(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 644 700**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/06	(2006.01)	***C07D 471/04***	(2006.01)
A61K 31/416	(2006.01)	***C07F 7/08***	(2006.01)
A61K 31/4162	(2006.01)	***A61K 31/506***	(2006.01)
A61P 27/00	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)		
A61P 11/00	(2006.01)		
A61P 19/00	(2006.01)		
A61P 37/00	(2006.01)		
A61P 3/00	(2006.01)		
C07D 403/14	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.06.2013** **PCT/IB2013/055294**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014** **WO14002053**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2013** **E 13762560 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017** **EP 2867224**

(54) Título: **Derivados de pirrolidina y su uso como moduladores de la ruta del complemento**

(30) Prioridad:

28.06.2012 US 201261665474 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.11.2017

(73) Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

(72) Inventor/es:

ALTMANN, EVA;
HOMMEL, ULRICH;
LORTHIOIS, EDWIGE LILIANE JEANNE;
MAIBAUM, JUERGEN KLAUS;
OSTERMANN, KLAUS;
RANDL, STEFAN ANDREAS y
VULPETTI, ANNA

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 644 700 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirrolidina y su uso como moduladores de la ruta del complemento

Campo de la invención

La invención se refiere a compuestos para su uso en la inhibición de la ruta alternativa del complemento y en particular a la inhibición del Factor D en pacientes que padecen afecciones y enfermedades asociadas con la activación de la ruta alternativa del complemento, tales como degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética y enfermedades oftálmicas relacionadas.

Antecedentes de la invención

El sistema del complemento es un componente crucial en el sistema inmunitario innato y comprende un grupo de proteínas que están presentes normalmente en estado inactivo. Dichas proteínas se organizan en tres rutas de activación: la clásica, las lectinas y las rutas alternativas (V. M. Holers, en Clinical Immunology: Principles and Practice, ed. R.R. Rich, Mosby Press; 1996, 363-391). Las moléculas de microorganismos, anticuerpos o componentes celulares pueden activar estas rutas con el resultado de la formación de complejos de proteasa conocidos como C3-convertasa y C5-convertasa. La ruta clásica es la cascada dependiente del calcio/magnesio que se activa normalmente a través de la formación de complejos antígeno-anticuerpo. Se puede activar asimismo independientemente del anticuerpo mediante la unión de proteína C-reactiva que forma complejo con el ligando, así como por muchos patógenos incluyendo bacterias gram-negativas. La ruta alternativa es una cascada dependiente de magnesio que se activa por depósito y activación de C3 sobre ciertas superficies susceptibles (p.ej., polisacáridos de la pared celular de levaduras y bacterias y ciertos materiales biopolímeros).

El factor D puede ser una diana adecuada para la inhibición de esta amplificación de las rutas complemento ya que su concentración en plasma en los seres humanos es muy baja (aproximadamente 1,8 µg/ml) y se ha demostrado que es la enzima limitante para la activación de la ruta del complemento alternativa (P.H. Lesavre y H.J. Müller-Eberhard. J. Exp. Med., 1978; 148: 1498-1510; J.E. Volanakis et al., New Eng. J. Med., 1985; 312:395-401).

La degeneración macular es un término clínico que se emplea para describir una familia de enfermedades caracterizadas por una progresiva pérdida de la visión central asociada a anormalidades de la membrana de Bruch, la coroides, la retina neural y/o el epitelio del pigmento retinal. En el centro de la retina está la mácula lútea que tiene un diámetro de aproximadamente 1/3 a ½ cm. La mácula proporciona la visión detallada, en particular, en el centro (la fóvea) porque hay una densidad mayor de conos y por la alta relación entre las células ganglionares y las células fotorreceptoras. Los vasos sanguíneos, las células ganglionares, las células y la capa nuclear interna, y las capas plexiformes se desplazan a un lado (en lugar de permanecer encima de las células fotorreceptoras), con lo que permiten a la luz una ruta más directa hasta los conos. Debajo de la retina se encuentra la coroides, una parte del tracto uveal y el epitelio pigmentado de la retina (EPR) que se encuentra entre la retina neural y la coroides. Los vasos sanguíneos de la coroides nutren la retina y sus células visuales.

La degeneración macular relacionada con la edad (DME), la forma más frecuente de degeneración macular, está asociada a una pérdida progresiva de la agudeza visual en la porción central del campo visual, cambios en la visión del color y una adaptación y sensibilidad a la oscuridad anormal. Las dos principales manifestaciones clínicas de DME han sido descritas como forma seca o atrófica de la forma neovascular, o exudativa. La forma seca está asociada a muerte celular atrófica de la retina central o mácula, que se requiere para la visión fina que se utiliza para actividades como la lectura, la conducción y para reconocer caras. Aproximadamente 10-20 % de estos pacientes DME avanzan a una segunda forma de DME conocida como DME neovascular (también denominado DME húmedo).

La DME neovascular se caracteriza por un crecimiento anormal de los vasos sanguíneos bajo la mácula y la filtración vascular, que deriva en el desplazamiento de la retina, hemorragias y formación de cicatrices. Esto tiene como resultado el deterioro de la vista a lo largo de un período de semanas a años. Los casos de DME neovascular tienen su origen en DME intermedio o seco avanzado. La forma neovascular representa el 85 % de los casos de ceguera legal como consecuencia de DME. En DME neovascular, al filtrarse líquido y sangre de los vasos sanguíneos anormalmente, se forman cicatrices que destruyen la retina central.

Los nuevos vasos sanguíneos en la DME neovascular suelen derivarse de la coroides y reciben el nombre de neovascularización coroidea (NVC). La patogénesis de nuevos vasos coroideos apenas se comprende, si bien se cree que son importantes factores como la inflamación, isquemia y la producción local de factores angiogénicos. Un estudio publicado sugiere que NVC está causado por la activación de complemento en un modelo de ratón por láser. (Bora P.S., J. Immunol. 2005; 174; 491-497).

La evidencia genética humana implica la participación del sistema del complemento, en particular, la ruta alternativa, en la patogénesis de degeneración macular relacionada con la edad (DME). Se han llegado a la conclusión de que existen significativas asociaciones entre DME y polimorfismos en el factor H del complemento (FHC) (Edwards AO, et al. Complement factor H polimorphism and age-related macular degeneration. Science. Abril 2005 15; 308(5720):421-4; Hageman GS, et al Acommon haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/FHC) predisposes individuals to age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci EE.UU. Mayo 2005 17; 102(20):7227-32; Haines JL, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. Science. Abril 2005 15; 308(5720):419-21; Klein RJ, et al Complement factor H polimorphism in age-related macular degeneration. Science. Abril 2005 15; 308(5720):385-9; Lau LI, et al. Association of the Y402H polimorphism in complement factor H gene and neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. Invest Ophthalmol Vis Sci. Agosto 2006; 47(8):3242-6; Simonelli F, et al. Polimorphism p. 402Y>H in the complement factor H protein is a risk factor for age related macular degeneration in an Italian population. Br J Ophthalmol. Sep 2006; 90(9):1142-5; y Zareparsi S, et al Strong association of the Y402H variant in complement factor H a 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration. Am J Hum Genet. Jul 2005; 77(1):149-53. El factor B del complemento (FBC) y el complemento C2 (Gold B, et al. Variation in factor B (BF) y el componente 2 de genes del complemento 2 (C2) está asociado con la degeneración macular relacionada con la edad. Nat Genet. Abril 2006; 38(4):458-62 y Jakobsdottir J, et al. C2 y CFB genes inage-related maculopati and joint action with FHC and LOC387715 genes. PLoS One. Mayo 2008 21; 3(5):e2199) y, sobre todo recientemente en el complemento C3 (Despriet DD, et al Complement component C3 and risk of age-related macular degeneration. Ophthalmology. Marzo 2009; 116(3):474-480,e2; Maller JB, et al Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. Nat Genet. 2007 Oct; 39(10):1200-1 and Park KH, et al Complement component 3 (C3) haplotypes and risk of advanced age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. Jul 2009;50(7):3386-93. Epub 2009 Feb 21. En conjunto, las variaciones genéticas en los componentes FHC, CFB y C3 de la ruta alternativa pueden predecir resultados clínicos en cerca del 80 % de los casos.

Actualmente, no existe ninguna terapia médica probada para DME seco y muchos pacientes con DME neovascular quedan legalmente ciegos a pesar de la terapia actual con agentes anti-VEGF como Lucientis. Por tanto, sería deseable proporcionar agentes terapéuticos para el tratamiento o la prevención de enfermedades mediadas por complemento y, en particular, para el tratamiento de DME.

En el documento WO2008131368 se describen derivados de estirenilo para el tratamiento de enfermedades y trastornos oftálmicos y en el documento WO2012093101 se describen derivados de indol o análogos para el tratamiento de degeneración macular relacionada con la edad.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos que modulan y, preferentemente, inhiben la activación de la ruta del complemento alternativa. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos que modulan y, preferentemente, inhiben la actividad del Factor D y/o la activación de la ruta del complemento mediada por Factor D. Dichos moduladores del Factor D son preferiblemente inhibidores del Factor D de alta afinidad que inhiben la actividad catalítica de los Factores D del complemento, como por ejemplo Factor D de primate y, en particular, Factor D de ser humano.

Los compuestos de la presente invención inhiben o suprimen la amplificación del sistema del complemento causado por la activación de C3, independientemente del mecanismo de activación inicial (incluyendo por ejemplo la activación de las rutas clásica, de lectina o ficolina).

En el presente documento se describen diversas realizaciones de la invención. Se reconoce que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar otras realizaciones.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la invención proporciona una combinación, en particular, una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la presente invención y uno o más principios terapéuticamente activos.

La invención proporciona asimismo compuestos para su uso en métodos de tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por el complemento. Las enfermedades mediadas por el complemento incluyen enfermedades oftálmicas (incluyendo cualquier degeneración macular relacionada con la edad neovascular o temprana y atrofia geográfica), enfermedades autoinmunes (incluyendo artritis, artritis reumatoide), enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares.

A continuación, se explicarán otros aspectos de la invención

Descripción detallada de la invención

Tal como se ha señalado, la invención proporciona compuestos que modulan la activación del Factor D y/o la transducción de señal mediada por Factor D del sistema del complemento. Dichos compuestos se pueden utilizar *in vitro* o *in vivo* para modular (preferentemente inhibir) la actividad del Factor D en diversos contextos. Se proporciona un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la presente invención, seleccionándose el compuesto del grupo que consiste en:

amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoetil}-1 H-indazol-3-carboxílico;
(3-trifluorometoxipropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(2S,3S,4S)-2-(3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1 H-indazol-3- carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(2S,3S,4S)-2-(3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-5-metil-1Hpirazol[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
(3,3-dimetil butil)-amida del ácido (2S,3S,4S)-1-[2-(3-acetil-indazol-1-il)-acetil]-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1 H-pirazol[3,4-c] piridin-3-carboxílico;
(3,3- dimetil-butil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
(3,3-dimetil-butil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(pirimidin-2-il-metoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-(2-trimetilsilanil-etilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1,0]hex-2-il]-etil}-1H-pirazol[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
trifluoroacetato de amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3-hidroxi-3-metil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazol[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(2R,3R,4R)-2-(3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-3-fluoro-4-metoxi-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3- carboxílico;
amida del ácido 1-[2-((1R,3S,5R)-3-etil carbamoíl-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil]-1H-pirazol[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
etilamida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
(3-trifluoro metoxi-propil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
(2-trifluoro metoxi-etil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
(2-pentafluoroetiloxi-etil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
((R)-sec-butil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
amida del ácido 1-[2-((1R,3S,5R)-3-etilcarbamoíl-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil]-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-3-carboxílico;
((S)-sec-butil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
isopropil amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
2-[(1-carbamoíl-1H-indol-3-il)-amida]3-[(3,3-dimetil- butil)-amida] del ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
2-[(1-carbamoíl-1H-indol-3-il)-amida]3-[(2-trimetilsilanil-etil)-amida del ácido] (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
2-[(1-carbamoíl-1H-indol-3-il)-amida]3-[(2-trifluorometoxi-etil)-amida del ácido] (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
2-[(1-carbamoíl-1H-indol-3-il)-amida]3-etilamida del ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
2-[(1-carbamoíl-1H-indol-3-il)-amida]3-[(3-trifluorometoxi- propil)-amida del ácido] (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
2-[(1-carbamoíl-1H-indol-3-il)-amida] 3-[(4-trifluorometoxi- butil)-amida] del ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
2-[(1-carbamoíl-1H-indol-3-il)-amida]3-[(2-pentafluoroetiloxi-etil)-amida] de ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diarboxilico;
amida del ácido 1-{2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-(2-trimetilsilanil-etilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-

indazol-3- carboxílico;
(3,3- dimetil-butil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazol[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
(3-metil- butil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazol[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
(4,4,4- trifluoro-butil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazol[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2,2-difluoro-etilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoetil}-1 H-indazol-3-carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3,3-dimetil-2-oxo-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3- carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((S)-1-hidroximetil-3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
amida del ácido 1-{2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-1,3,3-trimetil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1,0]hex-2-il]-etil}-1H-indazol-3- carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((S)-1-metoximetil-3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoetil}-1H-indazol-3-carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3,3-difluoro-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoetil}-1 H-indazol-3-carboxílico;
(3,3,3- trifluoro-propil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo [3.1.0]hexano-3-carboxílico;
(3,3,3- trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazol[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo [3.1.0]hexano-3-carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-fluoro-etilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-1-hidroximetil-3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
(2-trimetilsilanil-etil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico; y
amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-fluoro-3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico.

Algunos de los compuestos enumerados, se preparan en la forma enantiomérica pura (es decir, más de aproximadamente 80 %, más de 90% o más de 95% de pureza enantiomérica). Otros compuestos se han aislado como mezclas de estereoisómeros, p.ej. mezclas de diastereoisómeros de dos o más diastereómeros. En la lista anterior se ha marcado como mezcla cada uno de los compuestos aislados como una mezcla de estereoisómeros

En una realización, la invención proporciona una combinación, en particular, una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención y uno o más agentes terapéuticamente activos (preferentemente, seleccionados entre los enumerados más adelante).

A fin de interpretar la presente memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y siempre que sea apropiado los términos empleados en singular también incluirán el plural y al contrario.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “alquilo” se refiere a una fracción de hidrocarburo lineal o ramificado completamente saturada que tiene hasta 20 átomos de carbono. A no ser que se indique de otro modo, alquilo se refiere a fracciones hidrocarburo que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. Entre los ejemplos representativos de alquilo se incluyen, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2- dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonil, *n*-decilo y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquileno" se refiere a grupo alquilo divalente tal como se ha definido en el presente documento que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. Comprende de 1 a 20 átomos de carbono, A no ser que se indique de otro modo, alquileno se refiere a fracciones que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. Entre los ejemplos representativos de alquileno se incluyen, pero sin limitarse a ellos, metileno, etileno, *n*-propileno, *iso*-propileno, *n*-butileno, *sec*-butileno, *iso*-butileno, *terc*-butileno, n-pentileno, isopentileno, neopentileno, *n*-hexileno, 3-metilhexileno, 2,2-dimetilpentileno, 2,3-dimetilpentileno, n-heptileno, *n*-octileno, *n*-nonileno, *n*-decileno y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo tal como se define en el presente documento, que está sustituido por uno o más grupos halo, tal como se define en el presente documento. El haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. A

monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más átomos halo iguales o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Normalmente, el polihaloalquilo contiene hasta 12 o 10 o 8 o 6 o 4 o 3 o 2 grupos halo. Entre los ejemplos no exhaustivos de haloalquilo se incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluorocloromethilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno sustituidos por átomos de halo.

El término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene 6-20 átomos de carbono en la porción del anillo. Normalmente, el arilo es arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 6-20 átomos de carbono.

Asimismo, el término "arilo" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un sustituyente aromático que puede ser un solo anillo aromático o varios anillos aromáticos que se condensan.

Entre los ejemplos no exhaustivos se incluyen fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, pudiendo estar cada uno de ellos sustituido opcionalmente por 1-4 sustituyentes como alquilo, trifluorometilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxi, alcoxi, acilo, alquil-C(O)-O-, aril-O-, heteroaril-O-, amino, tiol, alquil-S-, aril-S-, nitro, ciano, carboxi, alquil-O-C(O)-, carbamoílo, alquil-S(O)-, sulfonilo, sulfonamido, fenilo y heterociclilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a alquil-O-, en el que alquilo es como se define en el presente documento. Entre los ejemplos representativos de alcoxi se incluyen, pero sin limitarse a ellos, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Normalmente, los grupos alcoxi tienen aproximadamente 1-7, más preferentemente aproximadamente 1-4 carbonos.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillo no aromático saturado o insaturado, p.ej., que es un sistema de anillo monocíclico de 4-, 5-, 6- o 7-miembros, bicíclico de 7-, 8-, 9-, 10-, 11- o 12- miembros o tricíclico de 10-, 11-, 12-, 13-, 14- o 15- miembros y contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, pudiendo estar N y S opcionalmente oxidados en varios estados de oxidación. El grupo heterocíclico se puede unir a un heteroátomo o un átomo de carbono. El heterociclo puede incluir anillos condensados o en puente así como anillos espirociclo. Entre los ejemplos de heterociclos se incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1, 4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperacina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatiolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, y similares.

El término "heterociclilo" se refiere además a grupos heterocíclico, tal como se define en el presente documento, sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de los grupos que consisten en los siguientes:

(a) alquilo;
(b) hidroxi (o hidroxi protegido);
(c) halo;
(d) oxo, es decir =O;
(e) amino, alquilamino o dialquilamino;
(f) alcoxi;
(g) cicloalquilo;
(h) carboxilo;
(i) heterociclooxi, en el que heterociclooxi se refiere a un grupo a heterocíclico unido a través de un puente de oxígeno;
(j) alquil-O-C(O)-;
(k) mercapto;
(l) nitro;
(m) ciano;
(n) sulfamoílo o sulfonamido;
(o) arilo;
(p) alquil-C(O)-O-;
(q) aril-C(O)-O-;
(r) aril-S-;
(s) ariloxi;
(t) alquil-S-;
(u) formilo, es decir, HC(O)-;
(v) carbamoílo;
(w) aril-alquil-; y
(x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxi, amino, alquil-C(O)-NH-, alquilamino, dialquilamino o halógeno.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados o insaturados de 3-12 átomos de carbono. A no ser que se indique de otro modo, cicloalquilo se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos que tienen entre 3 y 9 átomos de carbono del anillo o entre 3 y 7 átomos de carbono del anillo, pudiendo estar cada uno de ellos sustituidos opcionalmente por uno o dos o tres o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, halo, oxo, hidroxi, alcoxi, alquil-C(O)-, acilamino, carbamoílo, alquil-NH-, $(alquil)_2N$-, tiol, alquil-S-, nitro, ciano, carboxi, alquil-OC(O)-, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoílo y heterociclilo. Entre los ejemplos de grupos hidrocarburo monocíclicos se incluyen, pero sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo y similares. Entre los ejemplos de grupos hidrocarburo bicíclicos se incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo y similares. Entre los ejemplos de grupos hidrocarburo tricíclicos se incluyen adamantilo y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "ariloxi" se refiere tanto a un grupo O-arilo como O-heteroarilo, en el que arilo y heteroarilo son como se han definido en el presente documento.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico o tricíclico de 5-14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. Normalmente, el heteroarilo es un sistema de anillo de 5-10 miembros (p.ej., monociclo de 5-7 miembros o biciclo de 8-10 miembros) o un sistema de anillo de 5-7 miembros. Entre los grupos heteroarilo típicos se incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 3-, 4- o 5- pirazolilo, 2-, 4- o 5- tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2, 3-triazoliol, tetrazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4- o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo y 2-, 4- o 5-pirimidinilo.

El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en el que el anillo heteroaromático está condensado con uno o más anillos arilo, cicloalifáticos o heterociclilo, en los que el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Entre los ejemplos no exhaustivos se incluyen 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8- indolizinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8- purinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- o 9-quinolizinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinoliilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinoliilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-phthalazinilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-naftiridinilo, 2-, 3- , 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 6- o 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-4aH carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-carbolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenantridinilo, 1- , 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-acridinilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-perimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9- o 10-fenatrolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- o 9-fenazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenotiazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenoxazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10- benzisoquinolinilo, 2-, 3-, 4- o tieno[2,3-b]furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- o 11-7H-pirazino[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6- o 7-2H- furo[3,2- b]-piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7- o 8-5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1-, 3- o 5-1 H-pirazol[4,3-d]-oxazolilo, 2-, 4- o 54Himidazo[4,5-d]tiazolilo, 3-, 5- o 8-pirazino[2,3-d]piridazinilo, 2-, 3-, 5- o 6- imidazo[2,1-b] tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8- o 9-furo[3,4-c]cinnolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10 o 11-4H-pirido[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 6- o 7-imidazo[1,2- b][1,2,4]triazinilo, 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5- , 6- o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9- benzoxapinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-benzoxazinilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- o 11-1H-pirrolo[1,2-b][2]benzazapinilo. Entre los grupos heteroarilo condensados típicos se incluyen, pero sin limitarse a ellos 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7- benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5- , 6- o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzimidazolilo y 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo.

