

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 124**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06	(2006.01)	A61P 11/00	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01)	A61P 19/00	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)	A61P 37/00	(2006.01)
C07D 417/04	(2006.01)	A61P 3/00	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)		
A61K 31/416	(2006.01)		
A61K 31/4162	(2006.01)		
A61K 31/427	(2006.01)		
A61P 27/00	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.06.2013 PCT/IB2013/055295**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014 WO14002054**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2013 E 13762561 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2867225**

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

30 Prioridad:

28.06.2012 US 201261665475 P

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

19.12.2017

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, NILS;
QUANCARD, JEAN;
RANDL, STEFAN, ANDREAS y
VULPETTI, ANNA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 647 124 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

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

Antecedentes de la invención

10 El sistema del complemento es un componente crucial del sistema de inmunidad innato y comprende un grupo de proteínas que normalmente están presentes en un estado inactivo. Estas proteínas están organizadas en tres rutas de activación: la clásica, la lectina y las rutas alternativas (V. M. Holers, In 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 dando como resultado la formación de complejos de proteasas conocidos como C3-convertasa y C5-convertasa. La ruta clásica es una cascada dependiente de calcio/magnesio, que normalmente se activa mediante la formación de complejos antígeno-anticuerpo. También se puede activar de manera independiente del anticuerpo mediante la unión de la proteína C reactiva formando complejos al ligando y por muchos patógenos, incluidas las bacterias gram-negativas. La ruta alternativa es una cascada dependiente de magnesio que se activa por deposición y activación de C3 en ciertas superficies susceptibles (por ejemplo, polisacáridos de pared celular de levadura y bacterias, y ciertos materiales de biopolímero).

20 El factor D puede ser un objetivo adecuado para la inhibición de esta amplificación de las rutas del complemento porque su concentración en plasma en 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 alternativo (P.H. Lesavre and H.J. Müller-Eberhard. J. Exp. Med., 1978; 148: 1498-1510; J.E. Volanakis et al., New Eng. J. Med., 1985; 312:395-401).

25 La degeneración macular es un término clínico que se utiliza para describir una familia de enfermedades que se caracterizan por una pérdida progresiva de la visión central asociada con anomalías de la membrana de Bruch, la coroides, la retina neural y/o el epitelio pigmentario de la retina. En el centro de la retina está la mácula lútea, que tiene aproximadamente 1/3 a 1/2 cm de diámetro. La mácula proporciona una visión detallada, particularmente en el centro (la fovea), debido a que los conos son de mayor densidad y debido a la alta relación de células de ganglio a células fotorreceptoras. Los vasos sanguíneos, las células ganglionares, la capa nuclear interna y las células, y las capas plexiformes se desplazan todas hacia un lado (en lugar de descansar sobre las células fotorreceptoras), lo que permite a la luz un camino más directo hacia los conos. Debajo de la retina se encuentra la coroides, una parte del tracto uveal y el epitelio pigmentado de la retina (RPE), que se encuentra entre la retina neural y la coroides. Los vasos sanguíneos de la coroides proporcionan nutrición a la retina y a sus células visuales.

35 La degeneración macular relacionada con la edad (AMD), la forma más prevalente de degeneración macular, se asocia con 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 oscuras anormales. Dos manifestaciones clínicas principales de la AMD se han descrito como la forma seca o atrófica y la forma neovascular o exudativa. La forma seca se asocia con la muerte celular atrófica de la retina central o la mácula, que se requiere para la visión fina que se utiliza para actividades tales como leer, conducir o reconocer rostros. Aproximadamente del 10-20% de estos pacientes con DMRE progresan a la segunda forma de AMD, conocida como AMD neovascular (también conocida como AMD húmeda).

40 La AMD neovascular se caracteriza por el crecimiento anormal de los vasos sanguíneos debajo de la mácula y la filtración vascular, lo que produce un desplazamiento de la retina, hemorragia y cicatrización. Esto da como resultado un deterioro de la vista en un periodo de semanas a años. Los casos de AMD neovascular se originan en la AMD seca intermedia o avanzada. La forma neovascular representa el 85% de la ceguera legal debido a la AMD. En la AMD neovascular, a medida que los vasos sanguíneos anormales pierden líquido y sangre, se forma tejido cicatricial que destruye la retina central.

