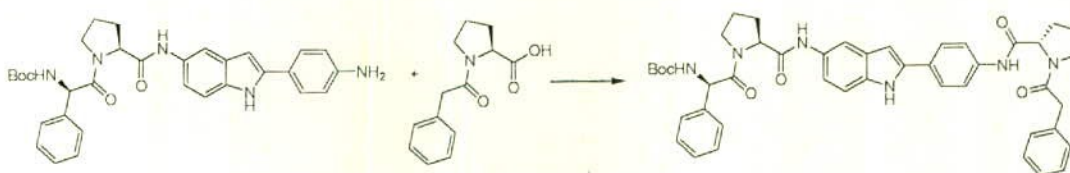
A una solución del producto de la etapa 3 anterior (1 g, 3,9 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadieron R-N-Boc-Phg-S-Pro-OH (1,4 g, 3,9 mmol), HATU (3 g, 7,8 mmol) y DIPEA (1 g, 7,8 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche. El disolvente se destiló, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado (1,8 g). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 584.

Etapa 5



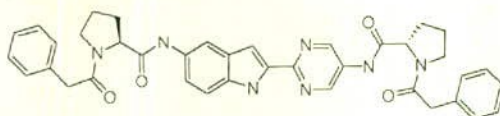
A una solución del compuesto de la etapa 4 (300 mg, 0,51 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (50 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ a TA durante 1 hora. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto deseado (230 mg) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 554.

Etapa 6

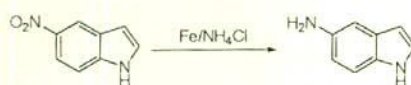


A una solución del compuesto de la etapa 5 (100 mg, 0,18 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió el compuesto *N*-fenilacetil-L-prolina (42 mg, 0,18 mmol), HATU (140 mg, 0,36 mmol) y DIPEA (46 mg, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche, después se concentró y el residuo se purificó por RPLC para dar (60 mg). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 9,62 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,45-7,09 (m, 15H), 6,52 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,49 (m, 1H), 4,72-4,51 (m, 2H), 3,82-3,48 (m, 5H), 3,20 (m, 1H), 2,15-1,72 (m, 8H), 1,43 (s, 9H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 769.

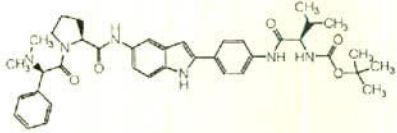
Ejemplo 42: (2S)-1-(fenilacetil)-N-{2-[5-{[(2S)-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-il]carbonil}amino)-1H-indol-2-il]pirimidin-5-il}pirrolidin-2-carboxamida



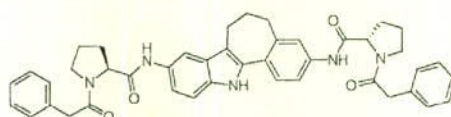
Etapa 1



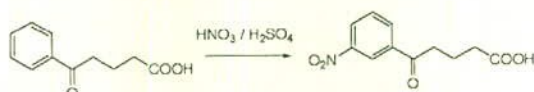
Una mezcla de 5-nitroindol (5 g, 30,9 mmol), Fe (8,6 g, 154 mmol), NH₄Cl (16,5 g, 309 mmol), EtOH (80 ml) y agua (20 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera protectora de N₂ durante 2

Ejemplo	Estructura	PM	Nombre
87		680,855	[(2R)-1-({4-[5-({1-[(2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil]-L-prolil} amino)-1H-indol-2-il]fenil} amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo

Ejemplo 88: (2S,2'S)-N,N'-5,6,7,12-tetrahidrobenzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]indolo-3,9-diilbis[1-(fenilacetil)pirrolidin-2-carboxamida]

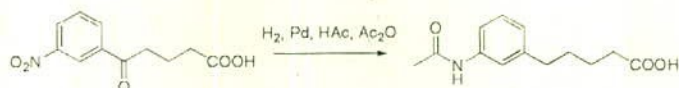


5 Etapa 1



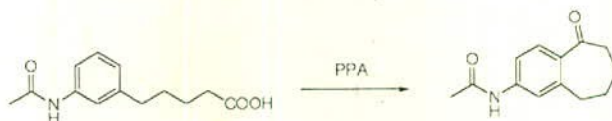
A una mezcla de HNO_3 (4 ml) y H_2SO_4 (2 ml) a 0 °C se le añadió lentamente el ácido carboxílico anterior (2 g, 10,4 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La solución resultante se vertió en 20 ml de H_2O a 0 °C y el precipitado se filtró para dar el compuesto (2 g) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 238.

Etapa 2



A una mezcla de HOAc (10 ml) y Ac_2O (3 ml) se le añadió el compuesto nitro de la etapa 1 (1 g, 4,3 mmol) y Pd/C (100 mg, 0,6 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de H_2 durante 6 horas. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto deseado (1 g) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 236.

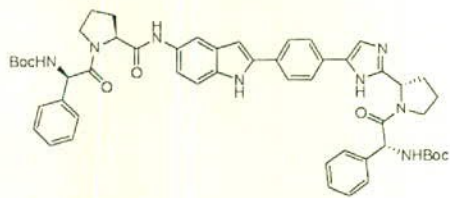
Etapa 3



El compuesto de la etapa 2 anterior (150 mg, 0,64 mmol) se añadió lentamente a PPA (6 ml) a 100 °C. La mezcla se agitó durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, la solución resultante se vertió en 40 ml mezcla de agua y hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se

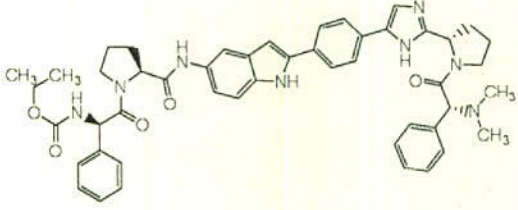
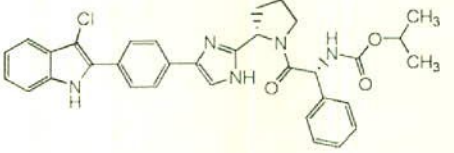
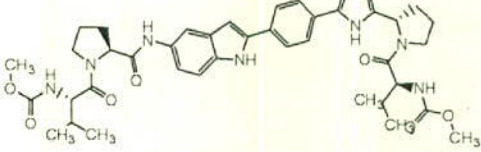
Ejemplo	Estructura	PM	Nombre
95		779,968	(2S,2'S)-N,N'-5,6,7,12-tetrahydrobenzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]indolo-3,9-diilbis{1-[(2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil]pirrolidin-2-carboxamida}
96		562,718	N-(6,11-dihidro-5H-benzo[a]carbazol-3-il)-1-{(2S)-2-[(3,3-dimetilbutanoil)amino]-2-fenilacetil}-L-prolinamida
97		564,69	{(1R)-2-[(2S)-2-(6,11-dihidro-5H-benzo[a]carbazol-3-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil} carbamato de terc-butilo
98		924,119	(5,6,7,12-tetrahydrobenzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]indolo-3,9-diilbis{carbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(1R)-2-oxo-1-feniletano-2,1-diil]}) biscarbamato de di-terc-butilo