Un grupo heteroarilo puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes:

(a) alquilo;
(b) hidroxi (o hidroxi protegido);
(c) halo;
(d) oxo, es decir =O;
(e) amino, alquilamino o dialquilamino;
(f) alcoxi;
(g) cicloalquilo;
(h) carboxilo;
(i) heterociclooxi, en el que heterociclooxi representa un grupo a heterocíclico unido a través de un puente de oxígeno;
(j) alquil-O-C(O)-;
(k) mercapto;
(l) nitro;
(m) ciano;
(n) sulfamoílo o sulfonamido;
(o) arilo;
(p) alquil-C(O)-O-;

(q) aril-C(O)-O-;
(r) aril-S-;
(s) ariloxi;
(t) alquil-S-;
(u) formilo, es decir, HC(O)-;
(v) carbamoílo;
(w) aril-alquilo-; y
(x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxi, amino, alquil-C(O)-NH-, alquilamino, dialquilamino o halógeno.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "opcionalmente sustituido" a no ser que se especifique de otra forma se refiere a un grupo que está sin sustituir o que está sustituido con uno o más, normalmente 1, 2, 3 o 4, sustituyentes adecuados que no son hidrógeno, seleccionándose cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en:

(a) alquilo;
(b) hidroxi (o hidroxi protegido);
(c) halo;
(d) oxo, es decir, =O;
(e) amino, alquilamino o dialquilamino;
(f) alcoxi;
(g) cicloalquilo;
(h) carboxilo;
(i) heterociclooxi, en el que heterociclooxi representa un grupo heterocíclico unido a través de un puente de oxígeno;
(j) alquil-O-C(O)-;
(k) mercapto;
(l) nitro;
(m) ciano;
(n) sulfamoílo o sulfonamido;
(o) arilo;
(p) alquil-C(O)-O-;
(q) aril-C(O)-O-;
(r) aril-S-;
(s) ariloxi;
(t) alquil-S-;
(u) formilo, es decir, HC(O)-;
(v) carbamoílo;
(w) aril-alquil-; y
(x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxi, amino, alquil-C(O)-NH-, alquilamino, dialquilamino o halógeno.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en la disposición y configuración de los átomos. Asimismo, tal como se utiliza en el presente documento, el término “un isómero óptico” o “un estereoisómero” se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estéreo isómeras que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que puede estar unido un sustituyente en un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos de un compuesto. Los “enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares que no se pueden superponer una en la otra. Una mezcla 1:1 o un par de enantiómeros es una mezcla “racémica”. El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando es apropiado. El asterisco (*) indicado en el nombre de un compuesto designa una mezcla racémica. Los “diastereoisómeros” o “diastereómeros” son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares una de la otra. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn- Ingold- Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica de cada carbono quiral se puede especificar por R o por S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección dextro- o levorrotatoria) en que gira la luz polarizada en el plano a una longitud de onda de la línea D de sodio. Ciertos compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos o ejes y pueden por tanto dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir en términos de estereoquímica absoluta, como (*R)* o *(S)*. Se pretende que la presente invención incluya todos estos posibles isómeros, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros ópticamente activos (*R*)- y (*S*)- se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales o resolver aplicando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. si el compuesto contiene

un cicloalquilo di-sustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener la configuración *cis*- o *trans*. Se pretende que todas las formas tautómeras también queden incluidas.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la eficacia y propiedades biológicas de los compuestos de la presente invención y que normalmente no son rechazados biológicamente o de otra forma. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/ carboxilo o grupos similares a ellos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, p.ej., sales acetato, aspartato, benzoato besilato, bromuro/hidrobromuro, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfornato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrogen fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilate y trifluoroacetato. Entre los ácidos inorgánicos de los que se pueden derivar las sales se incluyen por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. entre los ácidos orgánicos de los que se pueden derivar sales se incluyen por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico y similares.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Entre las bases inorgánicas de las que se pueden derivar sales se incluyen por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales se pueden derivar de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; entre las sales particularmente adecuadas se incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas de las que se pueden derivar sales incluyen por ejemplo aminas primaria, secundaria y terciaria, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, resinas de intercambio de iones básicas y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperacina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto parental, una fracción básica o ácida, a través de métodos químicos convencionales. Generalmente, se pueden preparar dichas sales por reacción de las formas ácidas de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (por ejemplo, Na, Ca, Mg o K hidróxido, carbonato, bicarbonato o similar) o por reacción de las formas de la base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Dichas reacciones se llevan a cabo normalmente en agua o en un disolvente orgánico o una mezcla de los dos. Generalmente, es deseable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo siempre que se pueda aplicar. En "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20º ed., se puede encontrar una lista de otras sales adecuadas, p.ej., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Se pretende que cualquier forma que se dé en el presente documento represente tanto las formas sin marcar como las formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas por las fórmulas proporcionadas en el presente documento a excepción de que uno o más átomos estén sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionado. Entre los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro, como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I respectivamente. La invención incluye varios compuestos isotópicamente marcados, tal como se define en el presente documento, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radioactivos, como ^{3}H, ^{13}C y ^{14}C. Dichos compuestos isotópicamente marcados son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios de reacción cinética (por ejemplo con ^{2}H o ^{3}H), técnicas de detección o formación de imágenes, como tomografía por emisión de positrones (TEP) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (TCEFU) incluyendo ensayos de distribución de tejido sustrato o sustrato o en tratamiento radioactivo de pacientes. En particular, un ^{18}F o compuesto marcado puede ser particularmente deseable para estudios TEP o TCEFU. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención y los profármacos de los mismos se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones que se describen más adelante sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo isotópicamente marcado asequible.

Asimismo, la sustitución por isótopos más pesados, en particular, deuterio (es decir ^{2}H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semi-vida *in vivo* o la necesidad de menores dosis o una mejora en el índice terapéutico. Debe entenderse que deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la invención. La concentración de dicho isótopo más pesado, concretamente deuterio, se puede definir según el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a la relación

entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isotopo concreto. Si se asigna deuterio como sustituyente en el compuesto de la presente invención, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5 % incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado) al menos 4000 (60 % incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5 % incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5 % incorporación de deuterio).

En ciertas realizaciones la deuteración selectiva de los compuestos de la invención incluye la deuteración de R^5, cuando R^5 es alcanoílo, p.ej., $C(O)CD_3$. En otras realizaciones, ciertos sustituyentes en el anillo de prolina están selectivamente deuterados. Por ejemplo, cuando cualquiera entre R^8 o R^9 son metilo o metoxi, el radical alquilo está deuterado preferiblemente, p.ej., CD_3 o OCD_3. En otros compuestos determinados, cuando los dos sustituyentes del anillo de prolina se combinan para formar un anillo ciclopropilo, el carbono metileno sin sustituir incluye deuteración selectiva. En otros compuestos determinados de la invención, R^{10}, R^{11} y/o R^{12} incluyen deuteración alquilo, preferentemente CD_3.

Los compuestos isotópicamente marcados de la invención se pueden preparar generalmente a través de las técnicas convencionales conocidas entre las personas especializadas en la técnica o a través de procesos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones que se adjuntan, con el empleo de reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar de los reactivos sin marcar empleados anteriormente.

Los compuestos de la presente invención se pueden formar solvatos inherentemente o por diseño con disolventes (incluyendo agua). Por tanto, se pretende que la invención abarque tanto las formas solvatadas como las no solvatadas. El término “solvato” se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo sales del mismo) con uno o más moléculas de disolvente. Dichas moléculas de disolventes son las que se utilizan comúnmente en la técnica farmacéutica, que son conocidas por ser inocuas para el receptor, p.ej. agua, etanol, dimetilsulfóxido, acetona y otros disolventes orgánicos comunes. El término “hidrato” se refiere a un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que se puede sustituir isotópicamente el disolvente de cristalización, p.ej., D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Los compuestos de la invención que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristal adecuados. Dichos cocristales pueden prepararse a través de los compuestos de la invención a través de procedimientos de formación de cocristal conocidos. Dichos procedimientos incluyen triturado, calentamiento, co-sublimación, co-fundido o contacto de los compuestos de la invención con el formador de cocristal en condiciones de cristalización y aislamiento de los cocristales así formados. Entre los formadores de cocristal adecuados se incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por tanto, la invención proporciona además cocristales que comprenden un compuesto de la invención.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (p.ej., agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes para retardar la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármaco, aglutinantes, excipientes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes y similares y combinaciones de los mismos, tal como conocen las personas especializadas en la técnica (véase por ejemplo Remington’s Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). Siempre y cuando el vehículo convencional no sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provoque la respuesta biológica o médica en un paciente, por ejemplo, reducción o inhibición de la actividad de una enzima o proteína, o mejora de los síntomas, alivio del estado, ralentización o retardo de del avance de la enfermedad o prevención de la enfermedad, etc. En una realización no exhaustiva, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, al ser administrado a un paciente, es eficaz, para (1) al menos parcialmente, aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar un estado o un trastorno o una enfermedad o proceso biológico (p.ej., regeneración y reproducción de tejido) (i) mediados por el Factor D o (ii) asociados a la actividad del Factor D o (iii) caracterizados por un actividad (normal o anormal) de la ruta alternativa del complemento, o (2) reducir o inhibir la actividad del Factor D; o (3) reducir o inhibir la expresión del Factor D; o (4) reducir o inhibir la activación del sistema del complemento o, en particular, reducir o inhibir la generación de C3a, iC3b, C5a o el complejo de ataque a la membrana generado por la activación de la ruta alternativa del complemento. En otra realización no exhaustiva, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, al ser administrado a una célula o a un tejido o un material o medio biológico no celular, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad del Factor D y/o la ruta alternativa del complemento; o reducir o inhibir al menos

parcialmente la expresión del Factor D y/o la ruta alternativa del complemento. El significado de la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se ilustra en la realización anterior para Factor D y/o la ruta alternativa del complemento.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "paciente" se refiere a un animal. Normalmente, el animal es un mamífero. Un paciente también se refiere por ejemplo a primates (p.ej. el ser humano), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el paciente es un primate. En otras realizaciones más, el paciente es un ser humano.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma o trastorno o enfermedad dados o a una disminución significativa con respecto a la actividad basal de una actividad o un proceso biológico.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "tratar", "tratamiento" o "de tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos). En otra realización, “tratar”, “tratamiento” o “de tratamiento” se refieren a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico, incluyendo aquellos que el paciente no pueda distinguir. En otra realización más “tratar”, “tratamiento” o “de tratamiento” se refiere a modular una enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (p.ej., estabilización de un síntoma discernible), o fisiológicamente (p.ej., estabilización de un parámetro físico) o ambos. En otra realización más “tratar”, “tratamiento” o “de tratamiento” se refiere a prevenir o retrasar el inicio o el desarrollo o avance de la enfermedad o trastorno.

Tal como se utiliza en el presente documento, un paciente está "en necesidad de" un tratamiento si dicho paciente se puede beneficiar biológica o médicamente o en su calidad de vida con dicho tratamiento.

Tal como se utiliza en el presente documento, se ha de interpretar que los términos "un", "uno" "él/la" y los términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) cubren tanto el singular como el plural a no ser que se indique de otro modo en el presente documento o lo contradiga el contexto claramente.

Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado si no se indica de otro modo en el presente documento o si no lo contradice claramente el contexto. Se pretende que el uso de cualquier y todos los ejemplos o expresiones que denotan ejemplificación (p.ej., “tales como”) que se proporcionan en el presente documento, sirvan simplemente para iluminar la invención y no se deben interpretar como una limitación del ámbito de la invención, sino por sus reivindicaciones.

Un átomo asimétrico (p.ej., carbono o similar) del (los) compuesto(s) de la presente invención puede estar presente en una configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, (*R*)-, (*S*)- o (*R*, *S*)-. En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un 50 % de exceso enantiomérico, al menos 60 % de exceso enantiomérico, al menos 70 % de exceso enantiomérico, al menos 80 % de exceso enantiomérico, al menos 90 % de exceso enantiomérico, al menos 95 % de exceso enantiomérico o al menos 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (*R*)- o (*S*)-. Si es posible, pueden estar presentes sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados en la forma *cis*- (*Z*)- o *trans*- (*E*)-.

Por consiguiente, tal como se utiliza en el presente documento un compuesto de la invención puede presentarse en la forma de uno de los posibles isómeros ópticos, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros (*cis* o *trans*) geométricos sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodas), racematos o mezclas de los mismos.

Se puede separar cualquier mezcla de isómeros resultante sobre la base de las diferencias físico-químicas de los constituyentes en los isómeros ópticos o geométricos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualquiera de los racematos resultantes de los productos finales o intermedios puede resolverse en las antípodas ópticas a través de métodos conocidos, p.ej., por separación de las sales diastereomérica de los mismos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activos, y liberación de compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, la fracción puede emplearse así para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticas, p.ej., por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, p.ej., ácido tartárico, ácido dibenzoíl tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O’-p-toluoílico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos se pueden resolver también por cromatografía quiral, p.ej., cromatografía de líquidos a alta resolución (HPLC) utilizando un absorbente quiral.

Los compuestos de la presente invención se pueden obtener o bien en la forma libre, como una sal del mismo, o bien como derivados profármaco de los mismos.

Cuando están presentes tanto un grupo básico como un grupo ácido en la misma molécula, los compuestos de la presente invención pueden formar también sales internas, p.ej., moléculas switeriónicas.

Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de la acción fisiológica *in vivo,* como, por ejemplo, hidrólisis, metabolismo y similar, en un compuesto de la presente invención tras la administración del profármaco a un paciente. La conveniencia y las técnicas que implican la fabricación y uso de profármacos son muy conocidas entre las personas especializadas en la técnica. Los profármacos se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no excluyentes, profármacos bioprecursores y profármacos vehículo. Véase, The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Por lo general, los profármacos bioprecursores son compuestos que son inactivos o que tienen una actividad baja en comparación con el compuesto del fármaco activo que contiene uno o más grupos protectores y se convierte a la forma activa a través del metabolismo o la solvolisis. Tanto la forma de fármaco activa como cualquier producto metabólico liberado deberán tener una baja toxicidad de forma aceptable.

Los profármacos son compuestos de fármaco que contienen una fracción de transporte, p.ej., que mejoran la absorción y/o entrega localizada en un sitio(s) de acción. Es deseable que para dicho profármaco vehículo, la unión ente la fracción del fármaco y la fracción de transporte sea una unión covalente, que el profármaco sea inactivo o menos activo que el fármaco y que cualquier fracción de transporte liberada no sea tóxica de forma aceptable. Para los profármacos en los que se pretende que la fracción de transporte mejore la absorción, normalmente, la liberación de la fracción de transporte deberá ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una fracción que proporcione una liberación lenta, p.ej., ciertos polímeros u otras fracciones como ciclodextrinas. Los profármacos vehículo pueden utilizarse por ejemplo para mejorar una o más de las siguientes propiedades: una mayor lipofilia, una mayor duración de los efectos farmacológicos, una mayor especificidad de sitio, una menor toxicidad y reacción adversa y/o una mejora de la formulación del fármaco (p.ej., estabilidad, hidrosolubilidad, supresión de una propiedad organoléptica o fisioquímica no deseable). Por ejemplo, se pueden aumentar la lipofilia por esterificación de (a) grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipófilos (p.ej., un ácido carboxílico que tenga al menos una fracción lipófila o (b) grupos ácido carboxílico con alcoholes lipófilos, (p.ej. un alcohol que tiene al menos una fracción lipófila, por ejemplo, alcoholes alifáticos).

Entre los ejemplos de profármacos se incluyen p.ej., ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados S-acilo de tioles y derivados O-acilo de alcoholes o fenoles, en los que acilo tiene el significado definido en el presente documento. Los profármacos adecuados suelen ser los derivados éster farmacéuticamente aceptables que se pueden convertir por solvolisis en las condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico parental, p. ej., ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alquenilo inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono- o di-sustituidos como ésteres de ω-(amino, mono- o di- alquilamino inferior, carboxi, alcoxicarbonil inferior)-alquilo inferior, ésteres de α-(alkanoiloxi inferior, alcoxicarbonil inferior o di- alquilaminocarbonil inferior)- alquilo inferior, como éster pivaloiloximetilo y similares utilizados convencionalmente en la técnica. Por otra parte, se han enmascarado las aminas como derivados sustituidos con arilcarboniloximetilo que se segmentan en esterasas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)). Asimismo, se han enmascarado los fármacos que contienen un grupo NH ácido, como imidazol, imida, indol y similares con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Se han enmascarado grupos hidroxi como ésteres y éteres. Patente europea EP 039.051 (Sloan y Little) describe profármacos de ácido hidroxámico base de Mannich, su preparación y su uso.

Asimismo, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, se pueden obtener en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes utilizados para su cristalización.

Dentro del alcance del presente texto, solamente se designa como “grupo protector” solamente un grupo fácilmente separable que no es un constituyente del producto final de los compuestos de la presente invención deseado en particular, a no ser que el contexto lo indique de otro modo. La protección de grupos funcionales con dichos grupos protectores, los propios grupos protectores y su reacciones de escisión se describen por ejemplo en los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups en Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups en Organic Synthesis", 3ª edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4ª edición, Volumen 15/l, Georg Tieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino ácids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach y Basel 1982 y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides y Derivatives), Georg Tieme Verlag, Stuttgart 1974, Una característica de los grupos protectores es que se pueden eliminar fácilmente (es decir, sin que se produzcan reacciones secundarias no deseadas) por ejemplo por solvolisis, reducción, fotolisis o, alternativamente, en condiciones fisiológicas (p.ej., escisión enzimática).

Las sales de los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo de formación de sal se pueden preparar tal como conocen las personas especializadas en la técnica. Por ejemplo, se pueden formar sales de los compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos, por ejemplo, por tratamiento de los compuestos con

compuestos metálicos, como sales de metal alcalino de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, p.ej., sal sólida de ácido 2-etilhexanoico, con compuestos de metal alcalino orgánico o metal alcalinotérreo como los correspondientes hidróxidos, carbonatos o hidrógeno carbonatos, tales como hidróxido de sodio o potasio, carbonato o hidrógeno carbonato, con los compuestos de calcio correspondientes o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, utilizándose preferentemente cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso de agente de formación de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen según el modo habitual, p.ej., tratando los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Se pueden formar sales internas de los compuestos de la presente invención que contienen grupos de formación de sal ácidos o básicos, p.ej., un grupo carboxi y un grupo amino libre, por ejemplo por neutralización de sales, como por ejemplo sales de adición de ácido, en el punto isoeléctrico, p.ej., con bases débiles o por tratamiento con intercambiadores iónicos.

Se pueden convertir las sales en los compuestos libres de acuerdo con los métodos conocidos por las personas especializadas en la técnica. Se pueden convertir las sales de metal y amonio por ejemplo por tratamiento con ácidos adecuados y sales de adición de ácido, por ejemplo, por tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de los isómeros que se pueden obtener de acuerdo con la invención se pueden separar tal como conocen las personas especializadas en la técnica en los isómeros individuales; se pueden separar diastereoisómeros, por ejemplo, repartiendo entre mezclas en disolvente polifásicas, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo, sobre gel de sílice o a través de cromatografía de líquidos de media presión sobre una columna de fase inversa, y los racematos se pueden separar por ejemplo por formación de sales con reactivos de formación de sal ópticamente puros y separación de la mezcla de los diastereoisómeros que se pueden obtener así, por ejemplo por cristalización fraccionada o por cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los productos intermediarios y finales se pueden tratar y/o purificar de acuerdo con los métodos convencionales, p.ej., utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución (re-)cristalización y similares.

Lo expuesto a continuación, se aplica en general a todos los procesos mencionados en el presente documento, así como los mencionados en adelante.

Todas las etapas de proceso mencionadas se llevan a cabo en condiciones de reacción conocidas entre las personas especializadas en la técnica, incluyendo las mencionadas específicamente, en ausencia o de forma habitual, en presencia de disolventes o diluyentes, incluyendo por ejemplo disolventes o diluyentes que son inertes para los reactivos utilizados para disolverlos, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralización, por ejemplo, intercambiadores iónicos, como intercambiadores de cationes, p.ej., en la forma H+, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo, en el intervalo de temperatura de aproximadamente - 100 °C a aproximadamente 190 °C, incluyendo por ejemplo de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 150 °C, por ejemplo entre -80 y -60 °C, a temperatura ambiente, entre -20 y 40 °C o a temperatura de reflujo, a presión atmosférica o en un vaso cerrado, cuando sea apropiado a presión y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo, diastereoisómeros o enantiómeros o en cualquier mezcla de isómeros deseada, por ejemplo, racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo de forma análoga a los métodos descritos bajo el epígrafe “Etapas de proceso adicionales ".

Los disolventes entre los que se pueden seleccionar disolventes adecuados para cualquiera de las reacciones en particular incluyen aquellos mencionados de forma específica o, por ejemplo, agua, ésteres como alcanoatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo, acetato de etilo, éteres como éteres alifáticos, por ejemplo, éter dietílico o éteres cíclicos, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos como benceno o tolueno, alcoholes como metanol, etanol o 1- o 2- propanol, nitrilos, como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas como dimetilformamida o dimetil acetamida, bases, como bases de nitrógeno heterocíclico, por ejemplo piridina o *N*-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, como anhídridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, como ciclohexano, hexano o isopentano, meticiclohexano o mezclas de estos disolventes, por ejemplo solucione acuosas, a no ser que se indique de otra forma en la descripción de los procesos. Se pueden emplear también mezclas de disolventes en el tratamiento, por ejemplo, por cromatografía o reparto.

Los compuestos, incluyendo sus sales, se pueden obtener también en forma de hidratos o sus cristales y pueden incluir por ejemplo el disolvente utilizado para la cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas.