45 Los nuevos vasos sanguíneos en la AMD neovascular usualmente se derivan de la coroides y se conocen como neovascularización coroidal (CNV). La patogénesis de los nuevos vasos coroides es poco conocida, pero se piensa que factores tales como la inflamación, la isquemia y la producción local de factores angiogénicos son importantes. Un estudio publicado sugiere que la CNV es causada por la activación del complemento en un modelo de láser de ratón (Bora P.S., J. Immunol. 2005; 174: 491-497).

50 La evidencia genética humana implica la participación del sistema del complemento, particularmente la ruta alternativa, en la patogénesis de la Degeneración Macular Relacionada con la Edad (AMD). Se han encontrado asociaciones significativas entre la AMD y los polimorfismos en el factor H del complemento (CFH) (Edwards AO, et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. Science. 2005 Apr 15;308(5720):421-4; Hageman GS, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related

macular degeneration. Proc Natl Acad Sci USA. 2005 May 17;102(20):7227-32; Haines JL, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. Science. 2005 Apr 15;308(5720):419-21; Klein RJ, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science. 2005 Apr 15;308(5720):385-9; Lau LI, et al. Association of the Y402H polymorphism in complement factor H gene and neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 Aug;47(8):3242-6; Simonelli F, et al. Polymorphism 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. 2006 Sep;90(9):1142-5; and Zarepari S, et al. Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1 q32 with susceptibility to age-related macular degeneration. Am J Hum Genet. 2005 Jul;77(1):149-53. Complement factor B (CFB) and complement C2 (Gold B, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. Nat Genet. 2006 Apr;38(4):458-62 and Jakobsdottir J, et al. C2 and CFB genes in age-related maculopathy and joint action with CFH and LOC387715 genes. PLoS One. 2008 May 21;3(5):e2199), y más recientemente en complemento C3 (Despriet DD, et al. Complement component C3 and risk of age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2009 Mar;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. 2009 Jul;50(7):3386-93. Epub 2009 Feb 21. En conjunto, las variaciones genéticas en los componentes alternativos de la ruta CFH, CFB y C3 pueden predecir el resultado clínico en casi el 80% de los casos.

Actualmente no existe un tratamiento médico comprobado para la AMD seca y muchos pacientes con AMD neovascular se vuelven legalmente ciegos a pesar de la terapia actual con agentes anti-VEGF como Lucentis. Por lo tanto, sería deseable proporcionar agentes terapéuticos para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por complemento y particularmente para el tratamiento de AMD.

El documento WO2008131368 describe derivados de estireno para tratar enfermedades y trastornos oftálmicos.

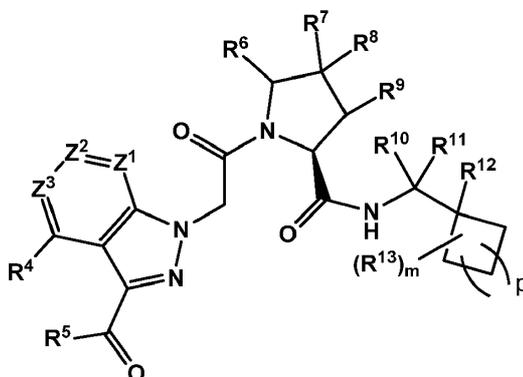
Resumen de la invención

La presente invención proporciona compuestos que modulan, y preferiblemente inhiben, la activación de la ruta alternativa del complemento. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos que modulan, y preferiblemente inhiben, la actividad del Factor D y/o la activación de la ruta del complemento mediada por Factor D. Tales moduladores del Factor D son preferiblemente inhibidores del Factor D de alta afinidad que inhiben la actividad catalítica del Factor Ds del complemento, tales como el Factor D del primate y el Factor D particularmente humano.

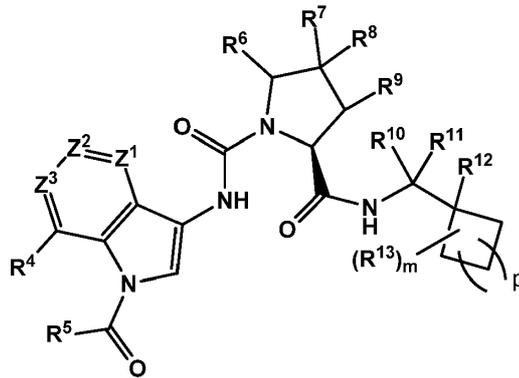
Los compuestos de la presente invención inhiben o suprimen la amplificación del sistema del complemento causada por la activación de C3 independientemente del mecanismo inicial de activación (que incluye, por ejemplo, la activación de las rutas clásica, lectina o ficina).