Ejemplo 99: {(1R)-2-[(2S)-2-(5-{4-[5-{[(2S)-1-{(2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil}pirrolidin-2-il]carbonil}amino)-1H-indol-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de terc-butilo

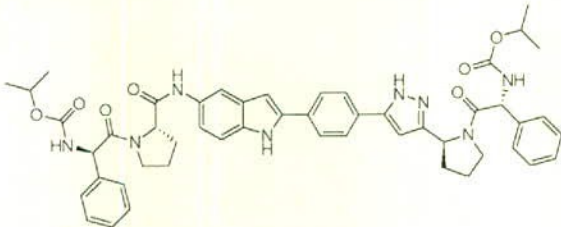


5

Etapa 1

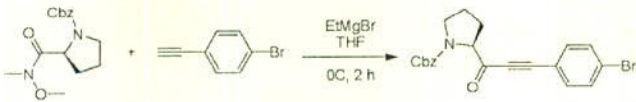
Ejemplo	Estructura	PM	Nombre
114		821	{(1R)-2-[(2S)-2-({2-[4-(2-{(2S)-1-[(2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-5-il)fenil]-1H-indol-5-il} carbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil} carbamato de propan-2-ilo
115		582,108	{(1R)-2-[(2S)-2-{4-[4-(3-cloro-1H-indol-2-il)fenil]-1H-imidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil} carbamato de propan-2-ilo
116		754,894	N-(metoxycarbonil)-L-valil-N-{2-[4-(2-{(2S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-5-il)fenil]-1H-indol-5-il}-L-prolinamida

Ejemplo 117: [(1R)-2-oxo-1-fenil-2-{(2S)-2-[3-(4-{5-[({(2S)-1-f(2R)-2-fenil-2-{f(propan-2-iloxi)carbonil}amino}acetil]pirrolidin-2-il}carbonil)amino]-1H-indol-2-il}fenil)-1H-pirazol-5-il]pirrolidin-1-il}etil]carbamato de propan-2-ilo



5

Etapa 1

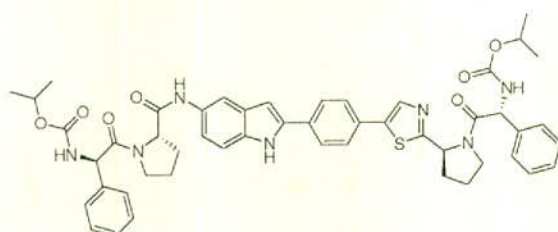


Una solución de 4-bromofenilacetileno (5,0 g, 27,6 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se trató una solución de EtMgBr (3 M en THF, 9,84 ml, 29,5 mmol). Después de 10 minutos, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se dejó en agitación a TA durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió a la amida de Weinreb de Z-prolina (6,10 g, 20,9 mmol) en THF

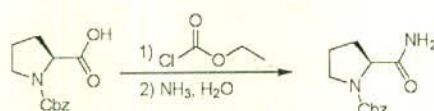
10

19

Ejemplo 118: [(1R)-2-oxo-1-fenil-2-{(2S)-2-[5-(4-{5-[(2S)-1-[(2R)-2-fenil-2-{(propan-2-iloxi)carbonil}amino}acetil}pirrolidin-2-il}carbonil)amino]-1H-indol-2-il}fenil)-1,3-tiazol-2-il}pirrolidin-1-il}etil]carbamato de propan-2-ilo

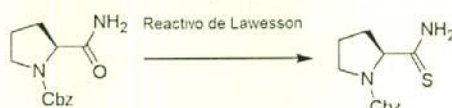


5 Etapa 1



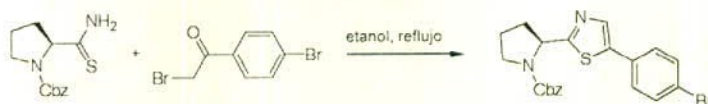
Se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (12 ml, 125 mmol) en 180 ml de THF a una solución enfriada (-5 °C) del compuesto Z-Pro-OH (13,8 g, 55,5 mmol), TEA (7,71 ml, 55,5 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 20 minutos a -5 °C antes de añadir el NH₄OH saturado (15 ml). La solución se agitó a TA durante 18 horas, los volátiles se retiraron y el residuo se recogió en EtOAc (180 ml). El precipitado de color blanco sin disolver se retiró por filtración y se aclaró con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el producto deseado (13,5 g) en forma de un sólido amorfo de color blanquecino. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 249.

15 Etapa 2



Se añadió reactivo de Lawesson (16,1 g, 39,9 mmol) a una suspensión agitada de la amida (18 g, 72,6 mmol) en PhMe (200 ml) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas antes de retirar el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de SiO₂ (DCM/MeOH = 1:0-20:1) para proporcionar el producto (18 g). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 265.

Etapa 3

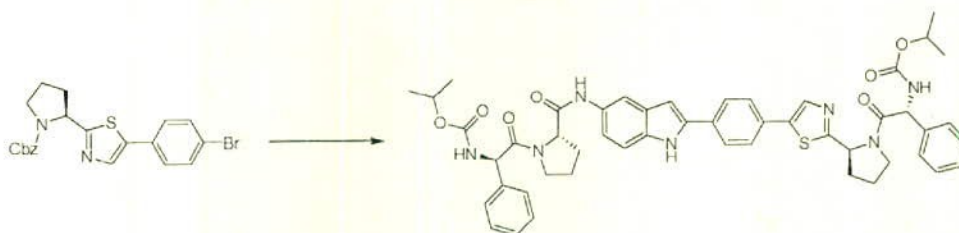


Una mezcla de la tioamida de la etapa 2 (10,0 g, 37,8 mmol) y la bromoacetofenona (10,0 g, 35,9 mmol) en EtOH (100 ml) se calentó a 90 °C durante 150 minutos. La mezcla de reacción se

20

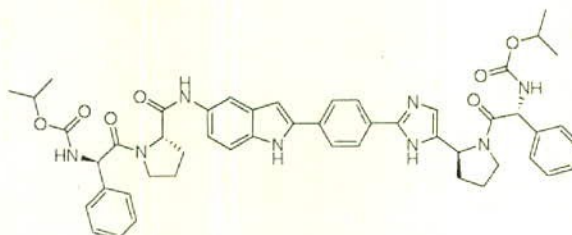
enfrió, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para proporcionar el producto (11 g). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 444.