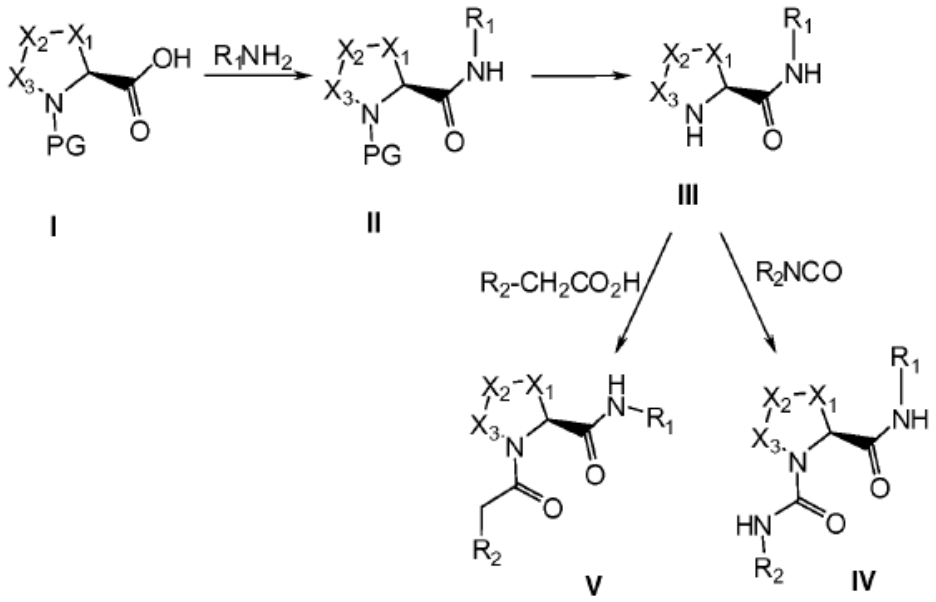
La invención se refiere también a las formas del proceso en el que un compuesto que se puede obtener como producto intermedio en cualquiera de las etapas del proceso se utiliza como material de partida y se llevan a cabo las etapas del proceso restantes o en el que se forma un material de partida en las condiciones de reacción o se

utiliza en forma de derivado, por ejemplo, en una forma protegida o en forma de una sal o se produce un compuesto que se puede obtener a través del proceso de acuerdo con la invención en las condiciones del proceso y se sigue procesando en *situ*.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles en el mercado o se pueden producir por métodos de síntesis orgánica conocidos entre las personas especializadas en la técnica (Houben-Weyl 4ª Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Tieme, volumen 21).

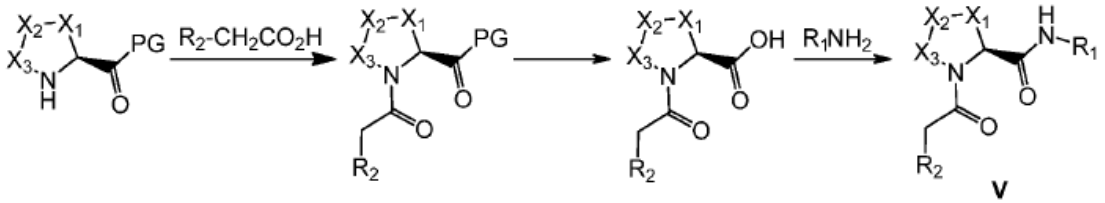
Normalmente, Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con los esquemas que se proporcionan a continuación.

Se puede preparar un compuesto de fórmula IV o V, por ejemplo, a partir del aminoácido N-protegido correspondiente, tal como se describe a continuación:



Por reacción de un aminoácido N-protegido en el que PG es un grupo protector o un derivado reactivo del mismo con un compuesto amino, en condiciones de condensación para obtener un compuesto de fórmula II. Eliminado el grupo protector y haciendo reaccionar el compuesto de formula III con un isocianato para obtener un compuesto de formula IV o con un ácido o un derivado reactivo del mismo en condiciones de condensación para obtener un compuesto de fórmula V.

Se puede preparar un compuesto de fórmula IV o V, por ejemplo, a partir del correspondiente aminoácido protegido, tal como se describe a continuación:



La invención describe además cualquier variante de los presentes procesos, en la que se utiliza un producto intermedio que se puede obtener en cualquiera de sus etapas, como material de partida, y se lleva a cabo el resto de las etapas, o en la que los materiales de partida se forman en *situ* en las condiciones de reacción o en la que los componentes de reacción se utilizan en forma de sus sales o materiales ópticamente puros.

Los compuestos de la invención y los productos intermedios se pueden convertir también unos en otros de acuerdo con los métodos conocidos generalmente entre las personas especializadas en la técnica.

En otro de sus aspectos, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para rutas de administración en particular, como por ejemplo administración oral, administración parenteral o administración oftálmica, etc. Por otra parte, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden componer en una forma sólida (incluyendo pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, granulados, polvos o supositorios) o en una forma líquida (incluyendo pero sin limitación, soluciones, suspensiones, emulsiones, que pueden ser cada una de ellas adecuadas para administración oftálmica). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes o agentes tampón, así como adyuvantes, como conservantes, estabilizantes, agentes de humectación, emulsionantes y tampones, etc.

Normalmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con

a) diluyentes, p.ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
b) lubricantes, p.ej., sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilen glicol; para comprimidos también
c) aglutinantes, p.ej., silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil celulosa, carboximetil celulosa sólida y/o polivinil pirrolidona; si se desea
d) disgregantes, p.ej., almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica y mezclas efervescentes; y o
e) absorbentes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes.

Los comprimidos pueden estar revestidos con una película o tener un revestimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en la especialidad.

Entre las composiciones adecuadas para administración oral se incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o granulados dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con cualquiera de los métodos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticas presentables y agradables al paladar. Los comprimidos pueden contener el principio activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos adecuados para la fabricación de comprimidos. Dichos excipientes son por ejemplo, diluyentes inertes, como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico, agentes de granulado o disgregantes, como por ejemplo almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, como por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, como por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o se pueden revestir a través de técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida a lo largo de un período más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo, como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que se mezcla el principio activo con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que se mezcla el principio activo con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina liquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como conservantes, estabilizadores, agentes de humectación o emulsión, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Asimismo, pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos de mezclado, granulado o revestimiento convencionales respectivamente, y contienen aproximadamente de 0,1 a 75 % o contienen aproximadamente 1-50 % de principio activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Entre los vehículos adecuados para administración transdérmica se incluyen disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles que favorecen el paso a través de la piel del receptor. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos se presentan en forma de venda que comprende el elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto, opcionalmente, con vehículos, opcionalmente una barrera para el control de la velocidad en que se administra el compuesto desde la piel del receptor a una velocidad controlada predeterminada a lo largo de un período de tiempo prolongado y medios para asegurar el dispositivo en la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, p.ej., en la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, pomadas, cremas, geles o formulaciones pulverizables, p.ej. para la administración mediante aerosol y similares. Dichos sistemas de administración tópica serán apropiados en particular para aplicación oftálmica, p.ej. para el tratamiento de enfermedades oculares, p.ej., para su uso terapéutico o profiláctico de en el tratamiento de degeneración macular relacionada con la edad y otros trastornos oftálmicos mediados por el complemento. Pueden

contener solubilizantes, estabilizantes, agentes de potenciación de la tonicidad, tampones y conservantes.

Tal como se utiliza en el presente documento una aplicación tópica también se refiere a una aplicación para inhalación o intranasal. Se pueden administrar convenientemente en forma de polvos secos (ya sea solos o mezclados por ejemplo con una mezcla seca con lactosa o mezclados con componentes en partículas, como por ejemplo, fosfolípidos) desde una forma de presentación de un inhalador de polvo o un pulverizador de aerosol desde un envase presurizado, una bomba, un pulverizador, un atomizador o un nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

Las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen polvos, pulverizadores, pomadas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El compuesto activo se puede mezclar en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón o propelente, según sea deseable.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además del compuesto activo de la presente invención, excipientes, como por ejemplo grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilen glicol, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc o mezclas de los mismos.

Los polvos y pulverizadores pueden contener, además del compuesto de la invención, excipientes como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvos de poliamina o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores pueden contener adicionalmente los propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos sin sustituir volátiles, como butano y propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Dichas formas farmacéuticas pueden fabricarse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. Pueden emplearse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de dicho flujo se puede controlar o bien proporcionando una membrana de control de la velocidad o bien dispersando el compuesto activo en una matriz de polímero o gel.

Dentro del alcance de la presente invención se contemplan también formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, soluciones y similares.

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas anhidras y formas farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención como principios activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o con un bajo contenido en humedad y condiciones de una humedad reducida o de poca humedad. Se puede preparar y almacenar una composición farmacéutica anhidra, de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. En consecuencia, las composiciones anhidras se envasan utilizando materiales conocidos por impedir la exposición al agua de manera que se pueden incluir en kits de formulación adecuados. Entre los ejemplos de envases adecuados se incluyen, pero sin limitarse a ellos, papel metalizado sellado herméticamente, plásticos, envases de dosis unitarias (p.ej., viales), envases de ampollas y envases de tiras.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y dosis farmacéuticas que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la que se descompone el compuesto de la presente invención como principio activo. Dichos agentes, que se denominarán en el presente documento “estabilizadores” incluyen, pero sin limitarse a ellos, antioxidantes, como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones de sal, etc.

Usos profilácticos y terapéuticos

Los compuestos de la invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable presentan propiedades farmacológicas valiosas, p.ej., propiedades de modulación del Factor D, propiedades de modulación de la ruta del complemento y propiedades de modulación de la ruta alternativa del complemento, p.ej., tal como se indica en los ensayos *in vitro* e *in vivo* que se exponen en las secciones más adelante y, por lo tanto, están indicados para terapia.

En otras realizaciones, los compuestos de la invención son adecuados para su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con el metabolismo del ácido graso, incluyendo obesidad y otros trastornos metabólicos.

En otra realización, los compuestos de la invención se pueden utilizar en ampollas para sangre, kits de diagnóstico y otros equipos utilizados para la extracción y recogida de muestras de sangre. El uso de los compuestos de la

invención en dichos kits de diagnóstico puede inhibir la activación *ex vivo* de la ruta del complemento asociada con la obtención de muestras de sangre.

La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede presentarse como una dosis unitaria de aproximadamente 1-1000 mg del(los) principios activo(s) para un paciente de aproximadamente 50-70 kg o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0,5-100 mg o aproximadamente 1-50 mg de los principios activos. La dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto, composición farmacéutica o combinaciones de ellos depende de la especie del paciente, el peso corporal, la edad y el estado del individuo, el trastorno o la enfermedad que se vaya a tratar o su gravedad. El médico, especialista clínico o veterinario experto podrá determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el avance de un trastorno o enfermedad.

Las propiedades de las dosis citadas se demuestran en ensayos *in vitro* e *in vivo* utilizando mamíferos de manera ventajosa, p.ej., ratones, ratas, perros, monos, u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, p.ej., soluciones acuosas, e *in vivo*, ya sea entéricamente o, ventajosamente, por vía intravenosa, p.ej., como una suspensión o en una solución acuosa. La dosis *in vitro* puede oscilar entre aproximadamente 10^{-3} y 10^{-9} concentraciones molares. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede oscilar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0,1-500 mg/kg o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

La actividad del compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar en función de los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo.*

El compuesto de la presente invención se puede administrar de forma simultánea, antes o después de otro u otros agentes terapéuticos. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, a través de la misma ruta o a través de una ruta de administración diferente, o en combinación con la misma composición farmacéutica que otros agentes.

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la invención y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para terapia simultánea, por separado o secuencial. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la ruta del complemento alternativa. Los productos proporcionados como preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la invención y el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) en combinación en la misma composición farmacéutica o el compuesto de la invención y otro(s) agente(s) terapéutico(s) por separado, p.ej., en forma de kit.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y otro(s) agente(s) terapéuticos(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender otros excipientes farmacéuticamente aceptables, tal como se ha descrito anteriormente.

En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas por separado, conteniendo al menos una de ellas un compuesto de la invención. En una realización, el kit comprende medios para retener separadas dichas composiciones, como por ejemplo un recipiente, un frasco dividido, o un envase dividido por papel metalizado. Un ejemplo de ellos es un kit como un blister, tal como se utiliza normalmente para envasar comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, oral y parenteral, para administración de composiciones por separado en diferentes intervalos de dosis o para ajustar la dosis de las composiciones por separado entre sí. Para favorecer la observancia, el kit de la invención comprende normalmente una guía para la administración.

En las terapias de combinación de la invención, la fabricación y/o formulación del compuesto de la invención y otros agentes terapéuticos puede provenir de los mismos fabricantes o de fabricantes diferentes. Por otra parte, el compuesto de la invención y otros ingredientes terapéuticos se pueden reunir en una terapia de combinación: (i) antes de lanzar producto de combinación a los médicos (p.ej. en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); ii) lo pueden reunir los propios médicos (con la guía de un médico) un poco antes de la administración; (iii) el propio paciente, p.ej., durante una administración secuenciada del compuesto de la invención y otro agente terapéutico.

Por consiguiente, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la ruta alternativa del complemento, en el que se prepara el medicamento para su administración con otro agente terapéutico. La invención proporciona también el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la ruta alternativa del complemento, en el que el medicamento se administra con un compuesto de la invención.

La invención proporciona también un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la ruta alternativa del complemento, en el que el compuesto de la invención se preparara para su administración con otro agente terapéutico. La invención proporciona también otro agente terapéutico para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o una afección mediadas por la ruta alternativa del complemento y/o el Factor D, en el que el otro agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de la invención. La invención proporciona también un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediadas por la ruta alternativa del complemento y/o el Factor D, en el que el compuesto de la invención se administra con otro agente terapéutico. La invención proporciona también otro agente terapéutico para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección medidas por la ruta alternativa del complemento y/o Factor D, en el que el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de la invención.

La invención proporciona también el compuesto de la invención para el tratamiento de una enfermedad o afección mediadas por la ruta alternativa del complemento y/o Factor D, en el que el paciente ha sido tratado previamente (p.ej. 24 horas antes) con otro agente terapéutico. La invención proporciona también el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o afección mediadas por la ruta alternativa del complemento y/o Factor D en el que el paciente ha sido tratado previamente (p.ej., 24 horas antes) con un compuesto de la invención.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en solitario o en combinación con otras moléculas conocidas por su efecto beneficioso de unión a la retina o tejido retinal dañado, incluyendo moléculas capaces de reparar y regenerar el tejido y/o inhibir la inflamación. Entre los ejemplos de co-factores útiles se incluyen agentes anti-VEGF (como anticuerpos o FAB contra VEG, p.ej. Lucentis o Avastina), factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF), factor neurotrofico ciliar (CNTF), axocina (una muteína de CNFT), factor de inhibición de la leucemia (LIF), neurotrofina 3 (NT-3), neurotrofina 4 (NT-4), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento de tipo insulina II prostaglandina Ed2, factor de supervivencia 30 kD, taurina y vitamina A. Oros co-factores útiles incluyen cofactores para el alivio de los síntomas, entre los que se incluyen antisépticos, antibióticos, agentes antivirales y antifúngicos, analgésicos y anestésicos. Los agentes adecuados para el tratamiento de combinación con los compuestos de la invención incluyen los agentes conocidos dentro de la especialidad por ser capaces de modular las actividades de los componentes del complemento.

Un régimen de terapia de combinación puede ser aditivo o se puede producir un resultado de sinergia (p.ej., reducciones en la actividad de la ruta del complemento mayores a las esperadas para el uso combinado de los dos agentes). En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una terapia de combinación para prevenir y/o tratar DME u otra enfermedad ocular relacionada con el complemento, tal como se ha descrito anteriormente, con un compuesto de la invención y un anti-angiogénico, como por ejemplo un agente anti-VEGF (incluyendo Lucentis y Avastina) o terapia fotodinámica (por ejemplo verteporfina).

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una terapia de combinación para prevenir y/o tratar enfermedades autoinmunes como las que se han descrito, con un compuesto de la invención y un agente modulador de linfocitos B o linfocitos T (por ejemplo, ciclosporina o análogos de la misma, rapamicina, RAD001 o análogos de la misma y similares). En particular, para terapia contra la esclerosis múltiple puede incluir la combinación de un compuesto de la invención y un segundo agente contra la esclerosis múltiple seleccionado entre fingolimod, cladribine, tysarbi, laquinimod, rebif, avonex y similares.

En una realización, la invención proporciona compuestos de la invención para su uso en un método para modular la actividad de la ruta alternativa del complemento en un paciente. La invención proporciona además compuestos de la invención para su uso en métodos de modulación de la actividad de la ruta alternativa del complemento en un paciente modulando la actividad del Factor D.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso como un medicamento.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un paciente mediado por la activación del complemento. En particular, la invención proporciona el compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediados por la actividad de la ruta alternativa del complemento.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un paciente caracterizados por la activación del sistema del complemento. Más en particular, la invención proporciona los compuestos proporcionados en el presente documento para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos caracterizados por una sobre activación de la ruta alternativa del complemento o el bucle de amplificación C3 de la ruta alternativa. En ciertas realizaciones, el uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno se selecciona entre enfermedades retinales (como degeneración macular relacionada con la edad).

La presente invención proporciona los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociados con un aumento de la actividad del complemento. En ciertos aspectos, se proporcionan los compuestos de la invención para su uso para el tratamiento de enfermedades asociadas con un aumento de la actividad del bucle de amplificación C3 de la ruta del complemento. En ciertas realizaciones, se proporcionan los compuestos de la invención para su uso para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por el complemento en las que la actividad del complemento está inducida por interacción entre el anticuerpo y el antígeno, a través de un componente de una enfermedad autoinmunitaria o por daño isquémico.

En una realización específica, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de degeneración macular relacionada con la edad (DME). En ciertas realizaciones, los pacientes que están en el momento actual asintomáticos, pero que se encuentran en riesgo de desarrollar un trastorno relacionado con degeneración macular sintomático son adecuados para que se les administre un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de DME incluyen, pero sin limitarse a ellos, usos para el tratamiento o prevención de uno o más de los síntomas o aspectos de DME seleccionados ente formación de Drusen ocular, inflamación del ojo o el tejido ocular, pérdida de células fotorreceptoras, pérdida de la visión (incluyendo pérdida de la agudeza visual o el campo visual), neovascularización (incluyendo NVC), desprendimiento de retina, degeneración de fotorreceptor, degeneración de EPR, degeneración de retina, degeneración coriorretinal, degeneración de conos, disfunción retinal, lesiones retinales como respuesta a la exposición de luz, lesiones en la membrana de Bruch y/o pérdida de la función EPR.

El compuesto de la invención se puede utilizar, entre otros, para prevenir el inicio de DME, para prevenir el avance de DME temprano en formas avanzadas de DME incluyendo DME neovascular o atrofia geográfica, para ralentizar y/o prevenir el avance de atrofia geográfica, para tratar o prevenir edema macular desde DME y otras afecciones (como retinopatía diabética, uveítis o traumatismo posquirúrgico o no quirúrgico), para prevenir o reducir la perdida de la visión a partir de DEM y para mejorar la pérdida de visión debido a la pre-existencia de DME temprana o avanzada. Se puede utilizar asimismo en combinación con terapias anti-VEGF para el tratamiento de pacientes DME neovasculares o para la prevención de DME neovascular. La presente invención proporciona asimismo compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionadas con el complemento administrando al paciente que lo necesita una cantidad eficaz del (los) compuesto(s) de la invención, en los que la enfermedad o trastorno se selecciona entre uveítis, degeneración macular del adulto, retinopatía diabética, renitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocoroiditis de Bishot, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, neuropatía óptica isquémica, inflamación posoperatoria y oclusión de la vena retinal.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionados con el complemento. Entre los ejemplos de enfermedades o trastornos relacionados con el complemento conocidos se incluyen: trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, ictus, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, activación del complemento inapropiada o no deseada, complicaciones de hemodiálisis, rechazo de injerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleuquina-2 durante terapia IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de distrés respiratorio en adultos, lesiones térmicas incluyendo quemaduras y congelación, miocarditis, estados de reperfusión posisquémica, infarto de miocardio, angioplasia con globo, síndrome posbomba en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión arterial mesentérica tras reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o septicemia, trastornos de complejo inmune y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematosis sistémico (LES), nefritis por LES, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido y regeneración neural. Por otra parte, otras enfermedades relacionadas con el complemento son enfermedad y trastornos de pulmón como disnea, hemostasia, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, embolia pulmonar e infartos, neumonía, enfermedades de polvos fibrogénicos, polvos inertes y minerales (p.ej., silicio, polvo de carbón, berilio y amianto), fibrosis pulmonar, enfermedades por polvo orgánico, lesiones químicas (debidas a gases irritantes y productos químicos, p.ej., cloro, fosgeno, dióxido de azufre, sulfuro de hidrógeno, dióxido de nitrógeno y ácido clorhídrico), lesiones por humo, lesiones térmicas (p.ej., quemaduras, congelación), asma, alergia, constricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis Pauci-inmune, inflamación asociada a complejo inmune, uveítis (incluyendo enfermedad de Behcet y otros subtipos de uveítis), síndrome de antifosfolípidos.

En una realización específica, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionados con el complemento, en el que la enfermedad o trastorno es asma, artritis (p.ej., artritis reumatoide), enfermedad coronaria autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, lesiones por reperfusión-isquemia-, síndrome de Barraquer-Simons, lupus sistémico, lupus eritematoso, psoriasis, esclerosis múltiple, trasplante, enfermedades del sistema nervioso central como enfermedad de Alzheimer y otras afecciones neurodegenerativas, síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), lomerulonefritis (incluyendo glomerulonefritis proliferativa de membrana) enfermedades cutáneas por ampollas (incluyendo penfigoide ampolloso, pénfigo y epidermólisis ampollosa), penfigoide cicatricial ocular o MPGN II.

En una realización específica, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de glomerulonefritis. Los síntomas de glomerulonefritis incluyen, sin limitarse a ellos proteinuria; reducción de la tasa de filtrado glomerular (GFR); cambios de electrolitos serológicos incluyendo azotemia (uremia, nivel excesivo de nitrógeno ureico en la sangre BUN) y retención de sal, que deriva en retención de líquidos con el resultado de hipertensión y edema; hematuria y sedimentos urinarios anormales incluyendo cilindros de glóbulos rojos; hipoalbuminemia; hiperlipidemia y lipiduria. En una realización específica, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), con y sin la administración concomitante de un inhibidor del complemento C5 o un inhibidor de C5 convertasa como Soliris.