Diversas realizaciones de la invención se describen en este documento. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

Dentro de ciertos otros aspectos, los moduladores del Factor D proporcionados en este documento son compuestos de Fórmula II o Fórmula III, y sales de los mismos:



(II)



(III).

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la definición de fórmula (II) o subfórmula del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

- 5 En otra realización, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de fórmula (II) o subfórmula de la misma y uno o más terapéuticamente activos.

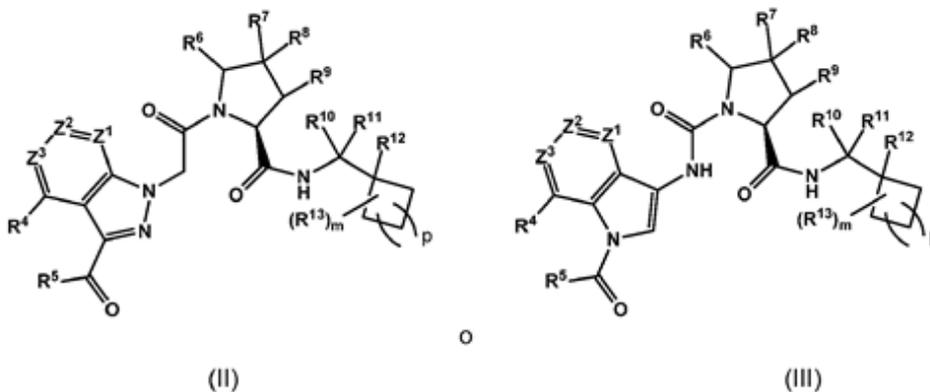
La invención proporciona además compuestos para usar en métodos de tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por complemento. Las enfermedades mediadas por complemento incluyen enfermedades oftálmicas (que incluyen la degeneración macular temprana y neovascular relacionada con la edad y la atrofia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

Otros aspectos de la invención se tratan *infra*.

Descripción detallada de la invención

- 15 Como se indicó más arriba, la presente invención proporciona compuestos que modulan la activación del Factor D y/o la transducción de señal mediada por Factor D del sistema del complemento. Tales compuestos se pueden usar *in vitro* o *in vivo* para modular (preferiblemente inhibir) la actividad del Factor D en una variedad de contextos.

En una realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula II y Fórmula III y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que modulan la ruta alternativa del sistema del complemento. Los compuestos de Fórmula II y Fórmula III están representados por las estructuras:



en donde

m es un entero de entre 0 y 2p+4;

p es 0, 1, 2, o 3;

- 25 Z¹ es C(R¹) o N;

Z² es C(R²) o N;

Z³ es C(R³) o N, en donde al menos uno de Z¹, Z² o Z³ no es N;

R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆alcoxi, haloC-C₆alquilo, haloC-C₆alcoxi C₁-C₆alcoxycarbonilo, CO₂H y C(O)NRARB;

- 5 R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, NRCRD, ciano, CO₂H, CONRARB, SO₂C₁-C₆alquilo, y SO₂NH₂, SO₂NRARB, C₁-C₆alcoxycarbonilo, -C(NRA)NRCRD, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₁-C₆alcoxi, haloC₁-C₆alcoxi, C₂-C₆alquenilo, en donde cada alquilo, alquenilo, alcoxi y alquenilo está sin sustituir o sustituido con hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de
- 10 halógeno, hidroxilo, ciano, tetrazol, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄haloalcoxi, CO₂H, C₁-C₆alcoxycarbonilo, C(O)NRARB, NRCRD, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclo que tiene de 4 a 7 átomos en el anillo y 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O o S, heteroarilo que tiene 5 o 6 átomos en el anillo y 1,2 o 3 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O o S, y en donde los sustituyentes fenilo y heteroarilo opcionales se seleccionan de halógeno, hidroxilo, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi y CO₂H;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, y C₁-C₆alquilo;

- 15 R⁵ es amino, C₁-C₄alquilo, hidroximetilo, CH₂OMe, o mono-, di- y tri-fluorometilo, NHMe;

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno y halógeno;

R⁸ es hidrógeno, fluoro, C₁-C₄alquilo o hidroximetilo;