Etapa 4

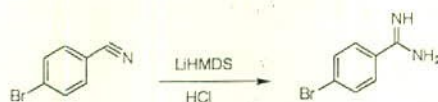


- 5 El producto de la etapa 3 anterior puede convertirse en los compuestos finales usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 117, etapas 4-8. ¹H RMN (MeOD) δ: 7,00~8,10 (m, 19H), 5,40~5,60 (m, 3H), 4,50~4,70 (m, 1H), 3,45~4,10 (m, 4H), 3,35~3,40 (m, 1H), 1,80~2,6 (m, 9H), 1,05~1,30 (m, 12H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 897.

10 Ejemplo 119: [(1R)-2-oxo-1-fenil-2-{(2S)-2-[2-(4-{5-[{(2S)-1-[(2R)-2-fenil-2-{[(propan-2-iloxi)carbonil]aminoacetil]pirrolidin-2-il}carbonil)amino]-1H-indol-2-il}fenil)-1H-imidazol-5-il]pirrolidin-1-il}etil]carbamato de propan-2-ilo

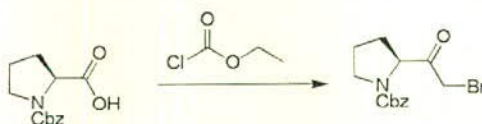


Etapa 1



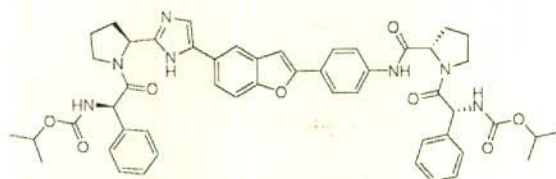
- 15 A una solución de 4-bromobenzonitrilo (1,82 g, 10 mmol) en THF anhidro (50 ml) se le añadió LiHMDS (2 N, 15 mmol) en una atmósfera de N₂ a TA y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de inactivar con HCl 1 N, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 minutos. El precipitado se recogió por filtración y después se secó al vacío para dar el compuesto deseado (1,9 g). ¹H RMN (DMSO) δ: 7,74 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 8,2 Hz) 6,43 (a, 3H).

Etapa 2



A una solución de Cbz-Pro-OH (2,9986 g, 12,0 mmol) en THF (100 ml) se le añadió TEA (1,7 ml, 12,2 mmol). La solución se enfrió a -25 °C y se añadió cloroformato de etilo (1,6 ml, 12,3 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 1 hora. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado

Ejemplo 120: 1-[(2R)-2-fenil-2-[(propan-2-iloxi)carbonil]amino}acetil]-N-[4-[5-(2-{(2S)-1-[(2R)-2-fenil-2-[(propan-2-iloxi)carbonil]aminoacetil]pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il)-1-benzofuran-2-il]fenil]-L-prolinamida



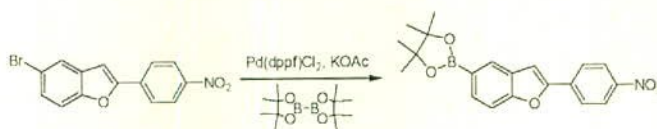
- 5 Se añadió gota a gota glioxal (2,0 ml del 40% en agua) a una solución en MeOH de NH₄OH (32 ml) y (S)-Boc-prolinal (8,564 g, 42,98 mmol) y después el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. El componente volátil se retiró al vacío y el residuo se purificó por una cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo) seguido de una recristalización (acetato de etilo) para proporcionar el compuesto en forma de un sólido esponjoso de color blanco (4,43 g). ¹H
- 10 RMN (DMSO) δ: 11,68/11,59 (s a, 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).

Etapa 2



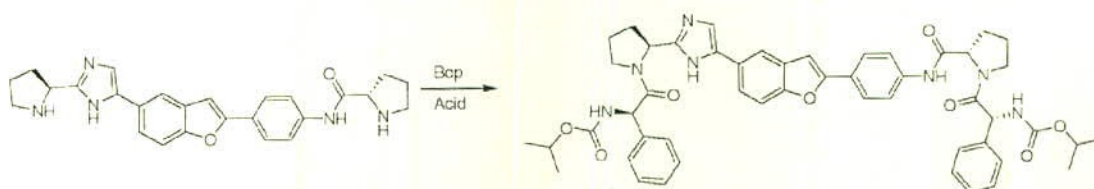
- Se añadió en lotes NBS (838,4 mg, 4,71 mmol) durante 15 minutos a una solución enfriada (hielo/agua) en CH₂Cl₂ (20 ml) de imidazol (1,06 g, 4,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 75 minutos y se concentró. El material en bruto se purificó por RPLC para separar el bromuro de bromo de su análogo de dibromo y el material de partida. El eluato de HPLC se neutralizó con exceso de NH₃/MeOH y el componente volátil se retiró al vacío. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y agua y la capa acuosa se extrajo con agua. La fase orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se
- 20 concentró para proporcionar un compuesto en forma de un sólido de color blanco (374 mg). ¹H RMN (DMSO) δ: 12,12 (s a, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,31 (m, 1H; solapado con una señal de agua), 2,25-1,73 (m, 4H), 1,39/1,17 (s, 3,8H + 5,2H).