En una realización específica, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para su uso en la reducción de la disfunción de los sistemas inmune y/o hemostático asociados con la circulación extracorpórea. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en cualquier procedimiento que implique la circulación de la sangre del paciente desde los vasos sanguíneos del paciente, través de un conducto y de vuelta al vaso sanguíneo del paciente, teniendo el conducto una superficie luminal que comprende un material capaz de causar al menos uno entre activación de complemento, activación de plaquetas, activación de leucocitos o adhesión de plaquetas-leucocitos. Dichos procedimientos incluyen, pero sin limitarse a ellos, todas las formas de ECC, así como los procedimientos que implican la introducción de un órgano, tejido o vaso artificial o extraño en la circulación de la sangre de un paciente. Más en particular, dichos procedimientos incluyen, pero sin limitarse a ellos, procedimientos de trasplante incluyendo procedimientos de trasplante de riñón, de hígado, de pulmón de corazón y procedimientos de trasplante de islotes.

Los ejemplos que se exponen a continuación sirven para ilustrar la invención pero no se deben interpretar como limitaciones de la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados (ºC). Si no se menciona de otro modo, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, normalmente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y los materiales de partida se confirma a través de métodos de análisis convencionales, p.ej., microanálisis y características espectroscópicas, p.ej. EM, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las utilizadas normalmente en la técnica. Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes, catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención están disponibles en el mercado o se pueden producir a través de métodos de síntesis orgánica conocidos entre las personas especializadas en la técnica (Houben-Weyl 4ª Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Tieme, Volumen 21). Asimismo, los compuestos de la presente invención se pueden producir a través de métodos de síntesis orgánica conocidos entre las personas especializadas en la técnica, tal como se muestra en los siguientes ejemplos.
Se pueden emplear los siguientes ensayos *in vitro*, entre otros.

Ensayo de Factor D del complemento humano: Método 1

Se incuba Factor D humano recombinante (expresado en *E. coli* y purificado aplicando los métodos convencionales) a una concentración 10 nM con el compuesto de ensayo en varias concentraciones durante 1 hora, a temperatura ambiente en 0,1 M tampón Hepes, pH 7,5, que contiene 1 mM $MgCl_2$, 1 M NaCl y 0,05 % CHAPS. Se añaden sustrato sintético de Z-Lis-tiobencilo y 2,4-dinitrobencenosulfonil- fluoresceína hasta una concentración de final de 200 µM y 25 µM, respectivamente. Se registra el aumento de fluoresceína a una excitación de 485 nm y una emisión a 535 nm en un espectroflurímetro de microplaca. Se calculan los valores IC_{50} a partir del porcentaje de inhibición de la actividad del Factor D del complemento en función de la concentración del compuesto de ensayo.

Ensayo de Factor D del complemento humano: Método 2

Se incuba Factor D humano recombinante (expresado en *E coli* y purificado aplicando métodos convencionales) a una concentración 10 nM con el compuesto de ensayo a distintas concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en 0,1 M PB, pH 4, que contiene 7,5 mM $MgCl_2$ y 0,075 % (p/v) CHAPS. Se añade complejo de sustrato de factor de veneno de cobra y factor B del complemento humano a una concentración final de 200 nM. Al cabo de 1 hora de incubación a temperatura ambiente, se detiene la reacción de enzima por adición de 0,1 M tampón carbonato sódico, pH 9,0 que contiene 0,15 M NaCl y 40 mM EDTA. Se cuantifica el producto de reacción, Ba, por medio de un ensayo inmunoabsorbente unido a enzima. Se calculan los valores IC_{50} a partir del porcentaje de inhibición de la actividad del Factor D en función de la concentración del compuesto de ensayo.

Los Ejemplos que se exponen a continuación, si bien representan las realizaciones preferentes de la invención, sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance.

<u>Abreviaturas:</u>

AcOH	ácido acético
ac.	acuoso

c-hexano	ciclohexano
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DIBALH	hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	4-dimetilaminopiridina
EPR	dimetoxi etano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPA	difenilfosforil azida
EDCI	clorhidrato de1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Éter/ Et_2O	éter dietílico
Et_3N	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Flujo	caudal
h	hora(s)
HBTU	tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
iPrOH	isopropanol
l	litro(s)
CLEM	Cromatografía de líquidos/Espectrometría de masa
MeI	yoduro de metilo
MeOH	metanol
MesCl	cloruro de mesilo
min	minuto(s)
ml	mililitro
EM	Espectrometría de masa
NaH	hidruro sódico
RMN	Resonancia magnética nuclear
Pd/C	paladio sobre carbono
Prep.	Preparativa
R_f	factor de retención
RP	Fase inversa
TA	temperatura ambiente
sat.	saturado
TBAF	fluoruro de tetra-butilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
CCF	Cromatografía de capa fina
T3P	anhídrido proilfosfónico
t_r	tiempo de retención
UPLC	cromatografía de líquidos de ultra rendimiento

Marca Celite	= Celite® (Celite Corporation) = coadyuvante de filtración a base de tierra de diatomeas
Nucleosil	= Nucleosil®, marca de Machery & Nagel, Düren, FRG para materiales de HPLC
Cartucho PL Tiol	= Stratosfere® SPE, PL-Tiol MP SPE+, 500 mg por tubo de 6 ml, 1,5 mmoles (nominal)

Se miden las temperaturas en grados Celsius. A no ser que se indique de otro modo, se llevaron a cabo las reacciones a TA.

Separador de fases: separador de fases Biotage - Isolute (Parte Nr: 120-1908-F para 70 ml y Parte Nr: 120-1909-J para 150 ml)
Condiciones de CCF: los valores R_f para CCF se miden sobre placas de CCF 5 x 10 cm, gel de sílice F254, Merck, Darmstadt, Alemania.
Condiciones de HPLC:

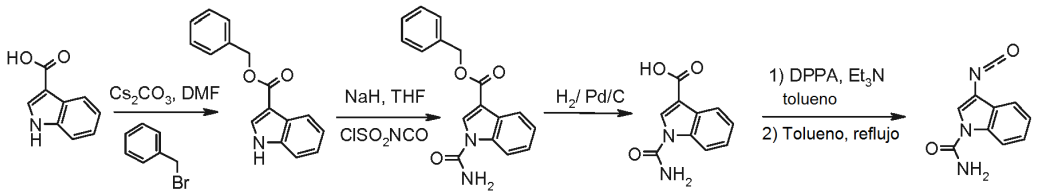
Se llevó a cabo las HPLC utilizando un instrumento Agilent serie 1100 1200. Se determinaron el espectro de masas y CL/EM utilizando un instrumento Agilent serie 1100.

a: Symmetry de Waters C18, 3,5 µm, 2,1 x 5,0 mm, 20-95 % CH_3CN/ H_2O/3,5 min, 95 % CH_3CN/2 min, CH_3CN y H_2O que contiene 0,1 % TFA, caudal: 0,6 ml/min
b: Sunfire de Waters C18, 2,5 µm, 3 x 30 mm, 0-10% en 0,5 min, 10-98% CH_3CN en H_2O en 2,5 min, 98 % CH_3CN en H_2O durante 0,7 min, CH_3CN y H_2O que contiene 0,1 % TFA, caudal: 1,4 ml/min
c: Eclipse de Agilent XDB-C18; 1,8 µm; 2,1 x 30mm 20-100 % CH_3CN/H_2O/3 min, 100 % CH_3CN/0,75 min, CH_3CN y H_2O que contiene 0,1 % de TFA, caudal: 0,6 ml/min

d: Eclipse de Agilent XDB-C18; 1,8 µm; 2,1 x 30 mm 5-100 % CH_3CN/H_2O /3 min, 100 % CH_3CN/0,75 min, CH_3CN y H_2O que contiene 0,1% de TFA, caudal: 0,6 ml/min
e: Eclipse de Agilent XDB-C18, 1,8 µm, 4,6 x 50mm, 5-100 % CH_3CN/ H_2O /6 min, 100 % CH_3CN/1,5 min, CH_3CN y H_2O que contiene 0,1 % TFA, caudal: 1 ml/min
f: X-Bridge de Waters C18, 2,5 µm, 3 x 50mm, 10-98 % CH_3CN/H_2O /8,6 min, 98 % CH_3CN/H_2O /1,4 min, CH_3CN y H_2O que contienen ambos 0,73 mM NH_4OH, caudal: 1 ml/min, T = 30 °C

Parte A: Síntesis de bloques de construcción aromáticos o heteroaromáticos sustituidos:

Esquema A1: Preparación de amida del ácido 3-isocianato-indol-1-carboxílico



A. Éster bencílico de ácido 1H-Indol-3-carboxílico

Se añadieron a una solución de ácido 1H-indol-3-carboxílico (5 g, 31 mmoles) en DMF (70 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C carbonato de cesio (11 g, 31 mmoles) y bromuro de bencilo (4,05 ml, 34,1 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 48 h y se vertió en agua. Se añadió EtOAc y se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (x3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron.

Se recogió el residuo en Et_2O y se eliminó por filtración el precipitado resultante para dar el compuesto del título. CCF, R_f (c-hexano/EtOAc 1:1) = 0,55; EM (CL-EM): 252,1 [M+H]+, 274,0 [M+Na]+, 525,1 [2M+Na]+, 250,1 [M-H]-; t_R (Condiciones HPLC a) 3,77 min.

B. Éster bencílico de ácido 1-carbamoíl-1H-indol-3-carboxílico

Se añadió a una solución de éster bencílico de ácido 1H-indol-3-carboxílico (3,5 g, 13,9 mmoles) en THF (70 ml) a 5°C, NaH (60 % en aceite mineral, 557 mg, 13,9 mmoles). Se agitó la mezcla a 5°C durante 30 min antes de añadir gota a gota lentamente isocianato de clorosulfonilo (2,42 ml, 27,9 mmoles) manteniendo la temperatura entre 5°C y 10°C. Se siguió agitando la solución amarilla pálido a TA durante 3,5 h. Se añadió ácido acético (22,5 ml) (exotérmica) y se agitó la solución resultante a TA durante 1,5 h antes de la adición de hielo y agua (100 ml). Se agitó la suspensión espesa blanca a TA durante 30 min y se eliminó por filtración el precipitado, se recogió en MeOH y se volvió a eliminar por filtración para dar el compuesto deseado. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 8,64 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,42 (t, 2H), 7,36-7,30 (m, 3H), 5,38 (s, 2H).

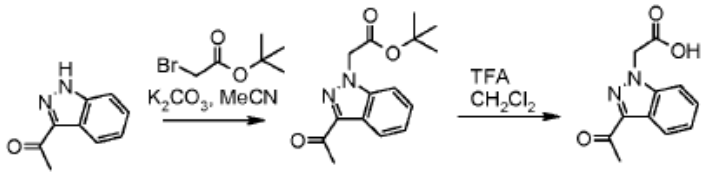
C. Ácido 1-carbamoíl-1H-indol-3-carboxílico

Se disolvió éster bencílico de ácido 1-carbamoíl-1H-indol-3-carboxílico (1,33 g, 4,52 mmoles) en una mezcla de DMF/THF 1:1 (28 ml), Pd/C (10 %, 250 mg) se añadió y se eliminó el gas de la solución 3 veces reemplazando el aire por nitrógeno después el nitrógeno con hidrógeno. Se siguió agitando la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche y se eliminó el catalizador a través de un elemento de filtro de Celite y se lavó con THF. Se concentraron los disolventes con alto grado de vacío para dar un sólido amarillo que se recogió en Et_2O y se filtró para dar el compuesto del título. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 12,6 (m, 1H), 8,54 (bs, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 2H).

D. Amida del ácido 3-isocianato-indol-1-carboxílico

Se añadió a una suspensión de ácido 1-carbamoíl-1H-indol-3-carboxílico (1,31 g, 6,42 mmoles) en tolueno (30 ml, se puede utilizar también CH_2Cl_2 en lugar de tolueno) bajo una atmósfera de nitrógeno Et_3N (893 ml, 6,42 mmoles). Al cabo de 15 min se añadió DPPA (1,54 ml, 6,42 mmoles) y se siguió agitando la mezcla de reacción a TA durante toda la noche. Se evaporó el disolvente, se recogió el residuo en CH_2Cl_2 y se eliminó por filtración el precipitado para dar el producto intermedio azida de acilo (565 mg). Se añadió tolueno (20 ml) y se sometió a reflujo la suspensión durante 1,5 h observándose por CCF la desaparición de azida de acilo. Se evaporó al vacío tolueno y se utilizó el isocianato deseado directamente en la siguiente etapa sin posterior purificación. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8,18 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,39 (bs, 2H).

Esquema A2 : Preparación de ácido 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il) acético



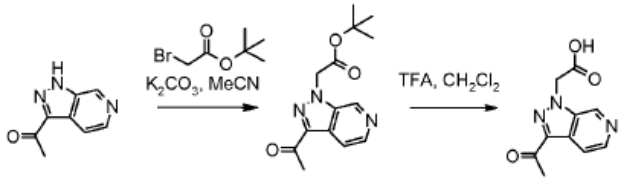
A. 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acetato de terc-butilo

Se añadieron a una solución de 1-(1H-indazol-3-il)etanona [4498-72-0] (2 g, 12,46 mmoles) en CH_3CN (50 ml) K_2CO_3 (3,97 g, 28,7 mmoles) y 2-bromoacetato de terc-butilo (2,58 ml, 17,48 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a 90°C durante toda la noche. Se filtró la mezcla de reacción, se lavó el residuo con CH_3CN y se concentró al vacío el filtrado. Se utilizó el material obtenido directamente en la siguiente etapa sin posterior purificación. EM: 275 [M+H]+; t_R (condiciones HPLC d): 3,78 min.

B. Ácido 2-(3-Acetil-1H-indazol-1-il) acético

Se añadió a una solución de 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acetato de terc-butilo (4 g, 12,4 mmoles) en CH_2Cl_2 (45 ml) TFA (15 ml, 195,0 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante toda la noche. A continuación, se diluyó con CH_2Cl_2 y MeOH y se evaporaron los volátiles a presión reducida para dar el compuesto del título: EM: 219 [M+H]+; t_R (Condiciones HPLC d): 2,78 min.

Esquema A3: Preparación de trifluoroacetato de ácido (3-acetil-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)- acético



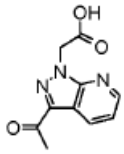
A. Éster terc-butílico de ácido (3-Acetil-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)- acético

Se añadieron a una solución de 1-(1H-pirazol[3,4-c]piridin-3-il)-etanona (Sphinx Scientific laboratory LLC, número de catálogo: PPY-1-CS01) (2,45 g 14,44 mmoles) en CH_3CN (50 ml) carbonato potásico (3,99 g, 28,9 mmoles) y bromoacetato de terc-butilo (2,34 ml, 15,88 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante toda la noche. Se vertió en agua la mezcla en bruto y se extrajo con EtOAc (x3). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo bruto por cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice (c-hexano/EtOAc 1:0 a 0:1) para dar el compuesto del título. CCF, R_f (EtOAc) = 0,7; EM: 276 [M+H]+; t_R (Condiciones HPLC c): 2,06 min.

B. Trifluoroacetato de ácido (3-Acetil-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)-acético

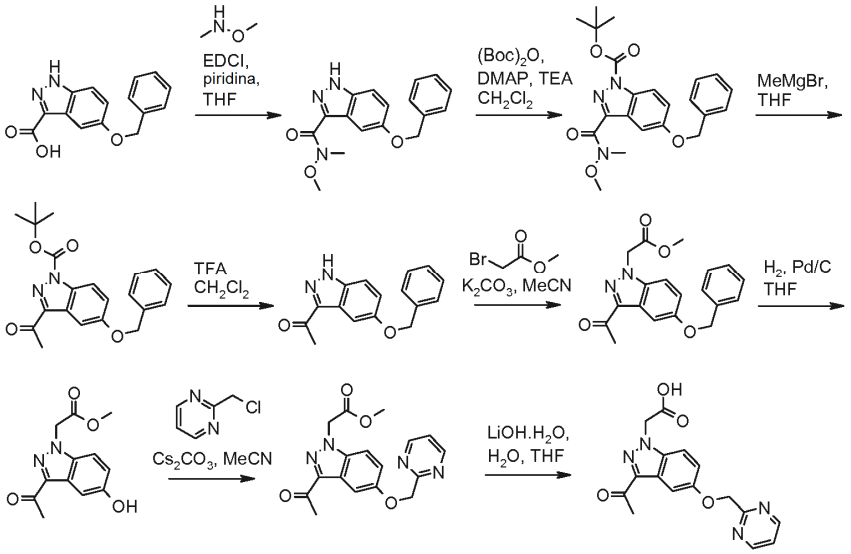
Se preparó el compuesto del título a partir de éster terc-butílico de ácido (3-acetil-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)- acético de manera similar a la descrita en la etapa B Esquema A2 para la preparación de 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)ácido acético. EM: 220 [M+H]+; t_R (Condiciones HPLC c): 0,69 min.

Trifluoroacetato de ácido (3-acetil-pirazol[3,4-b]piridin-1-il)-acético



Se preparó utilizando procedimientos similares a los descritos para la síntesis de trifluoroacetato de ácido (3-acetil-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)-acético a partir de 1-(1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il)-etanona (Sphinx Scientific laboratory LLC, [889451-31-4], PYP-3-0043). EM (CLAR/EM): 220 [M+H]+, 218,2 [M-H]-; t_R (Condiciones HPLC d): 2,51 min.

Esquema A4: Preparación de ácido 2-(3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-1-il)acético



A. 5-(Benciloxi)-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

Se preparó el compuesto del título de manera similar a la descrita por F. Crestey et al., Tetrahedron 2007, 63, 419-428. Se añadió a ácido 5-(benciloxi)-1H-indazol-3-carboxílico [177941-16-1] (3,50 g, 13,1 mmoles) en THF (70 ml) N,O-dimetilhidroxilamina (1,40 g, 14,4 mmoles). Se enfrió la mezcla a 0°C antes de la adición de piridina (2,30 ml, 28,7 mmoles). Se agitó la solución a 0°C durante 1,5 h y a continuación, se añadieron a TA durante 1 h piridina (2,10 ml, 26,1 mmoles) y EDCI (5,00 g, 26,1 mmoles) y se agitó la mezcla a TA durante toda la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción seguido de extracción (x3) con CH_2Cl_2. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secaron (separador de fases) y se concentró para dar el compuesto del título. EM(CL/EM): 312,0 [M+H]+, 334,0 [M+Na]+, 645,1 [2M+Na]+, 310,0 [M-H]-; t_R (Condiciones HPLC e): 4,44 min.

B. 5-(benciloxi)-3-(metoxi(metil)carbamoíl)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título de manera similar a la descrita por F. Crestey et al., Tetrahedron 2007, 63, 419-428. Se añadió a una solución de 5-(benciloxi)-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (3,40 g, 10,9 mmoles) en CH_2Cl_2 (70 ml) DMAP (0,13 g, 1,09 mmoles), Et_3N (1,67 ml, 12,0 mmoles) y Boc-anhídrido (3,80 ml, 16,4 mmoles) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 h y se dejó volver a la TA durante toda la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con CH_2Cl_2 y se lavó con 50 ml de 0,1 M solución acuosa de HCl y agua. Se secaron las fases orgánicas (Separador de fases) y se concentraron para dar el compuesto del título. EM (CL/EM): 434,0 [M+Na]+, 845,0 [2M+Na]+; t_R (Condiciones HPLC e): 5,79 min.

C. 3-acetil-5-(benciloxi)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo y 1-(5-(benciloxi)-1H-indazol-3-il)etanona

Se preparó el compuesto del título de manera similar a la descrita por F. Crestey et al., Tetrahedron 2007, 63,419-428. Se añadió a 5-(benciloxi)-3-(metoxi(metil)carbamoíl)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (4,70 g, 11,4 mmoles) en THF (60 ml), se enfrió a -78°C, MeMgBr (3 M solución en Et_2O, 22,9 ml, 68,5 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a - 78°C durante 1 h. Se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl a la mezcla de reacción y se dejó que se elevara la temperatura a TA. Se extrajo la mezcla dos veces con CH_2Cl_2, se secaron las fases orgánicas combinadas (Separador de fases) y se concentraron para dar la mezcla del título que se utilizó sin purificación en la siguiente etapa. 1-(5-(Benciloxi)-1 H-indazol-3-il)etanona: EM (CL/EM): 267,0 [M+H]+, 289,0 [M+Na]+, 265,1 [M-H]-; tR (Condiciones HPLC e): 4,72 min. 3-acetil-5-(benciloxi)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo: EM (CL/EM): 389,0 [M+Na]+, 310,9 [M-tBu]+, 267,1 [MBoc]+; tR (Condiciones HPLC e): 6,12 min.

D. 1-(5-(Benciloxi)-1H-indazol-3-il)etanona

Se añadió a la mezcla de 3-acetil-5-(benciloxi)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo y 1-(5-(benciloxi)-1H-indazol-3-il)etanona (3,80 g, 10,4 mmoles) en CH_2Cl_2 (50 ml) TFA (7,99 ml, 104 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante toda la noche, a continuación se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con 100 ml de solución acuosa 2N de NaOH. Se extrajo la capa acuosa dos veces con CH_2Cl_2. Se secaron las fases orgánicas combinadas (Separador de fases) y se concentraron para dar el compuesto del título. EM (CL/EM): 267,0 [M+H]+, 289,0 [M+Na]+, 265,1 [M-H]-; tR (Condiciones HPLC e): 4,71 min.