R⁹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo o metoxilo;

R⁶ y R⁷, tomados en combinación, forman un anillo de ciclopropano; o

- 20 R⁸ y R⁹, tomados en combinación, forman un anillo de ciclopropano;

R¹⁰ es hidrógeno, C₁-C₄alquilo, haloC₁-C₄alquilo, hidroxiloC₁-C₄alquilo o C₁-C₄alcoxiC₁-C₄alquilo;

R¹¹ es hidrógeno o C₁-C₄alquilo; o

CR¹⁰R¹¹, tomados en combinación, forman un anillo de ciclopropilo geminal;

- 25 R¹² se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y C₁-C₄alquilo;

R¹³ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄alquilo, halógeno, haloC₁-C₄alquilo, o two geminal R¹³, together form a espiroC₃-C₆cicloalquilo, o two vicinal R¹³ forman un doble enlace;

RA y RB, cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alcoxiC₁-C₆alquilo, o hidroxiloC₁-C₆alquilo; y

- 30 RC y RD se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, y C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alcoxiC₁-C₆alquilo, hidroxiloC₁-C₆alquilo, o NRCRD, tomados en combinación, forman un heterociclo que tiene de 4 a 7 átomos en el anillo y 0 o 1 anillo adicional N, O o S átomos, cuyo heterociclo está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C₁-C₄alquilo, halógeno, hidroxilo, C₁-C₄alcoxi.

- 35 En una segunda realización, se proporcionan compuestos, o sales de los mismos, de acuerdo con la realización uno o dos. Los compuestos de la tercera realización están representados por la fórmula (IIa) o la fórmula (IIIa):

ES 2 647 124 T3

Z² es CR²;

R² se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, CO₂H, C₁-C₄alquilo y C₁-C₄alcoxi;

R⁴ es hidrógeno; y

R⁵ es amino o C₁-C₄alquilo.

- 5 En una octava realización, un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de uno a tres es provisto en el que Z¹ es CH;

Z² es CR²;

Z³ es CR³;

- 10 R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CO₂H, C₁-C₄alquilo y C₁-C₄alcoxi, en donde el alquilo o alcoxi está sin sustituir o sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene 5 o 6 átomos en el anillo y 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O o S, y en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos halógeno o C₁-C₄alquilo;

R⁴ es hidrógeno; y

R⁵ es amino o C₁-C₄alquilo.

- 15 En una novena realización, se proporciona un compuesto o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de uno a ocho en el que R⁶ y R⁷ tomados en combinación forman un anillo de ciclopropano;

R⁸ es hidrógeno, metilo o hidroximetilo; y

R⁹ es hidrógeno.

- 20 En una décima realización, se proporciona un compuesto o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de uno a ocho en el que R⁶ y R⁷ are hidrógeno; y

R⁸ y R⁹ tomados en combinación forman un anillo de ciclopropano.

En una decimoprimera realización, se proporciona un compuesto o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de uno a ocho en el que;

R⁶ es hidrógeno;

- 25 R⁸ es hidrógeno o metilo;

R⁷ es fluoro; y

R⁹ es hidrógeno o metoxi.

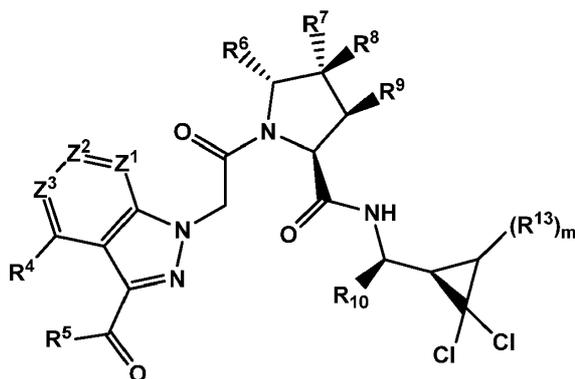
En una decimosegunda realización, se proporciona un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de uno a once, en el que R¹¹ y R¹² son hidrógeno.

- 30 En una decimotercera realización, se proporciona un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de uno a doce en el que m es 1, 2, o 3 o 4; y R¹³ se selecciona independientemente en cada aparición de fluoro, cloro y C₁-C₄alquilo.