Etapa 3



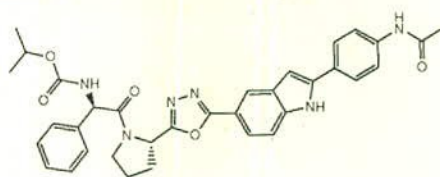
- 25 A una mezcla del benzofurano del Ejemplo 19, etapa 1 (15 g, 0,05 mol), bis(pinacolato)diboro (25,4 g, 0,1 mol), Pd(dppf)Cl₂ (1 g), KOAc (0,1 mol) en dioxano (500 ml) se agitó a la temperatura de reflujo en una atmósfera de N₂ durante 2 horas. La concentración de la mezcla de reacción dejó un residuo que se sometió a cromatografía para dar el compuesto deseado (12 g). ¹H RMN (DMSO) δ:

22



Una solución que contenía el reactivo BOP (222 mg, 0,5 mmol), la diamina de la etapa 7 anterior (112 mg, 0,25 mmol) y R-i-Proc-Phg-OH (125 mg, 0,6 mmol) en DMF (5 ml) se trató con N-metilmorfolina (2,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se diluyó con 20 ml de EtOAc y se lavó con agua (5 x). La fase orgánica se secó, se concentró y después se sometió a cromatografía por RPLC para proporcionar el compuesto deseado. ¹H RMN (MeOD) δ: 6,8-7,9 (m, 19H), 5,1-5,5 (m, 3H), 4,5 (m, 1H), 3,5-4,04 (m, 2H), 1,6-2,5 (m, 9H), 0,9-1,3(m, 12H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 880.

Ejemplo 121: {(1R)-2-[(2S)-2-(5-{2-[4-(acetilamino)fenil]-1H-indol-5-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de propan-2-ilo

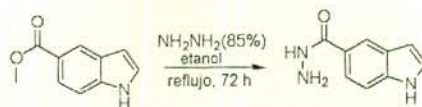


Etapa 1



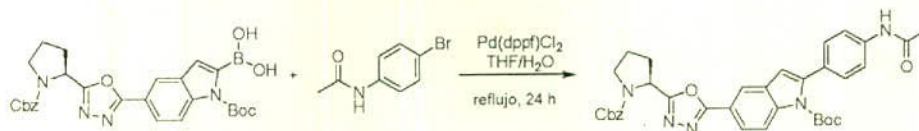
Una mezcla de 5-carboxiindol (32,2 g, 0,2 mol), NaHCO₃ (53,36 g, 0,64 mol), yoduro de metilo (122,22 g, 0,86 mol) en 60 ml de DMF se agitaron a TA durante 2 días. Se añadieron agua y EtOAc, la capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato, se secó y se concentró para obtener 5-(metoxycarbonil)indol. ¹H RMN (DMSO) δ: 11,44 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,68(d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37~7,47 (m, 2 H), 6,56(d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 176.

Etapa 2



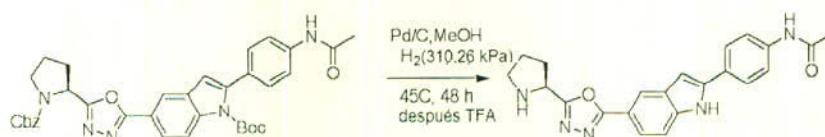
Una mezcla del éster (28 g, 0,16 mmol) y NH₂NH₂ (85%, 50 ml) en etanol (200 ml) se calentó a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5%/DCM) para dar el compuesto (25 g). ¹H RMN (DMSO) δ: 11,27 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,42 (s, 1H), 6,48 (s, 2H), 3,32 (s, 1H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 176.

23



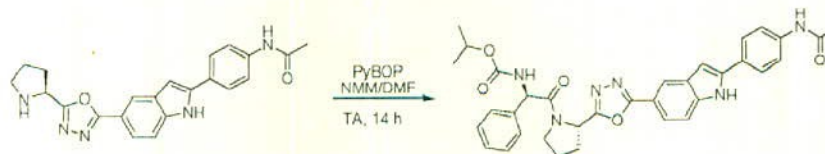
Una mezcla del producto de la etapa 6 (0,38 mmol), ácido indol borónico del Ejemplo 42 (145 mg, 0,38 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (28 mg, 0,038 mmol), Na₂CO₃ (122 mg, 1,15 mmol), THF (10 ml) y H₂O (1 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se combinó, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró para dar el compuesto deseado, que se usó directamente en la siguiente etapa. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 622.

Etapa 8



El producto de la etapa 7 (0,15 mmol) se disolvió en MeOH, se trató con 20 mg de Pd(OH)₂ al 20% y después se hidrogenó a 310,26 kPa (45 psi) durante 4 horas. El catalizador se retiró por filtración a través de CELITE, el filtrado se evaporó, después se disolvió en 1 ml de DCM y después se trató con 1 ml de TFA. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se evaporó y el residuo se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 488.

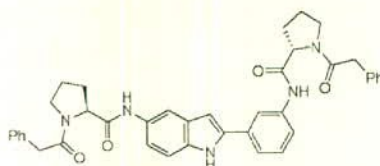
Etapa 9



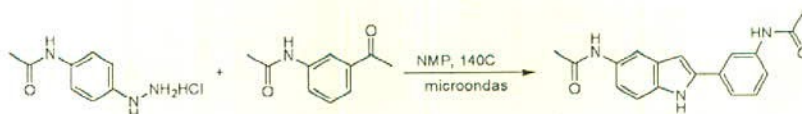
Una solución que contenía PyBOP (44 mg, 0,1 mmol), la amina de la etapa 8 anterior (49 mg, 0,1 mmol) y R-i-Proc-Phg-OH (21 mg, 0,1 mmol) en DMF (1 ml) se trató con N-metilmorfolina (0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se diluyó con EtOAc y se lavó (cinco veces) con agua. La fase orgánica se secó, se concentró y después se sometió a cromatografía por RPLC para proporcionar el compuesto deseado. ¹H RMN (MeOD) δ: 5,70~8,35(m, 1H), 7,70~7,85(m, 2H), 7,60~7,70(m, 2H), 7,20~7,52(m, 7H), 6,55~7,20(m, 1H), 5,50~5,60(m, 1H), 5,30~5,50(m, 1H), 4,75~4,85(m, 1H), 3,70~4,10(m, 1H), 3,35~3,50(m, 1H), 1,95~2,50(m, 7H), 1,10~1,30(m, 6H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 607.