E. 2-(3-acetil-5-(benciloxi)-1H-indazol-1-il)acetato de metilo

Se añadió a 1-(5-(benciloxi)-1H-indazol-3-il)etanona (3,50 g, 13,1 mmoles) en CH_3CN (100 ml) K_2CO_3 (4,54 g, 32,9 mmoles) y 2-bromoacetato de metilo (1,33 ml, 14,5 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a 90°C durante 90 min. A continuación, se filtró y se lavó el residuo con CH_3CN. Se evaporaron los volátiles y se purificó la mezcla en bruto por cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice(c-hexano/EtOAc 1:1 a 1:3). CCF, R_f (c-hexano/EtOAc 1:3) = 0,64; EM (CL/EM): 339,0 [M+H]+, 361,0 [M+Na]+; t_R (Condiciones HPLC e): 5,09 min.

F. 2-(3-acetil-5-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetato de metilo

Se añadió a 2-(3-acetil-5-(benciloxi)-1H-indazol-1-il)acetato de metilo (3,70 g, 10,9 mmoles) en THF (80 ml) Pd/C (10 %, 400 mg). Se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante toda la noche bajo una atmósfera de H_2. A continuación, se filtró sobre un elemento de filtración de Celite y se lavó el residuo con CH_2Cl_2. Se eliminaron los disolventes a presión reducida para dar el compuesto del título. EM (CL/EM): 248,9 [M+H]+, 271,0 [M+Na]+; t_R (Condiciones HPLC e): 3,36 min.

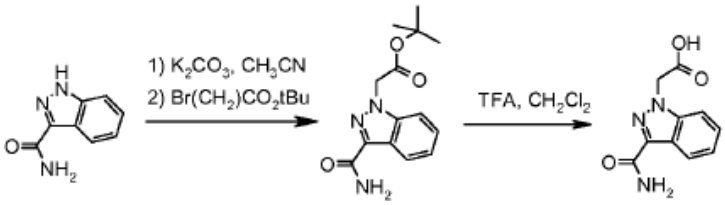
G. 2-(3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-1-il)acetato de metilo

Se añadió a 2-(3-acetil-5-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetato de metilo (1,80 g, 7,25 mmoles) en CH_3CN (75 ml) clorhidrato de 2-(clorometil)pirimidina (1,32 g, 7,98 mmoles) y Cs_2CO_3 (5,91 g, 18,13 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a 70°C durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó con CH_3CN. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo bruto por cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice(c-hexano/EtOAc 1:1 a 1:3). CCF, R_f (c-hexano/EtOAc 1:3) = 0,35; EM (CL/EM): 340,9 [M+H]+, 363,0 [M+Na]+; t_R (Condiciones HPLC e): 3,64 min.

H. Ácido 2-(3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-1-il)acético

Se añadió a 2-(3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-1-il)acetato de metilo (1,93 g, 5,67 mmoles) en THF (15 ml) y agua (15 ml) LiOH. H_2O (0,25 g, 5,95 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1,5 h. Se evaporaron los volátiles y se liofilizó el residuo durante toda la noche para dar el compuesto del título como una sal de litio. EM (CL/EM): 327,0 [M+H]+, 325,1 [M+H]+; t_R (Condiciones HPLC e): 3,24 min.

<u>Esquema A5: Preparación de ácido (3-carbamoíl-indazol-1-il)-acético</u>



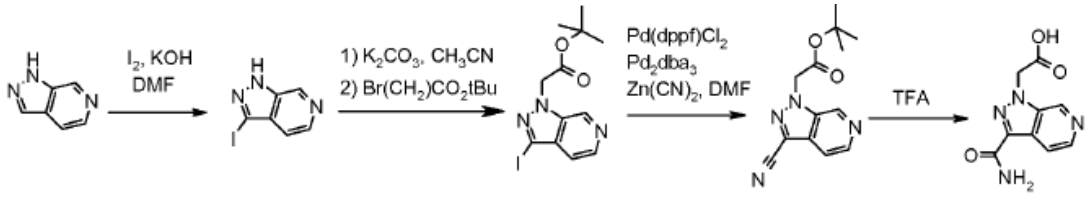
A. 2-(3-carbamoíl-1H-indazol-1-il)acetato de terc-butilo

Se añadió a una suspensión de 1H-indazol-3-carboxamida [90004-04-9] (2,00 g, 12,4 mmoles) y carbonato potásico (4,12 g, 29,8 mmoles) en CH_3CN (60 ml) bromoacetato de terc-butilo (2,20 ml, 14,9 mmoles) gota a gota a TA y se sometió a reflujo la mezcla resultante durante 16 h. A continuación, se enfrió la mezcla TA y se filtró, se lavó el sólido con CH_3CN y se concentró el filtrado al vacío. Se utilizó el aceite residual directamente en la siguiente etapa sin posterior purificación. EM (CL/EM): 276,0 [M+H]+; t_R (Condiciones HPLC d): 3,22 min.

B. Ácido (3-Carbamoíl-indazol-1-il)-acético

Se añadió a una solución de 2-(3-carbamoíl-1H-indazol-1-il)acetato de terc-butilo (3,42 g, 12,4 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml) TFA (10 ml, 130 mmoles) y se agitó la mezcla resultante a TA durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción al vacío, se suspendió el sólido residual en MeOH y se concentró de nuevo al vacío para dar el compuesto del título. EM (CL/EM): 220 [M+H]+; t_R (Condiciones HPLC d): 1,79 min.

Esquema A6: Preparación de ácido 2-(3-carbamoíl-1H-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)acético



A. 3-Yodo-1H-pirazol[3,4-c]piridina

Se añadieron a una solución de 1H-pirazol[3,4-c]piridina [271-47-6] (4,00 g, 33,6 mmoles) en DMF (50 ml) yodo (12,8 g, 50,4 mmoles) e hidróxido potásico (4,70 g, 84,0 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se diluyó la mezcla con 10 % tiosulfato sódico y agua, a continuación se extrajo (3x) con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron (Separador de fases) y se concentraron al vacío. EM (CL/EM): 246,0 [M+H]+; t_R (Condiciones HPLC d): 0,48 min.

B. 2-(3-yodo-1H-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)acetato de terc-butilo

Se añadió a una suspensión de 3-yodo-1H-pirazol[3,4-c]piridina (6,24 g, 22,9 mmoles) y carbonato potásico (7,29 g, 52,7 mmoles) en CH_3CN (50 ml) bromoacetato de terc-butilo (4,06 ml, 27,5 mmoles) gota a gota a TA y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 2 h. Se enfrió la mezcla a TA y se filtró, se lavó el sólido con CH_3CN y se concentró el filtrado al vacío. Se purificó el aceite residual por cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/c-hexano 1:4, a 1:2, a 1:1) para dar el compuesto del título. EM (CL/EM): 360,0 [M+H]+; t_R (Condiciones HPLC d): 2,93 min.

C. 2-(3-ciano-1H-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)acetato de terc-butilo

Se agitó una mezcla de 2-(3-yodo-1H-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)acetato de terc-butilo (3,76 g, 10,5 mmoles), $Zn(CN)_2$ (1,35 g, 11,5 mmoles), $Pd(dppf)Cl_2$ (855 mg, 1,05 mmoles), $Pd_2(dba)_3$ (959 mg, 1,05 mmoles), agua (4 ml) y DMF (30 ml) a 100°C durante 16 h bajo argón. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y a continuación se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2x) y salmuera, se secó (Separador de fases) y se concentró al vacío. Se purificó el aceite residual por cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/c-hexano 1:1 después 100 % EtOAc). EM (CL/EM): 259,0 [M+H]+; t_R (Condiciones HPLC k): 3,10 min. La posterior elución de la columna con CH_2Cl_2/MeOH 8:2 y la posterior purificación por HPLC preparativa (Macherey-Nagel Nucleosil 100-10 C18, 5 µm, 40 x 250 mm, caudal: 40 ml/min, eluyente: 5-100 % CH_3CN/ H_2O /20 min, 100% CH_3CN/2 min, CH_3CN y H_2O que contenía 0,1 % TFA) dio 2-(3-carbamoíl-1H-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)acetato de terc-butilo como producto secundario. EM (CL/EM): 277,0 [M+H]+; t_R (Condiciones HPLC d): 2,39 min.

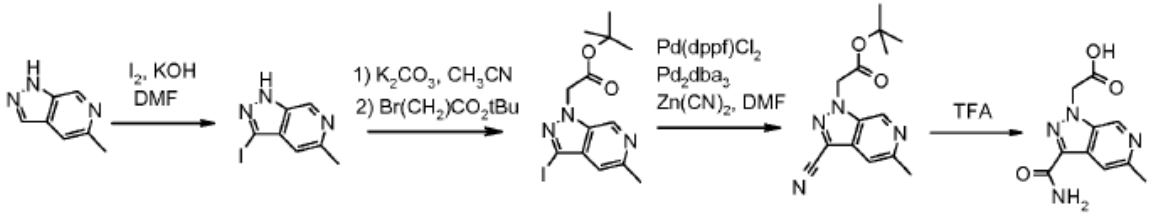
D. Ácido 2-(3-Carbamoíl-1H-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)acético

Se sometió a irradiación de microonda una solución de 2-(3-ciano-1H-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)acetato de terc-butilo (663 mg, 2,40 mmoles) en TFA (6 ml) a 140°C durante 90 min. Se concentró al vacío la mezcla de reacción, se suspendió el sólido residual en MeOH y se eliminaron los volátiles de nuevo al vacío. EM: 221,0 [M+H]+; t_R (Condiciones HPLC d): 0,23 min.

A partir de 2-(3-carbamoíl-1H-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)acetato de terc-butilo:

Se añadió a una solución de 2-(3-carbamoíl-1H-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)acetato de terc-butilo (663 mg, 2,40 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml) TFA (10 ml, 130 mmoles) y se agitó la mezcla resultante a TA durante 6 h. Se concentró al vacío la mezcla de reacción, se suspendió el sólido residual en MeOH y se eliminaron los volátiles al vacío de nuevo para dar el compuesto del título.

Esquema A7: Preparación de ácido (3-carbamoíl-5-metil-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)-acético



A. 3-Yodo-5-metil-1H-pirazol[3,4-c]piridina

Se añadieron a una solución de 5-metil-1H-pirazol[3,4-c]piridina [76006-06-9] (1,00 g, 7,51 mmoles) en DMF (15 ml) yodo (2,86 g, 11,3 mmoles) e hidróxido potásico (1,05 g, 18,8 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 60 h. Se diluyó la mezcla con 10 % tiosulfato de sodio y agua, se filtró la suspensión resultante. Se lavó el sólido con agua y se secó al vacío. EM (CL/EM): 260,0 [M+H]+; t_R (Condiciones HPLC d): 0,28 min.

B. 2-(3-yodo-5-metil-1H-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)acetato de terc-butilo

Se añadió a una suspensión de 3-yodo-5-metil-1H-pirazol[3,4-c]piridina (1,00 g, 3,86 mmoles) y carbonato potásico (1,28 g, 9,26 mmoles) en CH_3CN (40 ml) bromoacetato de terc-butilo (0,685 ml, 4,63 mmoles) gota a gota a TA y se sometió a reflujo la mezcla resultante durante 16 h. Se enfrió la mezcla a TA y se filtró, se lavó el sólido con CH_3CN y se concentró al vacío el filtrado. Se utilizó directamente el aceite residual en la siguiente etapa sin posterior purificación. EM (CL/EM): 374,0 [M+H]+; t_R (Condiciones HPLC d): 2,96 min.

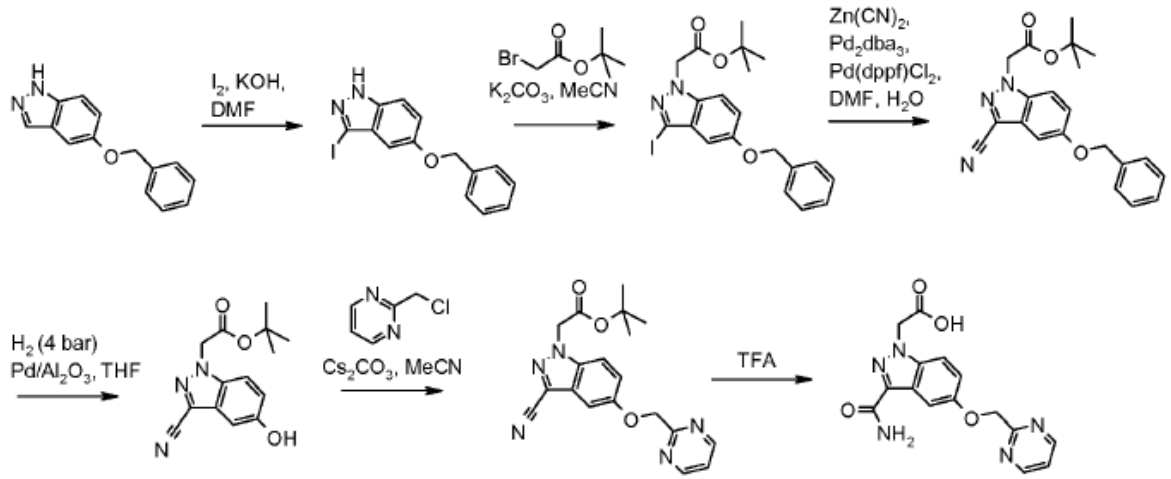
C. 2-(3-ciano-5-metil-1H-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)acetato de terc-butilo

Se sometió a irradiación de microondas una mezcla de 2-(3-yodo-5-metil-1H-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)acetato de terc-butilo (1,00 g, 2,55 mmoles), $Zn(CN)_2$ (329 mg, 2,55 mmoles), $Pd(dppf)Cl_2$ (208 mg, 0,25 mmoles), $Pd_2(dba)_3$ (233 mg, 0,25 mmoles), agua (2,7 ml) y DMF (20 ml) a 120°C durante 30 min bajo argón. Se filtró la mezcla de reacción a través de un elemento de filtro de Celite y se diluyó el filtrado con agua y EtOAc. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron (Separador de fases) y se concentraron al vacío. Se purificó el aceite residual por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/c-hexano 1:2 a continuación 1:1) para dar el compuesto del título. EM (CL/EM): 273,0 [M+H]+; t_R (Condiciones HPLC d): 3,04 min.

D. Ácido (3-Carbamoíl-5-metil-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)-acético

Se sometió a irradiación de microondas una solución de 2-(3-ciano-5-metil-1H-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)acetato de terc-butilo (250 mg, 0,92 mmoles) en TFA (4 ml) a 140°C durante 90 min. Se concentró al vacío la mezcla de reacción, se suspendió el sólido residual en MeOH y se concentró al vacío de nuevo. EM: 235,0 [M+H]+; t_R (Condiciones HPLC d): 0,24 min.

<u>Esquema A8: Preparación de ácido [3-Carbamoíl-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acético</u>



A. 2-(5-(benciloxi)-3-ciano-1H-indazol-1-il)acetato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título a partir de 5-(benciloxi)-1H-indazol [78299-75-9] de manera similar a la descrita en las etapas A a C del Esquema A6 para la preparación de 2-(3-ciano-1H-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)acetato de terc-butilo. EM (CLEM): 307,9 [M-tBu]+, 749,0 [2M+Na]+, t_R (Condiciones HPLC e): 5,75 min.

B. 2-(3-ciano-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-1-il)acetato de terc-butilo

Se añadió a una solución de éster terc-butilico de ácido (5-benciloxi-3-ciano-indazol-1-il)- acético (4 g, 11,01 mmoles) en THF (400 ml) Pd/Al_2O_3 (5%) (4,10 g, 38,5 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a 40°C durante 16 h

bajo una atmósfera de H_2 (4 bar). Se filtró la mezcla de reacción a través de un elemento de filtro de Celite, que se lavó después con CH_2Cl_2. Se concentraron al vacío las fases orgánicas combinadas para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. EM (CL/EM): 296,0 [M+Na]+; t_R (condiciones): 4,46 min.

C. 2-(3-ciano-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-1-il)acetato de terc-butilo

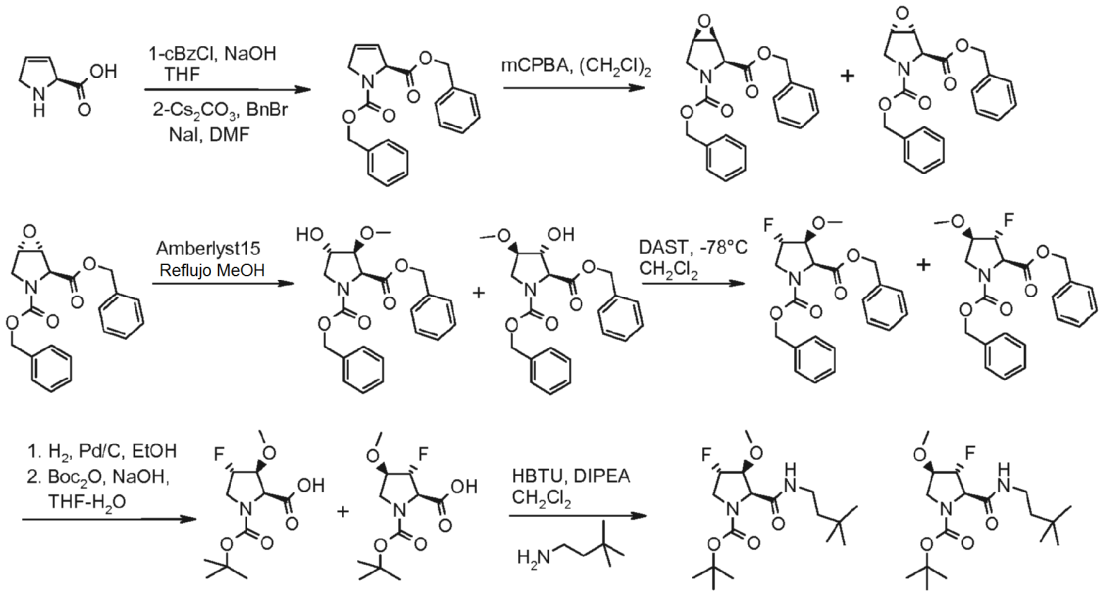
Se preparó el compuesto del título a partir de éster terc-butílico de ácido terc-butil (3-ciano-5-hidroxi-indazol-1-il)-acético de manera similar a la descrita en etapa G del Esquema A4 para la preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-2-il-metoxi)-1H-indazol-1-il)acetato de metilo. EM (LC-MS): 366,0 [M+H]+, t_R (Condiciones HPLC e): 4,63 min.

D. Ácido 2-(3-Carbamoíl-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-1-il)acético

Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(3-ciano-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-1-il)acetato de terc-butilo de manera similar a la descrita en etapa D del Esquema A6 para la preparación de 2-(3-carbamoíl-1H-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)ácido acético. EM (LC-MS): 328,2 [M+H]+, 326,3 [M-H]-, t_R (Condiciones HPLC e): 2,77 min.

<u>Parte B: Síntesis de bloques de construcción de prolina sustituidos</u>:

<u>Esquema B1: Preparación de éster terc-butílico de ácido (2S,3S,4S)-2-(3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico</u>



A. éster 1-bencílico de ácido (S)-2,5-Dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico

Se añadió a una solución de ácido (S)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxílico (15 g, 133 mmoles) e hidróxido sódico (10,6 g, 265 mmoles) en THF (150 ml) enfriad a 0°C bencilcloroformato (32,0 ml, 166 mmoles). Se dejó que la mezcla alcanzara la TA durante toda la noche. Se concentró la mezcla de reacción, se añadió agua y se extrajo la capa acuosa con Et_2O (2 x 200 ml), se aciduló (6N HCl) y se extrajo con AcOEt (2 x 200 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Se utilizó el residuo bruto en la siguiente etapa sin purificación. EM (CLAR/EM): 248 [M+H]+; t_R (Condiciones HPLC b): 1,66 min.

B. Éster dibencílico de ácido (S)-2,5-Dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico

Se añadieron a una solución de éster 1-bencílico de ácido (S)-2,5-dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico (29,6 g, 120 mmoles) en DMF (250 ml) carbonato de cesio (42,9 g, 132 mmoles) seguido de bromuro de bencilo (17,09 ml, 144 mmoles) y yoduro sódico (2,15 g, 14,37 mmoles) y se agitó la mezcla a TA durante 48 h. Se apagó la mezcla de reacción con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo bruto por cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice (c-hexano/EtOAc 4:1) para dar el material deseado. EM (CLAR/EM): 338 [MH-Boc]+; t_R (Condiciones HPLC b): 2,31 min.

C. Éster dibencílico de ácido (1S,2S,5R)-6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico y éster dibencílico de ácido (1R,2S,5S)-6-Oxa-3- aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico

Se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en Tetrahedron, 1998, 54, 981-986 a partir de éster dibencílico de ácido (S)-2,5-dihidropirrol-1,2-dicarboxílico. Se añadieron a una solución de éster dibencílico de ácido (S)-2,5-dihidropirrol-1,2-dicarboxílico (7,5 g, 22,23 mmoles) en DCE (80 ml) mCPBA (7,67 g, 44,5 mmoles) y 4,4'-tiobis(6-terc-butil-m-cresol) (0,797 g, 2,22 mmoles). A continuación, se calentó la mezcla de reacción a 90°C durante toda la noche. A continuación, se concentró. Se diluyó el residuo bruto en CH_2Cl_2 (200 ml) y se lavó con una solución acuosa al 5 % de $Na_2S_2O_5$ y con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se secó la capa orgánica (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo bruto por cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 8:2) para dar éster dibencílico de ácido (1S,2S,5S)-6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico: EM (CLAR/EM): 354 [M+H]+, t_R (Condiciones HPLC b): 2,24 min y éster dibencílico de ácido (1S,2S,5R)-6- *o*xa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico: MS (CLAR/EM): 354 [M+H]+, t_R (Condiciones HPLC b): 2,15 min.