- 35 En una decimocuarta realización, se proporciona un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de uno a trece en el que p es 0; m es 2 o 3 o 4; R¹⁰ es hidrógeno o metilo; y dos R¹³ son flúor o cloro y uno o dos grupos R¹³ opcionales son C₁-C₄alquilo seleccionados independientemente.

En una decimoquinta realización, se proporciona un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de uno a trece en el que p es 1, 2, o 3; m es 0 o 1; R¹⁰ es hidrógeno o metilo; y R¹³ es metilo.

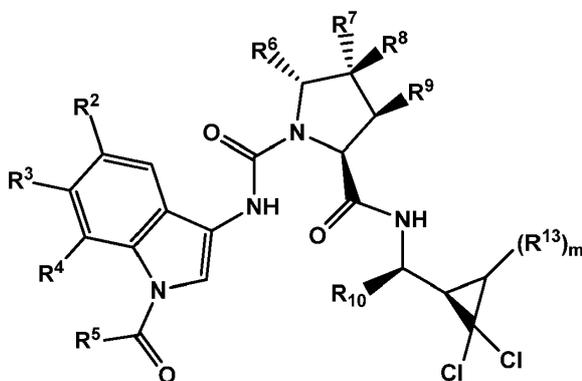
En una decimosexta realización, se proporcionan compuestos, o sales del mismo de acuerdo con la realización uno a catorce. Los compuestos de la realización decimoséptima se representan por la fórmula IIb:



(IIb)

En donde m es 0, 1 o 2; R¹⁰ es H o metilo y R¹³ es metilo.

En una decimoséptima realización, se proporcionan compuestos, o sales de los mismos, de acuerdo con la realización uno a catorce. Los compuestos de la realización dieciocho se representan por la fórmula IIb:



(IIIb)

5

En donde m es 0 o 1 o 2; R¹⁰ es H o metilo y R¹³ es metilo.

En una decimoctava realización, se proporciona un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la realización uno en el que, se selecciona del grupo que consiste en:

- 10 ciclopropilmetil-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- (2,2,3,3-tetrametil-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- (espiro[3.5]non-7-ilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 15 (4,4-dimetil-ciclohexilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- ((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 20 ((R)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- (3-metil-ciclobutilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- (espiro[2.3]hex-5-ilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;

- ((S)-1-ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- (2,2-dietil-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 5 (2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- (2,2-dimetil-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 10 (2,2-dicloro-1-metil-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- (3-trifluorometil-ciclohexilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- (1-ciclohexil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 15 (2-fluoro-ciclohexilmetil)-amida ; (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- ((S)-3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-amida ; (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 20 ((R)-3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-amida ; (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- ((S)-2,2-dimetil-ciclopentilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- ((R)-2,2-dimetil-ciclopentilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 25 ((S)-2,2-dimetil-ciclohexilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- ((R)-2,2-dimetil-ciclohexilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 30 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1 H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((R)-1-((S)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-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-((S)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 35 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((S)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-ciclohexilmetil-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 40 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[(ciclohex-3-enilmetil)-amida]; (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-(((R)-2,2-dicloro-3,3-dimetil-ciclopropilmetil)-amida]; (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-(((R)-1-ciclohexil-etil)-amida]; (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;

- 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida]3-[(3-metil-ciclohexilmetil)-amida]; (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida]3-[(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etil-2,2-D3]-amida]; (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 5 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- [(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-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;
- 10 [(R)-1-((S)-2,2-dicloro-ciclopropil)-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;
- [(S)-1-((S)-2,2-dicloro-ciclopropil)-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;
- [(S)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-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;
- 15 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoil]-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-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- 20 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5-(tiazol-2-ilmetoxi)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 25 amida del ácido 6-Cloro-1-(2-((2S,3S,4S)-2-(((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil]-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((2S,3S,4S)-2-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil]-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 30 ((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-(2-[3-acetil-5-(2-pirimidin-2-il-etil)-indazol-1-il]-acetil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-7-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etil carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5,7-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- 35 [(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-(2-[3-acetil-indazol-1-il]-acetil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- [(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-(2-[3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]-acetil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 40 amida del ácido 1-(2-((2S,3S,4S)-2-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil]-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-6-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 6-Cloro-1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5S)-3-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil]-5-hidroximetilo-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-Ciclohexil-etilcarbamoil)-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-Ciclohexil-etilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- 5 ((R)-2,2-dicloro-ciclopropil metil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(4-metil-pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-{(1R,3S,5S)-3-((R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoil]-5-hidroxi-metilo-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il}-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 10 amida del ácido 1-(2-{(2S,4R)-2-((R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoil]-4-fluoro-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-{(2S,3S,4S)-2-((R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoil]-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-{(2S,4R)-2-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil]-4-fluoro-4-metilpirrolidin-1-il)-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- 15 [(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- (3,3-difluoro-ciclobutilmetil)-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;
- 20 [(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- [(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- (3-metil-ciclobutilmetil)-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;
- 25 [(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-{(1R,3S,5R)-3-[(2,2-Difluoro-ciclopropilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il}-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 30 ((S)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- ((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-pirazolo[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-(((S)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il}-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 35 amida del ácido 1-(2-{(1R,3S,5R)-3-(((S)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il}-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-{(1R,3S,5R)-3-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il}-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- 40 amida del ácido 1-(2-{(1R,3S,5R)-3-(((1R,3R)-2,2-Dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-carbamoil)-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-(((1S,3S)-2,2-Dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il}-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- ((1R,3R)-2,2-dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-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;