Ejemplo 122: (2S)-1-(fenilacetil)-N-{3-[5-({[(2S)-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-il]carbonil}amino)-1H-indol-2-il]fenil}pirrolidin-2-carboxamida

29

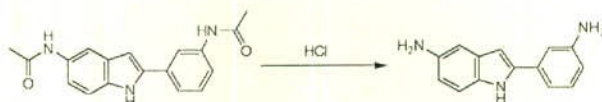


Etapa 1



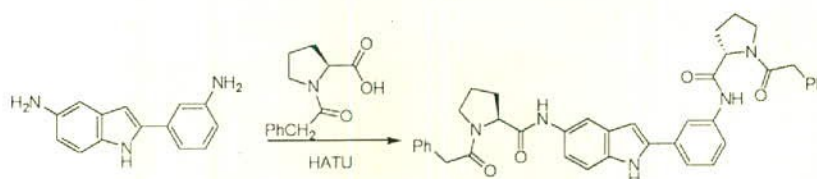
Una solución de la hidrazina (1 g, 5 mmol) y 3-acetilacetanilida (0,88 g, 5 mmol) en NMP (5 ml) se calentó a 150 °C en microondas durante 10 minutos. La solución se vertió en agua y se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por RPLC para dar el compuesto deseado. MS (m/z): 308 (M+H)⁺.

Etapa 2



A HCl acuoso (4 N, 5 ml) se le añadió el producto de la etapa 1 anterior (300 mg, 1 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y el residuo se purificó por RPLC para dar el compuesto (200 mg). MS (m/z): 224 (M+H)⁺.

Etapa 3

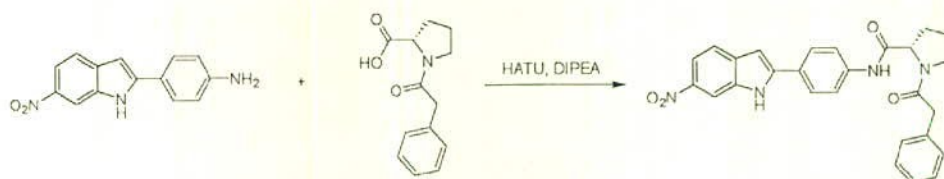


A una solución del compuesto de la etapa 2 anterior (35 mg, 0,148 mmol) en MeCN (5 ml) se le añadieron N-fenilacetil-L-prolina (15 mg, 0,0673 mmol), DIPEA (26 mg, 0,202 mmol) y HATU (56 mg, 0,148 mmol). La reacción se agitó durante una noche, se concentró y el residuo se purificó por RPLC para dar el producto deseado (15 mg). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 654. ¹H RMN (MeOD) δ: 8,0 (m, 1H), 7,7(m, 1H), 7,6-7,1 (m, 14H), 6,7 (m, 1H), 4,6 (m, 2H), 3,9-3,5 (m, 9H), 2,4-1,7 (m, 8H).

Ejemplo 123: (2S)-1-(fenilacetil)-N-[4-[6-(2-((2S)-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-il)carbonil]amino)-1H-indol-2-il]fenil]pirrolidin-2-carboxamida

A una solución agitada del producto de la etapa 3 anterior (100 mg, 0,34 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió HCl 3 N (1 mg). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. La solución resultante se concentró al vacío para dar la anilina deseada (80 mg) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 254.

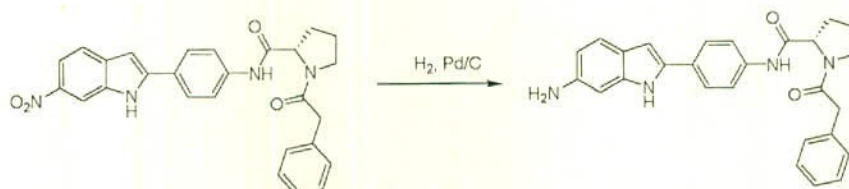
5 *Etapa 5*



A una solución de la anilina de la etapa 4 (50 mg, 0,2 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió *N*-fenilacetil-L-prolina (56 mg, 0,2 mol), HATU (167 mg, 0,4 mmol) y DIPEA (100 mg, 0,8 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. La solución resultante se purificó por RPLC para dar el compuesto deseado (40 mg) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 469.

10

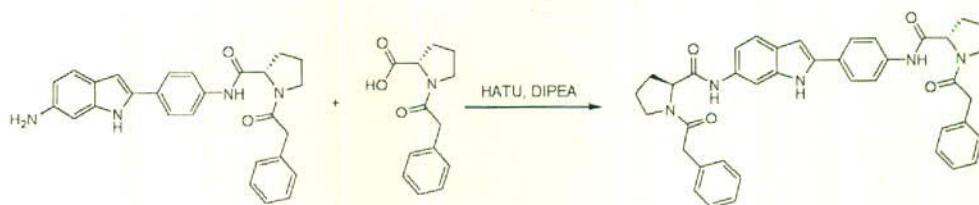
Etapa 6



A una solución del compuesto nitro (40 mg, 0,08 mmol) en THF (2 ml) se le añadió Pd/C (20 mg, 0,1 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ durante 1 hora. Después del reemplazo de H₂ con N₂, el Pd/C se retiró por filtración y el filtrado se evaporó al vacío para dar el aminoindol deseado (40 mg) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 439.

15

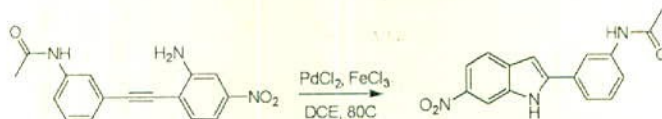
Etapa 7



A una solución del producto de la etapa 6 anterior (40 mg, 0,1 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió *N*-fenilacetil-L-prolina (23 mg, 0,1 mmol), HATU (70 mg, 0,2 mmol) y DIPEA (25 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. La solución resultante se purificó por RPLC para dar el compuesto deseado (15 mg) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (MeOD) δ: 7,81 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 10H), 6,96 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,63-4,50 (m, 2H), 3,78-3,60 (m, 8H), 2,23-1,92 (m, 8H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 654.