D. Éster dibencílico de ácido (2S,3S,4S)-4-Hidroxi-3-metoxi-pirrolidine-1,2-dicarboxílico y éster dibencílico de ácido (2S,3R,4R)-3-hidroxi-4-metoxi-pirrolidine-1,2-dicarboxílico

Se añadió a una solución de éster dibencílico de ácido (1R,2S,5S)-6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (30 g, 85 mmoles) en MeOH (150 ml) Amberlyst 15 (30 g). Se calentó la mezcla de reacción durante toda la noche a 65°C, a continuación, se dejó enfriar a TA y se filtró. Se lavó el residuo de Amberlyst 15 con MeOH. Se concentraron los filtrados combinados y se purificó el residuo bruto por cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice(c-hexano 100 % a EtOAc 100 %) para dar una mezcla de 2 regioisómeros como un aceite amarillo. R_f, CCF (c-hexano/EtOAc 1:1) = 0,5; EM (CLAR/EM): 386,2 [M+H]+, 430,2 [M+HCOO]-; t_R (Condiciones HPLC a): 1,93 min.

E. éster dibencílico de ácido (2S,3S,4S)-4-Fluoro-3-metoxi-pirrolidine-1,2-dicarboxílico y éster dibencílico de ácido (2R,3R,4R)-3-fluoro-4- metoxi-pirrolidine-1,2-dicarboxílico

Se enfrió una solución de éster dibencílico de ácido (2S,3S,4S)-4-hidroxi-3-metoxi-pirrolidine-1,2-dicarboxílico y éster dibencílico de ácido (2S,3R,4R)-3-hidroxi-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (17,8 g, 46,2 mmoles) en CH_2Cl_2 (250 ml) bajo argón a -78°C y se añadió gota a gota DAST (12,2 ml, 92 mmoles). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la TA y se siguió agitando durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con CH_2Cl_2 y se apagó cuidadosamente con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se separaron las capas, se extrajeron las capas acuosas dos veces con CH_2Cl_2, se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 0:10) dio una mezcla de 2 regioisómeros como un sólido amarillo. R_f, CCF (EtOAc) = 0,5; EM (CLAR/EM): 388,3 [M+H]+, 405,3 [M+NH4]+; t_R (Condiciones HPLC b): 2,15 min.

F. Éster 1-terc-butílico de ácido (2S,3S,4S)-4-Fluoro-3-metoxi-pirrolidine-1,2-dicarboxílico y éster 1-terc-butílico de ácido (2R,3R,4R)-3-Fluoro-4-metoxi-pirrolidine-1,2-dicarboxílico

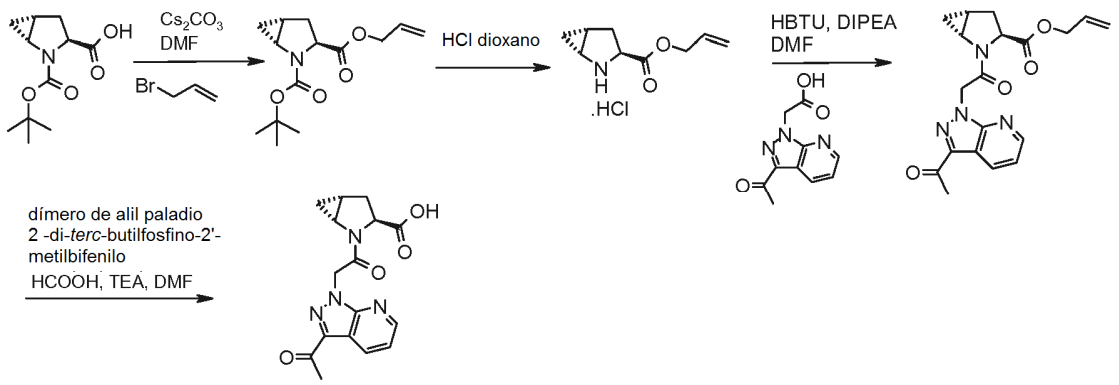
Se añadió a una solución de éster dibencílico de ácido (2S,3S,4S)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidine-1,2-dicarboxílico y éster dibencílico de ácido (2R,3R,4R)-3-fluoro-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (13,6 g, 35,1 mmoles) en MeOH (110 ml) Pd/C 10 % (1,3 g). Se colocó la reacción bajo una atmósfera de hidrógeno (eliminando el gas 3 veces reemplazando el aire por nitrógeno después nitrógeno por hidrógeno) y se agitó durante 16 h. Se colocó la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno y se eliminó el catalizador a través de un elemento de filtración de Celite y se lavó con MeOH. Tras la concentración, se disolvió el residuo en una mezcla de THF (110 ml) y agua (55 ml) a continuación, se añadieron NaOH 1N acuoso (70,2 ml) y anhídrido Boc (16,3 ml , 70,2 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 72 h. Tras la concentración, se disolvió el residuo bruto en agua y se extrajo dos veces con Et_2O. Se aciduló la capa acuosa a pH = 1 por adición de HCl 2N y se extrajo dos veces con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar la mezcla de regioisómeros deseada que se utilizó sin posterior purificación en la siguiente etapa. R_f, CCF (EtOAc) = 0,1; EM (CLAR/EM): 264 [M+H]+.

G. Éster terc-butílico de ácido (2S,3S,4S)-2-(3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico y éster terc-butílico de ácido (2R,3R,4R)-2-(3,3-Dimetil-butilcarbamoíl)-3-fluoro-4-metoxi-pirrolidine-1-carboxílico

Se añadió a una solución de éster 1-terc-butílico de ácido (2S,3S,4S)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidine-1,2-dicarboxílico y éster 1-terc-butílico de ácido (2R,3R,4R)-3-fluoro-4-metoxi-pirrolidine-1,2-dicarboxílico (300 mg, 1,14 mmoles), 3,3-dimetilbutilamina (115 mg, 1,14 mmoles) y HBTU (648 mg, 1,71 mmoles) en CH_2Cl_2 (7 ml) se añadió DIPEA (0,60 ml, 3,42 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a TA bajo una atmósfera de nitrógeno durante toda la noche y se concentró. Se recogió el residuo bruto en EtOAc, se lavó con 0,1 N HCl (x 2), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo bruto por cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice(c-hexano a c-

hexano/EtOAc 6:4 en 40 min) para dar éster terc-butílico de ácido (2S,3S,4S)-2-(3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidine-1-carboxílico: R_f, CCF (EtOAc) = 0,5; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,92 (m, 1H), 5,16 (dq, 1H), 4,29 -4,37 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 1,32-1,40 (m, 11H), 0,90 (s, 9H) y éster terc-butílico de ácido (2R,3R,4R)-2-(3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-3-fluoro-4-metoxi-pirrolidine-1-carboxílico: R_f, CCF (EtOAc) = 0,6; ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,90 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,20 (t, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,33 (solapado con DMSO, m, 1H); 3,27 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 1,36-1,43 (m, 11H), 0,89 (s, 9H).

Esquema B2: Preparación de ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazol[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-azabiciclo[3.1.0]-hexano-3-carboxílico



A. éster 2-terc-butílico de éster 3-alílico de ácido (1R,3S,5R)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico

Se añadió a una solución de éster 2-terc-butílico de ácido (1R,3S,5R)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (1,5 g, 3,6 mmoles) y Cs_2CO_3 (2,26 g, 6,9 mmoles) en DMF (20 ml), bromuro de alilo (0,6 ml, 3,9 mmoles) bajo una atmosfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción durante 40 h a TA. Se evaporó DMF. Se disolvió el residuo en EtOAc y se lavó con HCl 1N acuoso, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo bruto por cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice (c-hexano a c-hexano/EtOAc 4:6) para dar el compuesto del título. EM (CLEM):167,9 [MH-Boc]+, 290,0 [M+Na]+.

B. Clorhidrato de éster alílico de ácido (1R,3S,5R)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

Se añadió a éster 2-terc-butílico de éster 3-alílico de ácido (1R,3S,5R)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (1,69 g, 6,32 mmoles) HCl 4N en dioxano (15,8 ml, 63,2 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 6 h a TA y posteriormente se liofilizó para dar el material deseado. EM: 168,0 [M+H]+.

C. Éster alílico de ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazol[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico

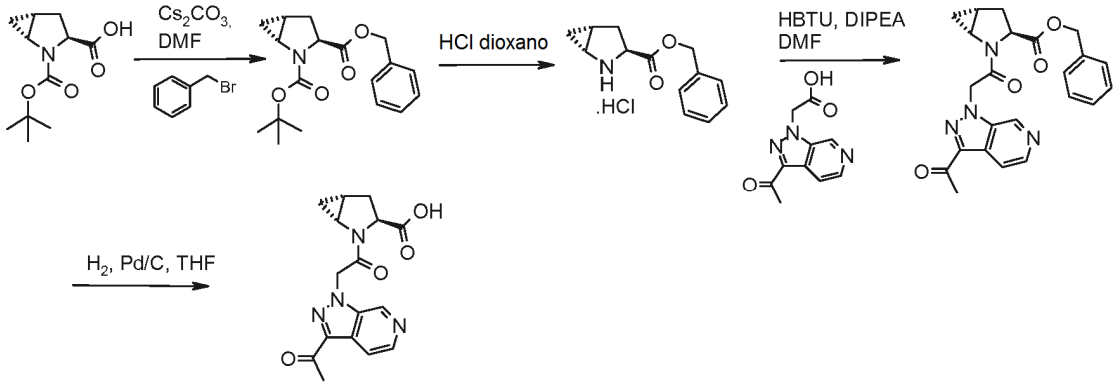
Se añadió a una solución de clorhidrato de éster 3-alílico de ácido (1R,3S,5R)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (1,03 g, 6,43 mmoles), ácido (3-acetil-pirazol[3,4-b]piridin-1-il)- acético (preparado tal como se describe en la Parte A, 1,3 g, 5,93 mmoles) y HBTU (2,70 g, 7,12 mmoles) en DMF (19,7 ml) DIPEA (3,11 ml, 17,8 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a TA. Se evaporó DMF. Se vertió el residuo en NH_4Cl (solución acuosa saturada) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo bruto por cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice (c-hexano a c-hexano/EtOAc 0:10) para dar el compuesto del título. R_f, CCF (EtOAc) = 0,6; EM (CLEM): 369,0 [M+H]+, 391,0 [MH+Na]+; t_R (Condiciones HPLC d): 2,78 min.

D. Ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazol[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico

Se disolvieron dímero de cloruro de alil paladio (0,084 g, 0,231 mmoles) y 2-di-terc-butilfosphino-2'-metilbifenilo (0,288 g, 0,923 mmoles) en DMF (7,69 ml) bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 10 min. Después de enfriar la mezcla de reacción a 10 °C, se añadió ácido fórmico (0,513 ml, 13,38 mmoles) seguido de Et_3N (1,86 ml, 13,38 mmoles) y una solución de éster alílico de ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazol[3,4-b]piridin-1-il)acetil]-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (1 g, 2,3 mmoles) en DMF (15,4 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 10°C durante 1 h. Se evaporó DMF. Se vertió el residuo en NH_4Cl (solución acuosa saturada) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Se disolvió el residuo en MeOH y se filtró sobre un cartucho PL-Tiol. Se concentró el filtrado y se

purificó el residuo bruto por HPLC preparativa (Sunfire de Waters C18-OBD, 5 mm, 30 x1 00mm, caudal: 40 ml/min, eluyente: 5 % a 80 % CH_3CN en H_2O en 20 min, CH_3CN y H_2O que contiene 0,1% TFA) y se combinaron las fracciones puras y se liofilizaron. Sólido blanco. EM (CLEM): 328,9 [M+H]+, 351,0 [MH+Na]; t_R (Condiciones HPLC c): 1,84 min. ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 8,66 (dd, *J*=4,52, 1,59 Hz, 1 H), 8,58 (m, *J*=6,36 Hz, 1 H), 7,35 - 7,50 (m, 1 H), 8,54 - 8,61 (m, 1 H), 5,88 (d, *J*=16,87 Hz, 1H), 5,55 (d, *J*=17,12 Hz, 1 H), 4,14 - 4,24 (m, 1 H), 3,75 - 3,83 (m, 1 H), 2,64 (s, 3 H), 2,26 - 2,36 (m, 1 H), 2,10 - 2,23 (m, 1 H), 1,80 - 1,95 (m, 1 H), 0,95 - 1,07 (m, 1 H), 0,67 - 0,81 (m, 1 H).

Esquema B3: Preparación de ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico



A. Éster 2-terc-butílico de éster 3-bencílico de ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico

Se añadió a una solución de éster 2-terc-butílico de ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (2 g, 8,8 mmoles) enfriada a 0°C una solución de Cs_2CO_3 (2,87 g, 8,8 mmoles) en agua (12,3 ml). Al cabo de 30 min de agitación, se concentró la mezcla resultante y se suspendió el residuo en DMF (41 ml). Se enfrió la suspensión a 0°C y se añadió bromuro de bencilo (1,045 ml, 8,8 mmoles) bajo una atmosfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se evaporó DMF, se vertió el residuo en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Separador de fases) y se concentraron a presión reducida. Se purificó el aceite residual por cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 8:2) para dar el compuesto del título. CCF, R_f (c-hexano/EtOAc 8:2) = 0,45; EM (UPLC-MS): 318 [M+H]+; t_R (Condiciones HPLC d): 3,89 min.

B. Clorhidrato de éster bencílico de ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

Se añadió a una solución de éster 2-terc-butílico de éster 3-bencílico de ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (2,69 g, 8,48 mmoles) en dioxano HCl (4N en dioxano 10,6 ml, 42,4 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante toda la noche y a continuación se liofilizó. EM (CL/EM): 218 [M+H]+.

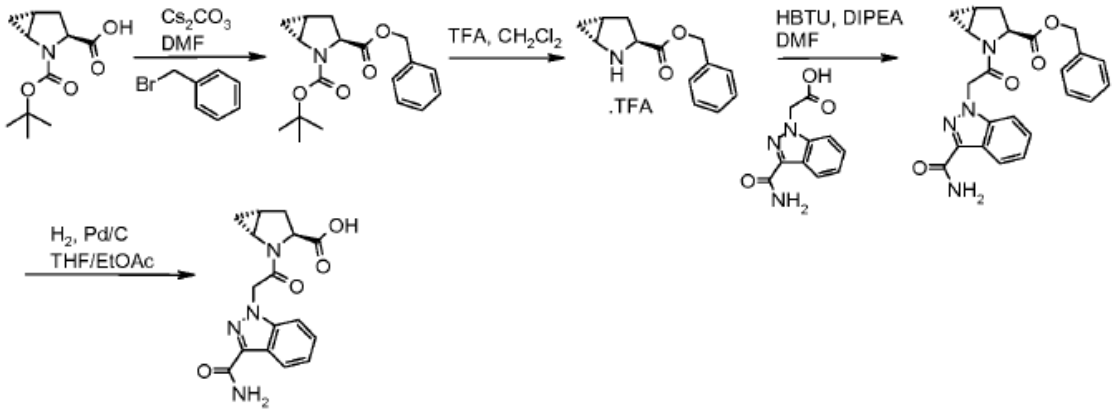
C. Éster bencílico de ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico

Se añadió a una solución de clorhidrato de éster bencílico de ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (2,98 g, 9,06 mmoles), ácido (3-acetil-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)-acético (preparado tal como se describe en la Parte A, 3,2 g, 9,06 mmoles) y HBTU (5,15 g, 13,59 mmoles) en DMF (30,2 ml) se añadió DIPEA (4,75 ml, 27,2 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se evaporó DMF. Se diluyó el residuo en EtOAc y se lavó con HCl 1N acuoso, a continuación, con $NaHCO_3$ (5 % en agua). Se secó la capa orgánica (Separador de fases) y se concentró. Se purificó el aceite residual por cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice(c-hexano/EtOAc 10:0 a 0:10) para dar el compuesto del título. CCF, R_f (EtOAc) = 0,33; EM (UPLC-MS): 419 [M+H]+; t_R (Condiciones HPLC d): 2,97 min.

D. Ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico

Se añadió a una solución de éster bencílico de ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3- carboxílico (2,26 g, 5,4 mmoles) en THF (20 ml) Pd/C 10 % (60 mg). Se colocó la reacción bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 72 h. Se eliminó el catalizador por filtración a través de un elemento de filtración de Celite y se lavó con MeOH. Se concentraron los disolventes para dar el compuesto del título. EM (UPLC-MS): 329 [M+H]+; t_R (Condiciones HPLC d): 2,29 min.

Esquema B4: Preparación de ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-carbamoíl-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico



A. Éster 2-terc-butílico de éster 3-bencílico de ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico

Se añadió a una solución de éster 2-terc-butílico de ácido (1R,3S,5R)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (2,5 g, 11,0 mmoles) y Cs_2CO_3 (3,94 g, 12,1 mmoles) en DMF (50 ml) a 0°C bromuro de bencilo (2,26 g, 13,2 mmoles) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se evaporó DMF. Se disolvió el residuo en EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (x2). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice(c-hexano/EtOAc 100:0 a 0:100) para dar el material deseado como un aceite incoloro. EM (CLEM): 318,2 [M+H]+; t_R (Condiciones HPLC b): 2,23 min.

B. trifluoroacetato de éster bencílico de ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

Se añadió a éster 2-terc-butílico de éster 3-bencílico de ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (3,27 g, 9,79 mmoles) en CH_2Cl_2 (50 ml) TFA (7,54 ml, 98 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche a TA y posteriormente se concentró a presión reducida para dar el material deseado como un aceite amarillo. EM (UPLC): 218,1 [M+H]+; t_R (Condiciones HPLC b): 1,24 min.

C. Éster bencílico de ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-carbamoíl-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

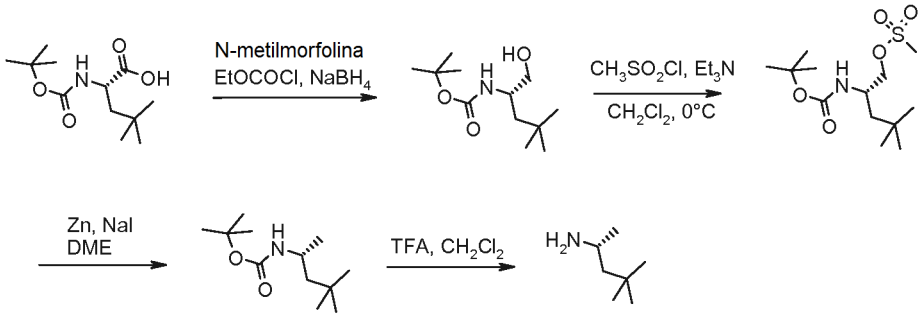
Se añadió a una solución de trifluoroacetato de éster bencílico de ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (3,9 g, 9,77 mmoles), ácido (3-carbamoíl-indazol-1-il)-acético (preparado tal como se ha descrito en la Parte A, 2,26 g, 9,77 mmoles), HBTU (5,56 g, 14,66 mmoles) en CH_2Cl_2 (60 ml) se añadió DIPEA (5,12 ml, 29,3 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 48 h a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (x 3). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo bruto por cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 0:10) para dar el compuesto del título. R_f, CCF (EtOAc) = 0,85; MS (UPLC): 436,3 $[M+NH_4]+$, 463,2 [M+HCOO]-; t_R (Condiciones HPLC b): 1,82 min.

D. Ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-carbamoíl-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

Se disolvió éster bencílico de ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-carbamoíl-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (3,9 g, 8,85 mmoles) en THF (120 ml) y EtOAc (120 ml). Se eliminó el aire del matraz y se reemplazó por nitrógeno tres veces. Se añadió Pd/C 10 % (390 mg) a la solución que se volvió a eliminar el gas, se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó a TA durante 4 h. Se eliminó el catalizador a través de un elemento de filtro de Celite y se lavó con EtOAc. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se utilizó la espuma así obtenida sin posterior purificación en la siguiente etapa. EM (CLEM): 346,2 [M+NH4]+, 327, [M-H]-; t_R (Condiciones HPLC b): 1,12 min.

Parte C: Síntesis de bloques de construcción de alquil amina sustituidos:

Preparación de trifluoroacetato de (R)-1,3,3-trimetil-butilamina



A. Éster terc-butílico de ácido ((S)-1-hidroximetil-3,3-dimetil-butil)-carbámico

Se añadió a una solución de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4,4-dimetil-pentanóico (500 mg, 2,04 mmoles) en THF (10 ml) a -10°C bajo una atmósfera de nitrógeno N-metilmorfolina (0,224 ml, 2,04 mmoles), seguido de cloroformato de etilo (0,196 ml, 2,04 mmoles). Se agitó la mezcla durante 10 min a 0°C antes de la adición de $NaBH_4$ (231 mg, 6,11 mmoles) seguido de la adición gota a gota de MeOH (20 ml) en un período de 20 min. (se desprende gas y reacción exotérmica) Se agitó la solución durante 30 min a 0 °C y se neutralizó con HCl (1 N, 4 ml, 4,00 mmoles). Se separaron los disolventes a presión reducida y se extrajo el residuo con EtOAc (3x). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con HCl 1N acuoso, agua (2x), solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada y agua, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron. Se purificó el residuo bruto por cromatografía de columna ultrarrápida sobre gel de sílice(c-hexano a c-hexano/EtOAc 1:1) para dar el material deseado como un aceite incoloro. CCF, R_f (EtOAc): 0,50; ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 6,45 (d, 1H), 4,59 (t, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,17-1,25 (m, 2H), 0,88 (s, 9H).