- ((1S,3S)-2,2-dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-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-(((1R,3S)-2,2-Dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 5 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1S,3R)-2,2-Dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida ; 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1R,3S)-2,2-Dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- 10 amida ; 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1S,3R)-2,2-Dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1R,3R)-2,2-Dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- amida ; 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1S,3S)-2,2-Dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- 15 amida del ácido 1-(2-((1R,2S,5S)-2-(((S)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,2S,5S)-2-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 20 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1R,2S)-2-Metil-ciclopentilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- amida ; 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1S,2R)-2-Metil-ciclopentilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- amida ; 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1S,2S)-2-Metil-ciclopentilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- 25 amida ; 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1R,2R)-2-Metil-ciclopentilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1S,3R)-3-Metil-ciclopentilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 30 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1R,3S)-3-Metil-ciclopentilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida ; 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1S,3S)-3-Metil-ciclopentilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida ; 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1R,3R)-3-Metil-ciclopentilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 35 ((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-(2-[3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]-acetil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- ((S)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-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;
- 40 ((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-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-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5,6-difluoro-1H-indazol-3-carboxílico;

- amida del ácido 5-Cloro-1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-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)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5-fluoro-1H-indazol-3-carboxílico;
- 5 ((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-(2-[3-acetil-5-(3-fluoro-piridin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- ((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-(2-[3-acetil-5-(1-pirimidin-2-il-etoxi)-indazol-1-il]-acetil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 10 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((S)-2,2-Dicloro-3,3-dimetil-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-3,3-dimetil-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- ((S)-2,2-dicloro-3,3-dimetil-ciclopropilmetil)-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;
- 15 ((R)-2,2-dicloro-3,3-dimetil-ciclopropilmetil)-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)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-(2-[3-acetil-5-(tiazol-4-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 20 ((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-(2-[3-acetil-5-(tiazol-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-3,3-dimetil-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- ((1R,3S)-2,2-dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-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;
- 25 ((1S,3R)-2,2-dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-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-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 30 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5,7-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-7-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-6-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- 35 amida del ácido 6-Cloro-1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-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-(((1S,3R)-3-Metil-ciclohexilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- 40 amida ; 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1R,3S)-3-Metil-ciclohexilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- amida ; 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1R,3R)-3-Metil-ciclohexilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- amida ; 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1S,3S)-3-Metil-ciclohexilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;

(3-metil-ciclohexilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;

amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etil-2,2,2-D3-carbamoil]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;

5 ((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido y (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-5-hidroxi-indazol-1-il)-acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;

amida. 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((S)-2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-biciclo[1.1.1]pent-1-il)-etil carbamoil]-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico.

10 Algunos de los compuestos listados supra se han preparado en forma enantiopura (es decir, mayor que aproximadamente 80%, mayor que 90% o mayor que 95% de pureza enantiomérica). Se han aislado otros compuestos como mezclas de estereoisómeros, por ejemplo, mezclas diastereoisoméricas de dos o más diastereoisómeros. Cada compuesto aislado como una mezcla de estereoisómeros se ha marcado como mezcla en la lista anterior.