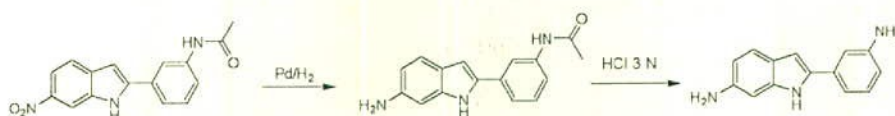
20

25 **Ejemplo 124: (2S)-1-(fenilacetil)-N-[3-[6-{[(2S)-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-il]carbonil}amino)-1H-indol-2-il]fenil}pirrolidin-2-carboxamida**



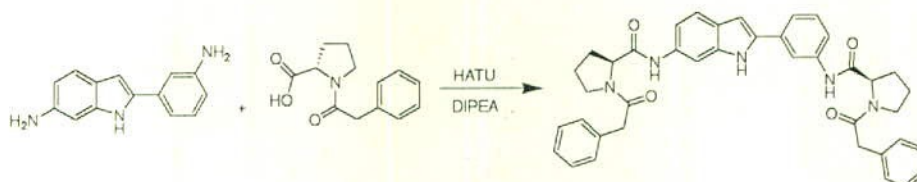
A una solución del producto de la etapa 3 (295 mg, 1,0 mmol) en DCE (15 ml) se le añadieron PdCl₂ (9 mg, 0,05 mmol) y FeCl₃ (8 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió, los disolventes se evaporaron, el residuo se extrajo con EtOAc (2 x), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de que se concentrara al vacío, el residuo se purificó por TLC prep. (DCM/MeOH = 50:1) para proporcionar el producto deseado (240 mg). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 296. ¹H RMN (DMSO) δ: 0,12 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,45~7,94 (m, 6 H), 7,03 (s, 1 H), 2,10 (s, 3 H).

Etapa 5



Una suspensión del producto de la etapa 4 (200 mg, 0,67 mmol), Pd/C (10 mg, 0,034 mmol) en 40 ml de EtOH estaba en una atmósfera protectora de H₂ y se agitó durante 1 hora. Después, la mezcla se filtró y después el filtrado se concentró para dar el producto (160 mg). El residuo se disolvió en 20 ml de HCl 3 N, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. Se enfrió a TA, se concentró al vacío y el residuo se purificó para dar el compuesto deseado (120 mg) en forma de un sólido de color pardo. MS (m/z) (M+H⁺): 224.

Etapa 6

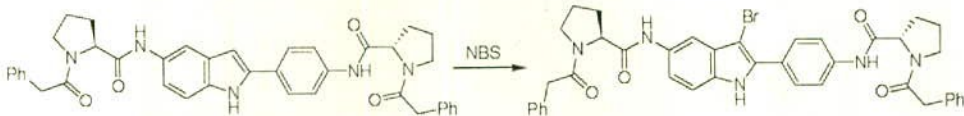


La mezcla del compuesto 10 (50 mg, 0,224 mmol), N-fenilacetil-L-prolina (110 mg, 0,45 mmol), DIPEA (88 mg, 0,7 mmol) en CH₃CN (5 ml) se agitó a TA durante 5 minutos y a esta se le añadió HATU (82 mg, 0,54 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto diana deseado (70 mg). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 654 ¹H RMN (MeOD): δ 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,86~7,21 (m, 13 H), 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 4,57 (m, 2H), 3,53 (m, 3 H), 2,02~2,31 (m, 8 H).

Ejemplo 125: [(1R)-2-((2S)-2-((2-(2-((2S)-1-((2R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil]pirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-5-il)-1H-indol-5-il)carbamoyl]pirrolidin-1-il)-2-oxo-1-feniletill]carbamato de terc-butilo

LS

Ejemplo 126: *(2S)-N-{4-[3-bromo-5-({[(2S)-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-il]carbonilamino)-1H-indol-2-il]fenil}-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-carboxamida*



A una solución del indol (1 equiv.) en 5 ml de THF se le añadió NBS (278 mg, 1 mmol) a TA y la mezcla se agitó durante 1 hora. La concentración del disolvente y la purificación del residuo por RPLC proporcionaron los compuestos halogenados diana. ¹H RMN (MeOD) δ: 7,9-7,5 (m, 5H), 7,4-7,0 (m, 12H), 5,2-4,9 (m, 2H), 4,4 (m, 2H), 3,8-3,5 (m, 6H), 2,5-1,8 (m, 8H).

Ejemplo 127: *{[(1S)-2-[(2S)-2-({[2-[4-(acetilamino)fenil]-3-fluoro-1H-indol-5-il]carbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil]carbamato de terc-butilo*



A una solución del indol (1 equiv.) en acetonitrilo/DMSO (5 ml, 1:1) se le añadió SELECTFLUORO (1 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 3 horas antes de que se concentrara y el residuo se purificó por RPLC. ¹H RMN (MeOD) δ: 7,9-7,8 (m, 3H), 7,8-7,7 (m, 2H), 7,5-7,3 (m, 6H), 7,3 (m, 1H), 5,5 (s, 1H), 4,6-4,5 (m, 2H), 4,0-3,9 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 2,4-2,3 (m, 1H), 2,2-2,1 (m, 7H), 2,1-2,0 (m, 3H), 2,0-1,9 (m, 1H), 1,4 (m, 9H). MS (m/z): 711 (M+H)⁺.

Ejemplos 128-154

Los compuestos de los Ejemplos 128-154 pueden prepararse por halogenación directa de los compuestos indol o benzofurano de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 126 o el Ejemplo 127.

Ejemplo	Estructura	PM	Nombre
128		688,23 3	(2S)-N-{4-[3-cloro-5-({[(2S)-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-il]carbonil} amino)-1H-indol-2-il]fenil}-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-carboxamida
129		671,77 8	(2S)-N-{4-[3-fluoro-5-({[(2S)-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-il]carbonil} amino)-1H-indol-2-il]fenil}-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-carboxamida

18

Ejemplo	Estructura	PM	Nombre
151		700,63 9	(2S)-1-acetil-N-{3-bromo-5-[(2S)-1-[(2R)-2-(dimetilamino)-2-fenilacetil]pirrolidin-2-il]carbonil}amino]-1-benzofuran-2-il]fenil}pirrolidin-2-carboxamida
152		963,93 5	{(1S)-2-[(2S)-2-({4-[3-bromo-5-[(2S)-1-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil]amino]-2-fenilacetil]pirrolidin-2-il]carbonil}amino)-1-benzofuran-2-il]fenil}carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil} carbamato de terc-butilo)
153		733,66 9	(2S)-N-{4-[3-bromo-5-[(2S)-1-[(fenilacetil]pirrolidin-2-il]carbonil}amino)-1-benzofuran-2-il]fenil}-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-carboxamida
154		963,93 5	{(1R)-2-[(2S)-2-({4-[3-bromo-5-[(2S)-1-[(2R)-2-[(terc-butoxicarbonil]amino]-2-fenilacetil]pirrolidin-2-il]carbonil}amino)-1-benzofuran-2-il]fenil}carbamoil}pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil} carbamato de terc-butilo