B. Éster (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4,4-dimetil-pentilico de ácido metanosulfónico

Se añadió a una solución de éster terc-butílico de ácido ((S)-1-hidroximetil-3,3-dimetil-butil)-carbámico (250 mg, 0,756 mmoles) y trietilamina (0,116 ml, 0,832 mmoles) en CH_2Cl_2 (4 ml) enfriado a -10°C bajo una atmósfera de nitrógeno cloruro de mesilo (0,065 ml, 0,832 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1,5 h. Se apagó la mezcla de reacción con hielo y agua a continuación se extrajo dos veces con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Se utilizó el material bruto (aceite incoloro) sin purificación en la siguiente etapa. CCF, R_f (c-hexano/EtOAc 1:1): 0,46.

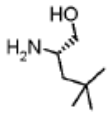
C. Éster terc-butílico de ácido ((R)-1,3,3-Trimetil-butil)-carbámico

Se añadieron a una solución de éster S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4,4-dimetil-pentílico de ácido metanosulfónico (250 mg, 0,380 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno en DME (4 ml) sucesivamente yoduro de sodio (569 mg, 3,80 mmoles) y zinc en polvo (248 mg, 3,80 mmoles). Se agitó la mezcla oscura a TA durante toda la noche. Una vez completada la reacción, se añadió lentamente una solución acuosa saturada de NH_4Cl (3 ml), seguido de CH_2Cl_2 (3 ml) y se agitó la mezcla bifásica resultante a TA durante 30 min. Se añadieron algunos cristales de Na_2S y se siguió agitando la mezcla durante 1 h. Se filtró la mezcla a través de un elemento de filtro de Celite, se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (c-hexano a c-hexano/EtOAc 8:2) el material deseado como un polvo blanco. CCF, R_f (c-hexano/EtOAc 1:1): 0,50; ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 6,60 (d, 1H), 3,61 (m, 1H), 1,42 (dd, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,15 (dd, 1H), 1,00 (d, 3H), 0,88 (s, 9H).

D. Trifluoroacetato de (R)-1,3,3-trimetil-butilamina

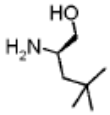
Se añadió a una solución de éster terc-butílico de ácido ((R)-1,3,3-trimetil-butil)-carbámico (35 mg, 0,163 mmoles) en CH_2Cl_2 (1 ml) TFA (0,125 ml, 1,625 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h y se concentró para dar el material deseado que se utilizó sin posterior purificación en la siguiente etapa. ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,66 (bs, 3H), 3,25 (m, 1H), 1,50 (dd, 1H), 1,38 (dd, 1H), 1,23 (d, 3H), 0,93 (s, 9H).

Clorhidrato de (S)-2-Amino-4,4-dimetil-pentan-1-ol



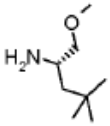
se añadió a una solución de éster terc-butílico de ácido ((S)-1-hidroximetil-3,3-dimetil-butil)-carbámico (200 mg, 0,605 mmoles) en dioxano (4 ml) HCl (4N en dioxano, 6,05 ml, 24,21 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante toda la noche y se concentró para dar el material deseado como un polvo blanco que se utilizó sin posterior purificación en la siguiente etapa. ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,79 (bs, 3H), 5,37 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,40 (solapado con agua, m, 1H), 3,09 (m, 1H), 1,47 (dd, 1H), 1,33 (dd, 1H), 0,92 (s, 9H).

Clorhidrato de (R)-2-amino-4,4-dimetil-pentan-1-ol



Se obtuvo el compuesto del título a partir de ácido (R)-2-terc-tutoxicarbonilamino-4,4-dimetil-pentanóico utilizando los mismos protocolos que se han descrito para la preparación de clorhidrato de (S)-2-amino-4,4-dimetil-pentan-1-ol. ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,79 (bs, 3H), 5,37 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,40 (solapado con agua, m, 1H), 3,09 (m, 1H), 1,47 (dd, 1H), 1,33 (dd, 1H), 0,92 (s, 9H).

Trifluoroacetato de (S)-1-metoximetil-3,3-dimetil-butilamina



Se añadió a una solución de éster terc-butílico de ácido ((S)-1-metoximetil-3,3-dimetil-butil)-carbámico (193 mg, 0,787 mmoles) en CH_2Cl_2 (6 ml) TFA (0,606 ml, 7,87 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h y se concentró para dar el material deseado que se utilizó sin posterior purificación en la siguiente etapa. ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,83 (bs, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 1,48 (dd, 1H), 1,36 (dd, 1H), 0,92 (s, 9H).

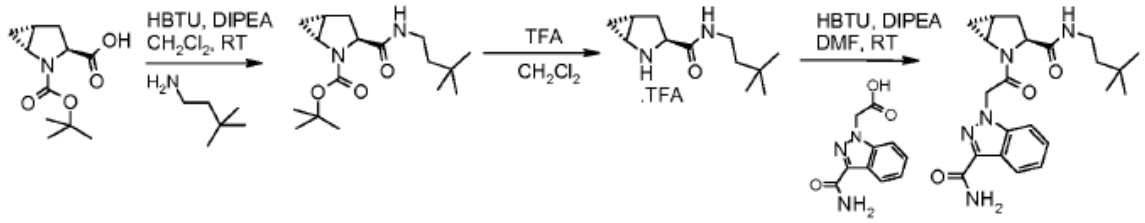
Éster terc-butílico de ácido ((S)-1-Metoximetil-3,3-dimetil-butil)-carbámico

Se añadió lentamente a una suspensión de NaH (51,3 mg, 1,284 mmoles) en THF (10 ml) enfriada a 0°C bajo una atmósfera de argón éster terc-butílico de ácido ((S)-1-hidroximetil-3,3-dimetil-butil)-carbámico (300 mg, 1,167 mmoles). Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 min y se añadió yodometano (0,095 ml, 1,517 mmoles). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzar la TA y se siguió agitando durante toda la noche. Para completar la reacción, se volvió a añadir NaH (24 mg, 0,584 mmoles) a 0°C seguido de la adición de yodometano 30 min después (36 ml, 0,584 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 6 h, a continuación, se vertió en solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Se purificó el material en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (c-hexano a c-hexano/EtOAc 8:2) para dar el material deseado como un polvo blanco. ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 6,60 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,30 (m, 2H), 0,88 (s, 9H).

<u>Parte D: Síntesis de los ejemplos 1 a 44</u>

Los datos ^{1}H- RMN para los compuestos seleccionados se pueden encontrar al final de la Parte D.

Esquema D1: preparación de Ejemplo 1: amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico



A. Éster terc-butílico de ácido (1R,3S,5R)-3-(3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano 2-carboxílico

Se añadió a una solución de éster 2-terc-butílico de ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (300 mg, 1,32 mmoles), 3,3-dimetil-butilamina (134 mg, 1,32 mmoles) y HBTU (751 mg, 1,98 mmoles) en CH_2Cl_2 (9 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno DIPEA (0,922 ml, 5,28 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se añadieron CH_2Cl_2 y agua, se separaron las fases, se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 (x 2). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el material deseado por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (c-hexano/ AcOEt 1-0 a 0-1) para dar el compuesto del título. CCF, R_f (EtOAc) = 0,85.

Se puede utilizar también DMF en lugar de diclorometano.

B. Trifluoroacetato de (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico ácido (3,3-dimetil-butil)-amida

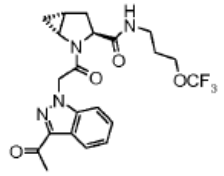
Se añadió a una solución de éster terc-butílico de ácido (1R,3S,5R)-3-(3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano 2-carboxílico (310 mg, 1 mmoles) en CH_2Cl_2 (8 ml) TFA (0,769 ml, 10 mmoles) y se agitó la solución a TA durante 2 h. Se concentró al vacío la mezcla de reacción en bruto y se utilizó sin posterior purificación en la siguiente etapa. CLAR/EM : 211,3 [M+H]+; t_R (Condiciones HPLC b): 1,07 min.

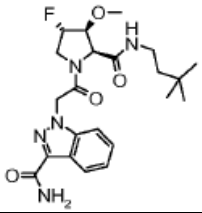
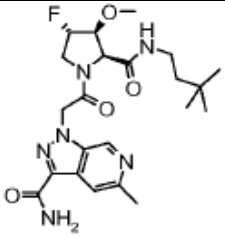
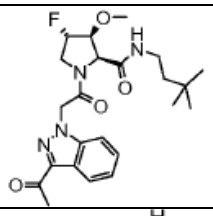
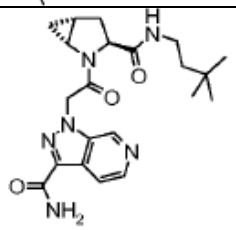
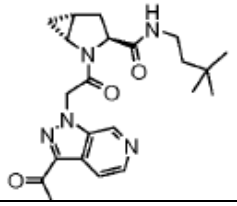
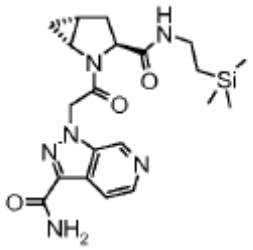
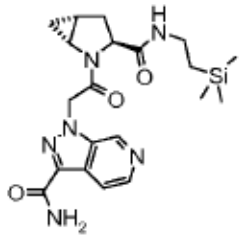
C. Ejemplo 1: amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3,3-Dimetil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1Hindazol-3-carboxílico

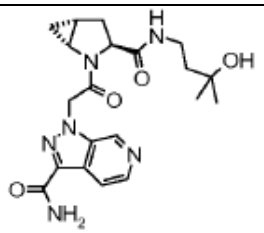
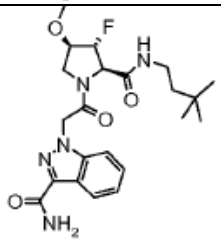
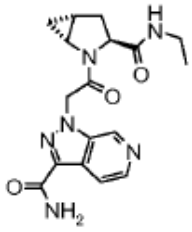
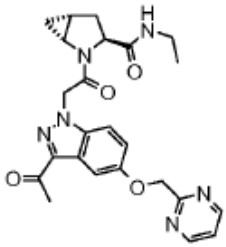
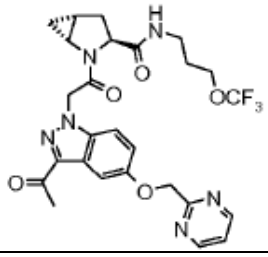
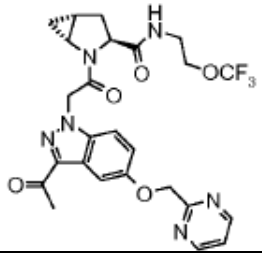
Se añadió a una solución de ácido (3-carbamoíl-indazol-1-il)-acético (preparada como se describe en la parte A, 25,3 mg, 0,116 mmoles), trifluoroacetato de (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico ácido (3,3-dimetil-butil)-amida (50 mg, 0,116 mmoles) y HBTU (65,8 mg, 0,173 mmoles) en DMF (0,5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno DIPEA (0,081 ml, 0,462 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h y se vertió en agua. Se añadió EtOAc, se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (x2). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el material residual por HPLC preparativa (Sunfire de Waters C18-ODB, 5 mm, 30 x 100 mm, eluyente: 5 % a 100 % CH_3CN en H_2O en 25 min, CH_3CN y H_2O que contiene 0,1 % TFA, caudal: 40 ml/min). Se neutralizaron las fracciones de HPLC puras con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3, se extrajo con EtOAc (x 2), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar el material deseado. CCF, R_f (EtOAc) = 0,2; CLAR/EM (CL/EM): 412,4 [M+H]+, 429,3 [M+18]+, 456,3 [M+HCOO]-; t_R (Condiciones HPLC b): 1,61 min.

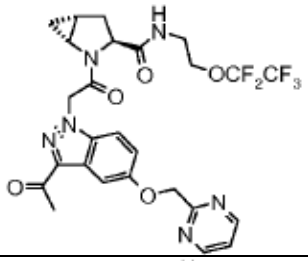
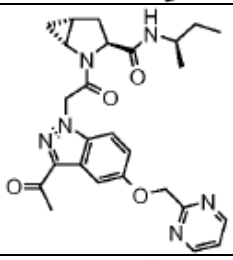
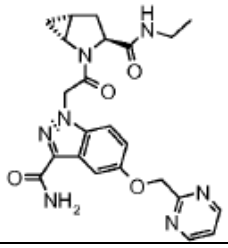
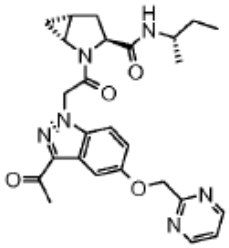
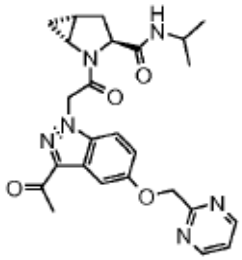
Los ejemplos que se exponen a continuación se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Esquema D para la preparación del **Ejemplo 1** *a partir de los bloques de construcción descritos en las Partes A, B y c o disponibles en el mercado:*

Tabla 1:

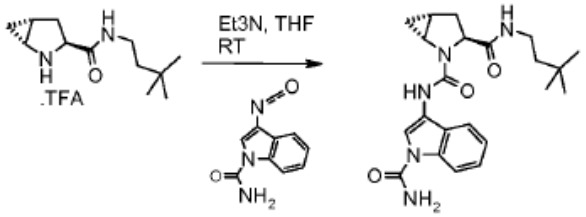
Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas finales), CCF, R_f (eluyente); EM (CL/EM); t_R (condiciones HPLC)
2		(3- trifluorometoxi-propil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(1) 453 [M+H]+, 470 [M+18]+; t_R (d): 3,43 min,

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas finales), CCF, R_f (eluyente); EM (CL/EM); t_R (condiciones HPLC)
3		amida del ácido 1-{2-[(2S,3S,4S)-2-(3,3-Dimetilbutilcarbamoíl)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico	R_f (EtOAc) = 0,3; 448,3 [M+H]+, 465,3 [M+18]+, 492,3 [M+HCOO]-; t_R (a): 2,48 min,
4		amida del ácido 1-{2-[(2S,3S,4S)-2-(3,3-Dimetilbutilcarbamoíl)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-5-meti l-1H-pirazol[3,4- c]piridina-3-carboxílico	Rf (EtOAc) = 0,05; 463,3 [M+H]+, 507,3 [M+HCOO]-; t_R (a): 1,72 min,
5		(3,3-dimetil-butil)-amida del ácido (2S,3S,4S)-1-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidine-2-carboxílico	R_f (EtOAc) = 0,7; 447,3 [M+H]+, 464,3 [M+18]+, 491,3 [M+HCOO]-; t_R (a): 2,92 min,
6		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3,3-Dimetilbutilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2- oxoetil}-1H-pirazol[3,4-c] piridina-3- carboxílico	R_f (EtOAc) = 0,05; 413,3 [M+H]+, 457,4 [M+HCOO]-; t_R (a): 1,63 min,
7		(3,3-dimetilbutil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico	R_f (EtOAc) = 0,10; 412,3 [M+H]+, 434,3 [M+Na]+, 556,3 [M+HCOO]-; t_R (f): 2,68 min,
8		(3,3-dimetilbutil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ylmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	519,4 [M+H]+, 536,4 [M+18]+, 563,4 [M+HCOO]-; t_R (f): 1,77 min,
9		amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-(2-trimetilsilaniletilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-yl]-etil}-1H-pirazol[3,4-c]piridina-3- carboxílico	Rf (EtOAc) = 0,05; 429,2 [M+H]+, 473,2 [M+HCOO]-; t_R (f): 2,56 min,

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas finales), CCF, R_f (eluyente); EM (CL/EM); t_R (condiciones HPLC)
10		trifluoroacetato de amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3-Hidroxi-3-metilbutilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoetil}-1H-pirazol[3,4-c] piridina-3- carboxílico	(2) 415,3 [M+H]+, t_R (b): 1,64 min,
11		amida del ácido 1-{2-[(2R,3R,4R)-2-(3,3-Dimetilbutilcarbamoíl)-3-fluoro-4-metoxi-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-inda zole-3-carboxílico	R_f (EtOAc) = 0,4; 448,3 [M+H]+, 465,3 [M+18]+, 492,3 [M+HCOO]-; t_R (a): 2,57 min,
12		amida del ácido 1-[2-((1 R,3S,5R)-3-Etil carbamoíl-2-azabiciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil]-1Hpirazol[3,4-c]piridina-3-carboxílico	357,1 [M+H]+; t_R (e): 1,99 min,
13		etilamida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2- ylmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(3) 485,2 [M+Na]+; t_R (e): 3,47 min,
14		(3- trifluoro metoxi-propil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2- ylmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(1) 561,2 [M+H]+, 583,1 [M+Na]+; t_R (f): 3,43 min,
15		(2- trifluoro metoxi-etil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ylmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(1) 569,3 [M+Na]+, 591,2 [M+HCOO]-; t_R (f): 3,25 min,

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas finales), CCF, R_f (eluyente); EM (CL/EM); t_R (condiciones HPLC)
16		(2-penta fluoroetiloxi-etil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2- ylmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(1) 597,2 [M+H]+, 619,2 [M+Na]+; t_R (f): 3,84 min,
17		((R)-secbutil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ylmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	491 [M+H]+; t_R (f): 2,97 min,
18		amida del ácido 1-[2-((1 R,3S,5R)-3-Etilcarbamoíl-2-azabiciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil]-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-3-carboxílico	464,2 [M+H]+, 486,1 [M+Na]+; t_R (f): 1,77 min,
19		((S)-secbutil)- amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ylmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	491 [M+H]+; t_R (f): 2,93 min,
20		isopropil amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2- ylmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	477 [M+H]+; t_R (f): 2,64 min,
(1) la Etapa A se realizó en DMF en lugar de CH_2Cl_2; (2) se utilizó T_3P en lugar de HBTU en las etapas A y C y las reacciones se realizaron en DMF; (3) La Etapa C se realizó en THF en lugar de DMF.			

Esquema D2: Protocolo general descrito para la preparación del Ejemplo 21: (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico ácido 2-[(1-carbamoíl-1H-indol-3-il)-amida] 3-[(3,3-dimetil-butil)-amida]

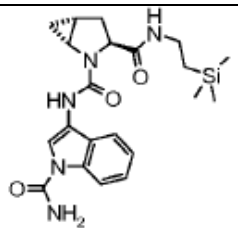
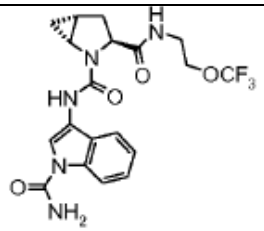
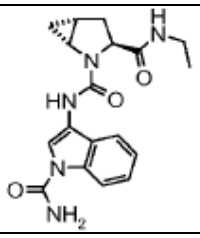


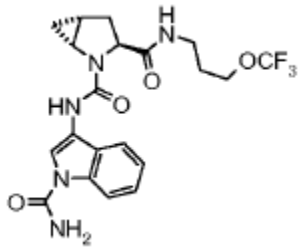
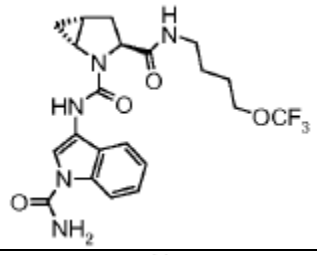
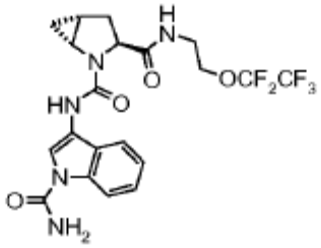
Se añadió a una solución de trifluoroacetato de (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico ácido (3,3-dimetil-butil)-amida (preparada tal como se describe en el Esquema D1 etapas A y B, 35 mg, 0,08 mmoles) y Et_3N (45 ml, 0,32 mmoles) en THF (0,4 ml) una suspensión de amida del ácido 3-isocianato-indol-1-carboxílico (25,5 mg, 0,08 mmoles, preparado como se describe en la Parte A) en THF (0,8 ml). Se agitó la solución resultante a TA bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 h, se vertió en salmuera y se extrajo la mezcla dos veces con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo bruto por HPLC preparativa (SunFire de Waters C18-ODB, 5 mm, 30 x 100 mm, 20 % a 100 % CH_3CN en H_2O en 25 min, CH_3CN y H_2O que contiene 0,1 % TFA, caudal: 40 ml/min). Se neutralizaron las fracciones de HPLC puras con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3, se extrajo con CH_2Cl_2 (x 2), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar el material deseado. CCF, R_f (CH_2Cl_2/MeOH) = 0,5; CLAR/EM: 412,3 [M+H]+, 823,6 [2M+H]+, 456,3 [M+HCOO]-; t_R (Condiciones HPLC b): 1,80 min.