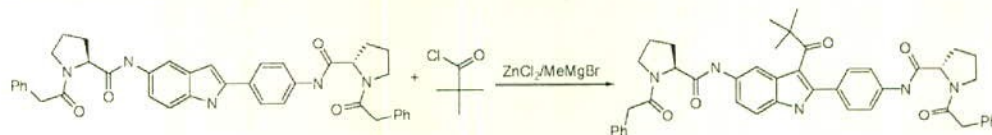
Ejemplo 155: (2S)-N-{4-[3-ciano-5-[(2S)-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-il]carbonyl}amino)-1H-indol-2-il]fenil}-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-carboxamida



5 Una mezcla del compuesto de bromo del Ejemplo 126 (150 mg, 0,2 mmol), CuCN (50 mg, 0,6 mmol) y DMF (3 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera protectora de N₂ durante una noche. La mezcla se purificó por RPLC para proporcionar el producto. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 679. ¹H RMN

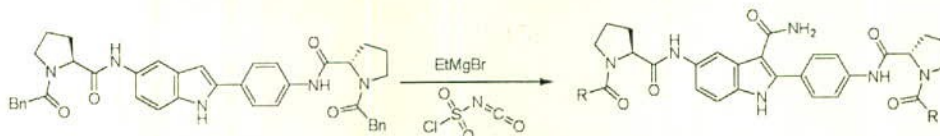
(CDCl₃) δ: 7,73-7,70 (m, 4H), 7,38-7,29 (m, 4H), 7,21-7,04 (m, 6H), 4,63-4,60 (m, 1H), 4,49,4,47 (m, 1H), 3,81-3,59 (m, 4H), 2,48-1,97 (m, 8H).

Ejemplo 156: (2S)-N-{4-[3-(2,2-dimetilpropanoil)-5-({(2S)-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-il]carbonil}amino)-1H-indol-2-il]fenil}-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-carboxamida



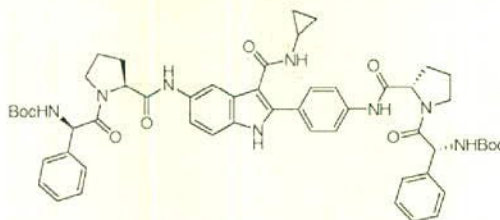
A una solución agitada del indol (50 mg, 0,076 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió ZnCl₂ anhidro (54 mg, 0,4 mmol) y después MeMgBr (3,0 M en Et₂O, 0,4 ml, 0,4 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 10 minutos a TA y después se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. A la mezcla se le añadió una solución de cloruro de pivaloilo (14 mg) en CH₂Cl₂ (0,2 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó por NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y se purificó por RPLC para producir el producto. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 738. ¹H RMN (MeOD) δ: 7,69-7,63 (m, 3H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,31-7,21 (m, 12H), 4,55-4,52 (m, 2H), 3,76-3,59 (m, 8H), 2,26-1,94 (m, 8H).

Ejemplo 157: 5-({(2S)-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-il]carbonil}amino)-2-[4-({(2S)-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-il]carbonil}amino)fenil]-1H-indolo-3-carboxamida

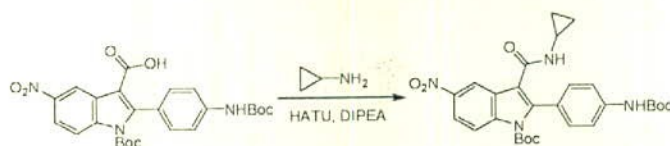


A una solución del indol (653 mg, 1 mmol) en THF 10 (ml) se le añadió EtMgBr (2 ml, 6 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. A la misma se le añadió isocianato de clorosulfonilo (140 mg, 1 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 20 minutos. Después, a la mezcla anterior se le añadió DMF (146 mg, 2 mmol) y la agitación continuó durante 20 minutos. Después de añadir el NaOH acuoso (2 N, 1 ml), la solución resultante se calentó a reflujo durante 5 minutos. La concentración al vacío, el residuo se purificó con RPLC para dar (67 mg). ¹H RMN (MeOD) δ: 8,0 (s, 1H), 7,6 (m, 4H), 7,1-7,4 (m, 12H), 4,5 (m, 4H), 3,5-3,7 (m, 8H), 2,5-2,0 (m, 6H).

Ejemplo 158: {(1R)-2-[(2S)-2-({4-[5-({(2S)-1-[(2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil]pirrolidin-2-il]carbonil}amino)-3-(ciclopropilcarbamoil)-1H-indol-2-il]fenil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de terc-butilo

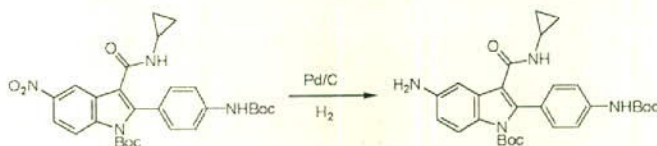


30



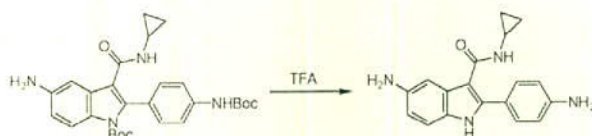
La mezcla del compuesto de la etapa 4 (1 mmol), ciclopropil amina (1 mmol), HATU (1 mmol) y DIPEA (5 mmol) en DCM se agitó a TA durante una noche. La concentración y la purificación del residuo por RPLC dieron el compuesto deseado (0,8 mmol). MS (m/z): 538 (M+H)⁺.

5 Etapa 6



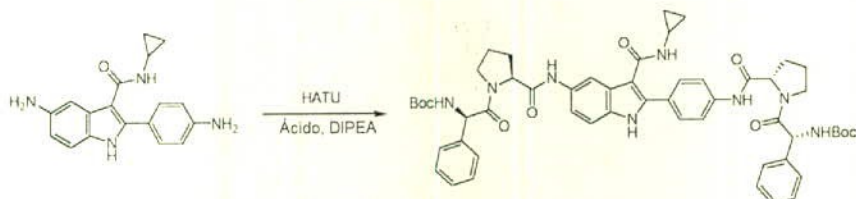
A una solución de la amida de la etapa 5 (0,8 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (100 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ a TA durante 1 hora. El Pd/C se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar el compuesto deseado (0,7 mmol). MS (m/z): 507 (M+H)⁺.

10 Etapa 7



A una solución del compuesto de la etapa 6 (0,7 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (2 ml) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La solución se concentró y el residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (m/z): 307 (M+H)⁺.

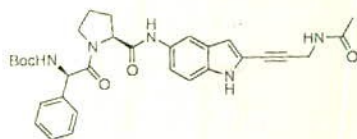
15 Etapa 8



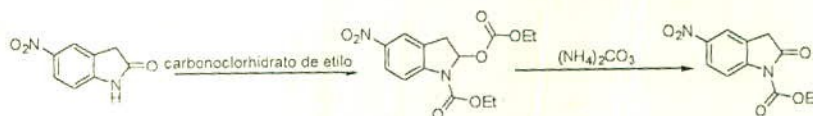
El procedimiento de acoplamiento era el mismo que se ha usado en el Ejemplo 72, etapa 7. ¹H RMN (MeOD) δ : 6,9-7,9 (m, 17H), 5,2-5,5 (m, 2H), 4,4-4,5 (m, 2H), 3,5-3,9 (m, 3H), 2,7-2,8 (m, 1H), 1,7-2,2 (m, 8H), 1,4 (s, 18H), 1,2 (m, 1H), 0,4-0,8 (m, 4H). MS (m/z): 967 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 159: {(1R)-2-[(2S)-2-({4-[5-({(2S)-1-[(2R)-2-[(terc-butoxi-carbonil)amino]-2-fenilacetil}pirrolidin-2-il]carbonil}amino)-3-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-il]fenil}carbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de terc-butilo

Ejemplo 178: {(1R)-2-[(2S)-2-({2-[3-(acetilamino)prop-1-in-1-il]-1H-indol-5-il}carbamoil)pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}carbamato de terc-butilo

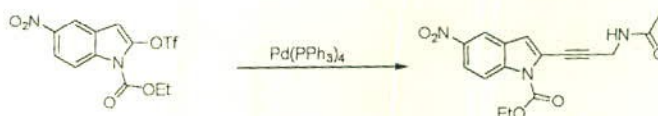


Etapa 1



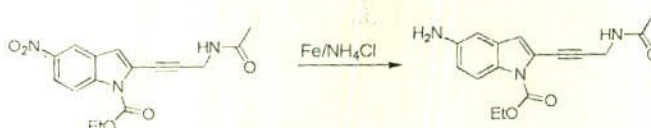
Se añadió carbonocloridato de etilo (3 ml) a la nitro lactama (2,0 g, 11,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas antes de concentrarse para dar el producto en bruto. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 325. El producto en bruto se disolvió en DMF (25 ml), después se añadió (NH₄)₂CO₃ (1,5 g) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se evaporó y el residuo se vertió en hielo-agua, se extrajo con DCM y los productos orgánicos se secaron. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 251.

Etapa 2



La mezcla del triflato (382 mg, 1,0 mmol), N-(prop-2-inil)acetamida (97 mg, 1,0 mmol), Et₃N (3 ml) en CH₃CN(3 ml) se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto diana (254 mg). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 330.

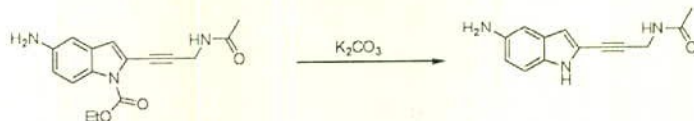
Etapa 3



A una solución del compuesto nitro de la etapa 2 anterior (165 mg, 0,50 mmol) en EtOH absoluto (3 ml) se le añadieron polvo de Fe (280 mg, 2,5 mmol) y NH₄Cl (535 mg, 5,0 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas, se enfrió y se vertió en hielo/agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml), la fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para producir el producto en bruto (150 mg). MS (ESI) m/z : (M+H) 300.

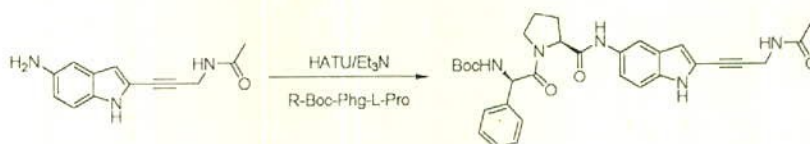
Etapa 4

32



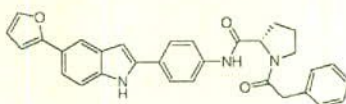
A una solución de la anilina de la etapa 3 (150 mg, 0,50 mmol) en EtOH absoluto (3 ml) se le añadió K_2CO_3 (138 mg, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para producir el producto en bruto (113 mg). MS (ESI) m/z : (M+H⁺) 228.

Etapa 5

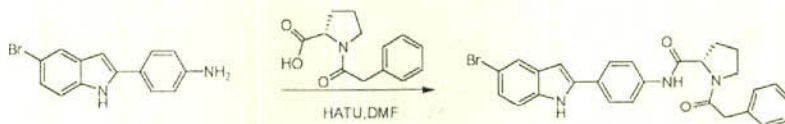


La mezcla del indol (113 mg, 0,5 mmol), R-Boc-Phe-L-Pro-OH (175 mg, 0,5 mmol), DIPEA (115 mg, 1,0 mmol) en MeCN (2 ml) se agitó a TA durante 5 minutos y después a la mezcla se le añadió HATU (190 mg, 0,5 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche y después se concentró. El residuo se purificó por RPLC para dar el compuesto deseado (110 mg). ¹H RMN (MeOD) δ : 1,37 (s, 9H), 1,96~2,14 (m, 7H), 3,92~3,94 (m, 2H), 4,51~4,54 (m, 1H), 5,41 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,20~7,43 (m, 7H), 7,72 (s, 1H). MS (ESI) m/z : (M+H⁺) 576,

Ejemplo 179: *N*-{4-[5-(furan-3-il)-1H-indol-2-il]fenil}-1-(fenilacetil)-L-prolinamida



Etapa 1



La mezcla del indol del Ejemplo 41 (1,6 mg, 5,575 mmol), ácido 1-fenilacetil pirrolidin-2-carboxílico (1,3 g, 5,575 mmol), DIPEA (1,45 g, 11,15 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a TA durante 30 minutos y después se añadió HATU (2,54 g, 6,689 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado (2,3 g). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 504.

Etapa 2