Los ejemplos que se exponen a continuación se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Esquema D2 para la preparación del **Ejemplo 21** a partir de bloques de construcción disponibles en el mercado:

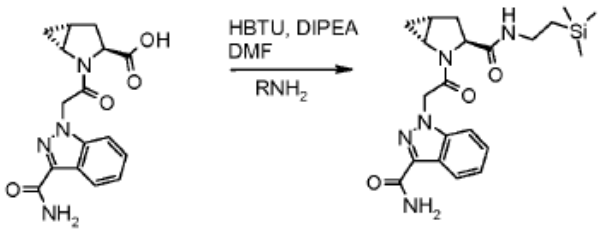
Tabla 2:

Tabla 2:

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas finales), CCF, R_f (eluyente); EM (CL/EM); t_R (condiciones HPLC)
22		3-[(2-trimetilsilaniletil)- amida] de (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo [3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico ácido 2-[(1-carbamoíl-1Hindol-3-il)-amida]	(1) Rf (EtOAc) = 0,3; 428,3 [M+H]+, 426,1 [M-H]-; t_R (e): 3,34 min,
23		3-[(2-trifluorometoxietil)- amida] de (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo [3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico ácido 2-[(1-carbamoíl-1Hindol-3-il)-amida]	(2) 440 [M+H]+; t_R (d): 3,10 min,
24		(1R,3S,5R)-2-aza-biciclo [3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico ácido 2-[(1-carbamoíl-1Hindol-3-il)-amida] 3-etilamida	(1) 356,0 [M+H]+, 354,1 [M-H]-; t_R (f): 2,20 min,

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas finales), CCF, R_f (eluyente); EM (CL/EM); t_R (condiciones HPLC)
25		3-[(3-trifluorometoxipropil)- amida] de (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo [3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico ácido 2-[(1-carbamoíl-1Hindol-3-il)-amida]	(2) 454 [M+H]+; t_R (d): 3,57 min
26		3-[(4-trifluorometoxibutil)- amida] de (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo [3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico ácido 2-[(1-carbamoíl-1Hindol-3-il)-amida]	(1) 468 [M+H]+, 467,2 [MH]-; t_R (e): 4,33 min,
27		3-[(2- pentafluoroetiloxi-etil)-amida] de ácido 2-[(1-carbamoíl-1H-indol-3-il)-amida] (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo [3.1.0]hexano-2,3-di carboxílico	(2) 490 [M+H]+; t_R (d): 3,30 min,
(1) Se preparó el material de partida de acuerdo con el Esquema D1 etapas A y B. (2) Se preparó el material de partida de acuerdo con el Esquema D1 etapas A y B, utilizando DMF en etapa A.			

Esquema D3: Preparación del ejemplo 28: amida del ácido 1-{2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-(2-trimetilsilanil-etilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-indazol-3-carboxílico

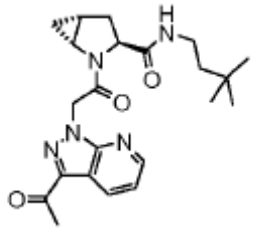
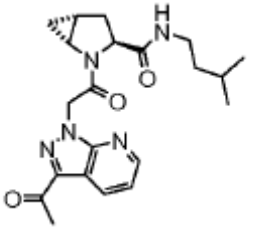
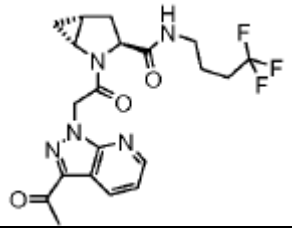
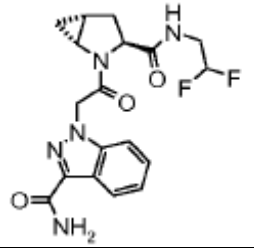
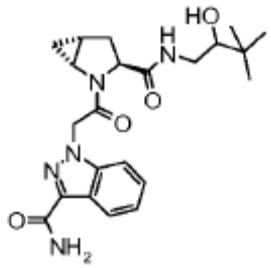
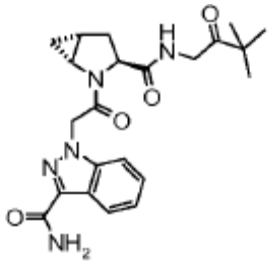


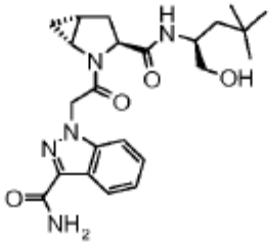
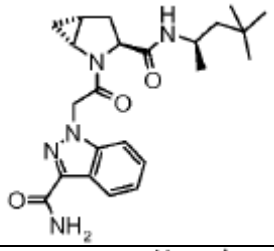
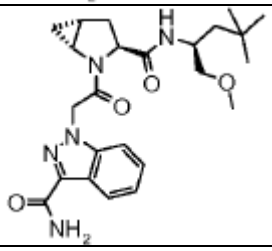
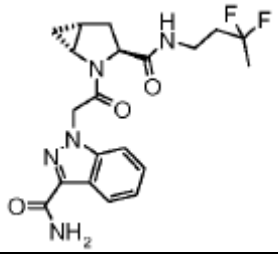
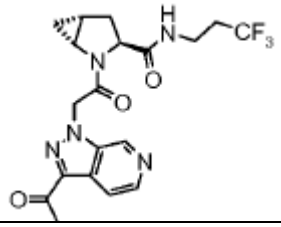
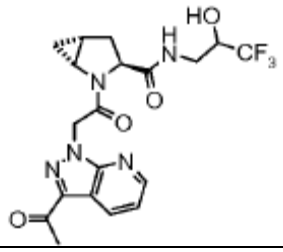
Se añadió a una mezcla de ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-carbamoíl-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (40 mg, 0,117 mmoles, preparado como se describe en Parte B), clorhidrato de 2-trimetilsilanil-etilamina (Rarechem AL BW 0194, 17,98 mg, 0,117 mmoles) y HBTU (66,5 mg, 0,175 mmoles) en DMF (0,8 ml) DIPEA (82 ml, 0,462 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 2 h. Una vez completada la reacción, se añadió agua y se extrajo la mezcla con EtOAc (x 2). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Se purificó el material deseado por HPLC preparativa (Sunfire de Waters C18-ODB, 5 um, 30 x 100mm, caudal: 40 ml/min, gradiente: 0-0,5 min 5 % CH_3CN, 0,5-18,5 min 5 a 100 % CH_3CN, 18,5-20 min 100 % CH_3CN, H_2O y CH_3CN que contiene 0,1 %TFA). Se neutralizaron las fracciones de HPLC puras con solución acuosa saturada de Na_2CO_3, se extrajeron con CH_2Cl_2 (x 2), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar el material deseado. CCF, Rf (EtOAc): 0,25; CLAR/EM: 428,3 [M+H]+, 445,3 [M+18]+, 472,2 [M+HCOO]-; t_R (Condiciones HPLC a): 2,63 min.

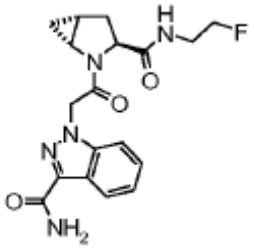
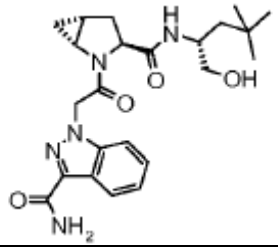
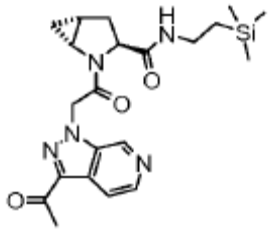
Se prepararon los ejemplos que se exponen a continuación de acuerdo con el procedimiento general descrito en el esquema D3 para el Ejemplo 28 utilizando los bloques de construcción preparados en las partes B, C o disponibles

en el mercado.

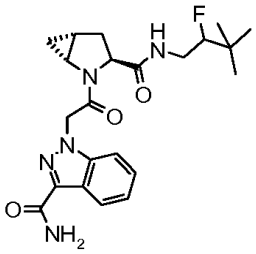
Tabla 3:

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas finales), CCF, R_f (eluyente); EM (CL/EM); t_R (condiciones HPLC)
29		(3,3-dimetil-butil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazol[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3- carboxílico	Rf (EtOAc) = 0,4; 412,4 [M+H]+, 456,4 [M+HCOO]-; t_R (a): 3,20 min,
30		(3-metil-butil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazol[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3- carboxílico	Rf (EtOAc) = 0,5; 398,3 [M+H]+, 442,4 [M+HCOO]-; t_R (a): 3,30 min,
31		(4,4,4-trifluoro-butil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazol[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3- carboxílico	Rf (EtOAc) = 0,2; 338,3 [M+H]+, 482,4 [M+HCOO]-; t_R (a): 2,47 min,
32		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2,2-difluoro-etilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1Hindazol-3 -carboxílico	Rf (EtOAc) = 0,15; 392,2 [M+H]+, 390,4 [M-H]-, 436,2 [M+HCOO]-; t_R (a): 1,63 min,
33		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Hidroxi-3,3-dimetilbutilcarbamoíl)-2-aza-bicyc lo[3.1.0]hex-2-il]-2- oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico	Rf (EtOAc) = 0,10; 428,3 [M+H]+, 445,3 [M+18]+, 472,2 [M+HCOO]-; t_R (a): 2,02 min,
34		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3,3-Dimetil-2- oxobutilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoetil}-1H-indazol-3-carboxílico	Rf (EtOAc) = 0,25; 426,2 [M+H]+, 443,3 [M+18]+, 470,3 [M+HCOO]-; t_R (a): 2,16 min,

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas finales), CCF, R_f (eluyente); EM (CL/EM); t_R (condiciones HPLC)
35		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((S)-1-Hidroximetil-3,3- dimetil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoetil}-1H-indazol-3-carboxílico	Rf (EtOAc) = 0,05; 442,3 [M+H]+, 459,3 [M+18]+, 486,2 [M+HCOO]-; t_R (f): 2,72 min,
36		amida del ácido 1-{2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-1,3,3-trimetilbutilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2- il]-etil}-1H-indazol-3-carboxílico	Rf (EtOAc) = 0,20; 426,3 [M+H]+, 443,3 [M+18]+, 470,3 [M+HCOO]-; t_R (f): 3,46 min,
37		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((S)-1-metoximetil-3,3- dimetil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoetil}-1H-indazol-3-carboxílico	Rf (EtOAc) = 0,15; 456,3 [M+H]+, 473,3 [M+18]+, 500,3 [M+HCOO]-; t_R (f): 3,32 min,
38		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3,3-difluoro-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1Hindazol-3-carboxílico	Rf (EtOAc) = 0,25; 406,2 [M+H]+, 404,3 [M-H]-, 423,2 [M+18]+, 450,2 [M+HCOO]-; t_R (a): 1,85 min
39		(3,3,3-trifluoro-propil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo [3.1.0]hexano-3- carboxílico	424,0 [M+H]+, 445,9 [M+Na]+; t_R (d): 2,59 min,
40		(3,3,3-trifluoro-2- hidroxipropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazol[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo [3.1.0]hexano-3- carboxílico	440,1 [M+H]+, 462,1 [M+Na]+, 484,0 [M+HCOO]-,

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas finales), CCF, R_f (eluyente); EM (CL/EM); t_R (condiciones HPLC)
41		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-etilcarbamoíl)-2- aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoetil}-1Hindazol-3-carboxílico	Rf (EtOAc) = 0,10; 391,2 [M+18]+, 418,2 [M+HCOO]-; t_R (a): 1,25 min,
42		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-1-Hidroximetil-3,3- dimetil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoetil}-1H-indazol-3-carboxílico	Rf (EtOAc) = 0,05; 442,3 [M+H]+ 459,3 [M+18]+ 486,3 [M+HCOO]-; t_R (f): 2,69 min,
43		(2-trimetilsilanil-etil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3- carboxílico	Rf (EtOAc) = 0,15; 428,2 [M+H]+, 472,2 [M+HCOO]-; t_R (f): 3,10 min,

Ejemplo 44: amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-Fluoro-3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoetil}-1H-indazol-3-carboxílico



Se añadió a una solución de amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo [3.1.0]hex-2-il]-2- oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico **Ejemplo 33** (40 mg, 0,094 mmoles) en CH_2Cl_2 (1 ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno DAST (27 ml, 0,187 mmoles) y se dejó que la solución alcanzar la TA y se agitó durante 3 h. Se vertió la mezcla de reacción en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. se secaron las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo bruto por HPLC preparativa (Sunfire de Waters C18-ODB, 5mm, 30x100mm, gradiente: 0-0,5 min 5% CH_3CN en H_2O caudal: 5 ml/min, 0,5-18,5 min 5 a 100 % CH_3CN en H_2O caudal: 40 ml/min, 18,5-20 min 100 % CH_3CN, CH_3CN y H_2O que contenía 0,1 % TFA). Se neutralizaron las fracciones de HPLC puras con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3, se extrajeron con CH_2Cl_2 (x2), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar el material deseado. CCF, R_f (EtOAc): 0,10; CLAR/EM: 430,5 [M+H]+, 447,5 [M+18]+, 474,4 [M+HCOO]-; t_R (Condiciones HPLC a): 2,7 min.

<u>Datos de ^{1}H- RMN para compuestos seleccionados:</u>

Ejemplo 1: ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 8,19 (d, 1 H), 7,74 (t, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,44 (t, 1 H), 7,39 (bs, 1 H), 7,28 (t, 1 H), 5,74 (d, 1 H), 5,45 (d, 1 H), 4,17 (dd, 1 H), 3,68 (m, 1H), 3,11-2,98 (m, 2H), 2,19 (m, 1 H), 2,13 (m, 1 H), 1,83 (m, 1 H), 1,29 (m, 2H), 1,02 (m, 1 H), 0,88 (s, 9H), 0,70 (m, 1 H).
Ejemplo 4: ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 0,75:0,25 mezcla de

rotámeros δ (ppm): 9,01 (s, 0,75H), 8,97 (s, 0,25H), 8,36 (m, 0,25H), 7,95 (m, 0,75H), 7,89 (bs, 1 H), 7,81 (m, 0,25H), 7,78 (m, 0,75H), 7,50 (bs, 1 H), 5,68 (d, 0,75H), 5,63 (d, 0,25H), 5,55 (d, 0,75H), 5,45-5,22 (m, 1H), 5,06 (m, 0,25H), 4,97 (d, 0,25H), 4,56 (d, 0,75H), 4,38-4,32 (m, 0,25H), 4,22-4,12 (m, 1,5H), 4,00-3,91 (m, 0,75H), 3,75-3,67 (m, 0,5H), 3,43 (s, 0,75H), 3,39 (s, 2,25H), 3,28-2,92 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,41 (t, 0,5H), 1,27 (t, 1,5H), 0,92 (s, 2,25H), 0,87 (s, 6,75H).

Ejemplo 8: ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,85 (d, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,22 (dd, 1H), 5,79 (d, 1H), 5,49 (d, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,18 (dd, 1H), 3,67 (m, 1 H), 3,05 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,23-2,09 (m, 2H), 1,82 (m, 1 H), 1,29 (m, 2H), 1,02 (m, 1 H), 0,88 (s, 9H), 0,77 (m, 1 H).

Ejemplo 16: ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,85 (d, 2H), 8,13 (t, 1H), 7,62 (ds, 1H), 7,56 (d, 1 H), 7,48 (t, 1 H), 7,23 (dd, 1 H), 5,79 (d, 1 H), 5,50 (d, 1 H), 5,36 (s, 2H), 4,23 (dd, 1 H), 4,12 (t, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 0,80 (m, 1 H).

Ejemplo 21: ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 8,46 (s, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,70 (m, 1 H), 7,40 (m, 2H), 7,27 (t, 1 H), 7,19 (t, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), ,07 (m, 2H), 2,25 (dd, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,33 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,85 (m, 1 H), 0,50 (m, 1 H).

Ejemplo 22: ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): ^{1}H- RMN^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 8,48 (s, H), 8,28 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,19 (t, 1 H), 4,09 (m, 1 H), 3,77 (m, 1 H), 3,11 (m, 2H), 2,24 (m, 1 H), 2,11 (m, 1 H), 1,74 (m, 1 H), 0,84 (m, 1 H), 0,76 (m, 2H), 0,50 (m, 1 H), 0,01 (s, 9H).

Ejemplo 31: ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 8,66 (dd, 1 H), 8,59 (dd, 1 H), 7,95 (bt, 1 H), 7,47 (dd, 1 H), 5,85 (d, 1 H), 5,60 (d, 1 H), 4,15 (dd, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,25-2,11 (m, 4H), 1,86 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,05 (m, 1H), 0,70 (m, 1 H).

Ejemplo 35: ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): ^{1}H- RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 8,20 (d, 1 H), 7,67 (bs, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,44 (t, 1 H), 7,39 (bs, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 7,28 (t, 1 H), 5,75 (d, 1 H), 5,45 (d, 1 H), 4,53 (t, 1 H), 4,22 (dd, 1 H), 3,78 (m, 1 H), 3,66 (m, 1 H), 3,18 (m, 1 H), 3,08 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,27 (dd, 1H), 1,02 (m, 1H), 0,85 (s, 3H), 0,71 (m, 1 H).

Datos de inhibición del Factor D aplicando el método 1 para determinar las IC_{50}

Ejemplo	**IC_{50} (μM)**	**Ejemplo**	**IC_{50} (μM)**
1	0,061	**30**	0,324
2	0,605	**31**	1,144
3	0,103	**32**	0,874
4	0,161	**33**	0,271
5	0,088	**34**	0,192
6	0,168	**35**	0,593
7	0,068	**36**	0,113
8	0,009	**37**	0,443
9	0,153	**38**	1,046
10	5,674	**39**	5,319
11	14,635	**40**	10,791
12	7,216	**41**	1,352
13	0,504	**42**	5,357
14	0,127	**43**	0,323
15	0,021	**44**	0,384
16	0,152		

Ejemplo	IC_{50} (µM)	Ejemplo	IC_{50} (µM)
17	0,333		
18	2,893		
19	0,929		
20	0,328		
21	0,058		
22	0,057		
23	0,427		
24	1,750		
25	0,912		
26	1,387		
27	1,967		
28	0,065		
29	0,227		

REIVINDICACIONES

1. El compuesto, o sal del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:

amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoetil}-1H-indazol-3-carboxílico;
(3-trifluorometoxipropil)- amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(2S,3S,4S)-2-(3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3- carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(2S,3S,4S)-2-(3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-5-metil-1Hpirazol[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
(3,3-dimetil butil)-amida del ácido (2S,3S,4S)-1-[2-(3-acetil-indazol-1-il)-acetil]-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1 H-pirazol[3,4-c] piridin-3-carboxílico;
(3,3- dimetil-butil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
(3,3-dimetil-butil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(pirimidin-2-il-metoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
amida del ácido 1-{2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-(2-trimetilsilanil-etilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1,0]hex-2-il]-etil}-1H-pirazol[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
trifluoroacetato de amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3-Hidroxi-3-metil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazol[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(2R,3R,4R)-2-(3,3-Dimetil-butilcarbamoíl)-3-fluoro-4-metoxi-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3- carboxílico;
amida del ácido 1-[2-((1R,3S,5R)-3-etil carbamoíl-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil]-1H-pirazol[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
etilamida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
(3-trifluoro metoxi-propil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
(2-trifluoro metoxi-etil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
(2-pentafluoroetiloxi-etil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
((R)-sec-butil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
amida del ácido 1-[2-((1R,3S,5R)-3-etilcarbamoíl-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil]-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-3-carboxílico;
((S)-sec-butil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
isopropil amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
2-[(1-carbamoíl-1H-indol-3-il)-amida] 3-[(3,3-dimetil- butil)-amida] de ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
2-[(1-carbamoíl-1H-indol-3-il)-amida] 3-[(2-trimetilsilanil-etil)-amida del ácido] (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
2-[(1-carbamoíl-1H-indol-3-il)-amida] 3-[(2-trifluorometoxi-etil)-amida del ácido] (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
2-[(1-carbamoíl-1H-indol-3-il)-amida] 3-etilamida del ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
2-[(1-carbamoíl-1H-indol-3-il)-amida] 3-[(3-trifluorometoxi- propil)-amida del ácido] (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
2-[(1-carbamoíl-1H-indol-3-il)-amida] 3-[(4-trifluorometoxi- butil)-amida] de ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
2-[(1-carbamoíl-1H-indol-3-il)-amida] 3-[(2-pentafluoroetiloxi-etil)-amida] de ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-diarboxilico;
amida del ácido 1-{2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-(2-trimetilsilanil-etilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-indazol-3- carboxílico;
(3,3- dimetil-butil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazol[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
(3-metil- butil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazol[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
(4,4,4- trifluoro-butil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazol[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]

hexano-3-carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2,2-difluoro-etilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoetil}-1 H-indazol-3-carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3,3-dimetil-2-oxo-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3- carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((S)-1-hidroximetil-3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
amida del ácido 1-{2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-1,3,3-trimetil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1,0]hex-2-il]-etil}-1H-indazol-3- carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((S)-1-metoximetil-3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoetil}-1H-indazol-3-carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3,3-difluoro-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxoetil}-1 H-indazol-3-carboxílico;
(3,3,3- trifluoro-propil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo [3.1.0]hexano-3-carboxílico;
(3,3,3- trifluoro-2-hidroxi-propil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazol[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo [3.1.0]hexano-3-carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-fluoro-etilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-1-hidroximetil-3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
(2-trimetilsilanil-etil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico; y
amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2-fluoro-3,3-dimetil-butilcarbamoíl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico.

2. Una composición farmacéutica que comprende uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

3. Una combinación, en particular, una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un segundo agente terapéuticamente activo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso como medicamento.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediados por la activación del complemento o la activación de la ruta alternativa del complemento, seleccionándose la enfermedad o el trastorno del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, renitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada , uveítis intermedia, retinocoroiditis de Bishot, oftalmia simpática, penfigoide ciatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación posoperatoria y oclusión de la vena retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, ictus, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación del complemento inapropiada o no deseada, complicaciones de hemodiálisis, rechazo de aloinjerto hiper agudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleuquina-2 durante terapia IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de distrés respiratorio en adultos, miocarditis, estados de reperfusión posisquémica, infarto de miocardio, angioplasia con globo, síndrome posbomba en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión arterial mesentérica tras reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o septicemia, trastornos de complejo inmune y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematosis sistémico (LES), nefritis por LES, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido y regeneración neural, disnea, hemostasia, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, embolia pulmonar e infartos, neumonía, enfermedades del polvo fibrogénico, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis Pauci-inmune, inflamación asociada a complejo inmune, síndrome de antifosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad,

6. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la enfermedad o trastorno es degeneración macular relacionada con la edad.