15 Algunos de los compuestos listados supra se han preparado en forma enantiopura (es decir, mayor que aproximadamente 80%, mayor que 90% o mayor que 95% de pureza enantiomérica). Se han aislado otros compuestos como mezclas de estereoisómeros, por ejemplo, mezclas diastereoisoméricas de dos o más diastereoisómeros. Cada compuesto aislado como una mezcla de estereoisómeros se ha marcado como una mezcla en la lista anterior.

20 En una realización, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de fórmula (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), y (IIIb) o subformulas de los mismos o uno cualquiera de los compuestos de la invención divulgados específicamente y uno o más agentes terapéuticamente activos (preferiblemente seleccionados entre los listados infra).

Para propósitos de interpretar esta especificación, se aplicarán las siguientes definiciones y, cuando corresponda, los términos utilizados en singular también incluirán el plural y viceversa.

25 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a una unidad estructural hidrocarburo ramificado o no ramificado completamente saturado que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario, alquilo se refiere a unidades estructurales 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. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares.

30 Como se usa en el presente documento, el término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo divalente como se definió anteriormente en la presente que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. Comprende de 1 a 20 átomos de carbono. A menos que se indique otra cosa, alquileo se refiere a unidades estructurales 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. Los ejemplos representativos de alquileo incluyen, pero no están limitados a, metileno, etileno, n-propileno, iso-propileno, n-butileno, sec-butileno, iso-butileno, tert-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.

35 Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo como se define en el presente documento, que está sustituido con uno o más grupos halo como se define en este documento. El haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Típicamente, el polihaloalquilo contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halo. Ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados por átomos de halógeno.

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

40 Adicionalmente, el término "arilo" como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente aromático que puede ser un anillo aromático individual, o múltiples anillos aromáticos que se fusionan entre sí.

50 Ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes, tales 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)-, carbamoilo, alquil-S(O)-, sulfonilo, sulfonamido, fenilo y heterocicliilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a alquil-O-, en el que alquilo se define aquí más arriba. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, tert-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Típicamente, los grupos alcoxi tienen aproximadamente 1-7, más preferiblemente aproximadamente 1-4 átomos de carbono.

5 Como se usa en este documento, el término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillo no aromático saturado o insaturado, por ejemplo, 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 de O, S y N, donde N y S también pueden oxidarse opcionalmente a diversos estados de oxidación. El grupo heterocíclico puede estar unido a un heteroátomo o a un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos fusionados o puenteados así como anillos espirocíclicos. Ejemplos de heterociclos incluyen tetrahydrofurano (THF), dihydrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahydropirano, dihydropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina y similares.

15 El término "heterociclilo" se refiere además a grupos heterocíclicos como se definen aquí sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de los grupos que consisten en lo siguiente:

(a) alquilo;

(b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);

(c) halo;

(d) oxo, es decir, =O;

20 (e) amino, alquilamino o dialquilamino;

(f) alcoxi;

(g) cicloalquilo;

(h) carboxilo;

(i) heterociclooxi, en donde heterociclooxi denota un grupo heterocíclico unido a través de un puente de oxígeno;

25 (j) alquil-O-C(O)-;

(k) mercapto;

(l) nitro;

(m) ciano;

(n) sulfamoilo o sulfonamido;

30 (o) arilo;

(p) alquil-C(O)-O-;

(q) aril-C(O)-O-;

(r) aril-S-;

(s) ariloxi;

35 (t) alquil-S-;

(u) formilo, es decir, HC(O)-;

(v) carbamoilo;

(w) aril-alquil-; y

(x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquilamino, dialquilamino o halógeno.

5 Como se usa en este documento, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados o insaturados de 3-12 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario, cicloalquilo se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos que tienen entre 3 y 9 átomos de carbono en el anillo o entre 3 y 7 átomos de carbono del anillo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, halo, oxo, hidroxilo, alcoxi, alquil-C(O)-, acilamino, carbamoilo, alquil-NH-, (alquil)₂N-, tiol, alquil-S-, nitro, ciano, carboxi, alquil-O-C(O)-, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, y heterocíclico. Grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no están limitados a ciclopropilo, 10 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo y similares. Grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo 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. 15 Grupos hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen adamantilo y similares.

Como se usa aquí, el término "ariloxi" se refiere tanto a un grupo -O-arilo como a un grupo -O-heteroarilo, en donde arilo y heteroarilo se definen aquí.

20 Como se usa aquí, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o bicíclico o tricíclico de 5-14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O o S. Típicamente, el heteroarilo es un sistema de anillo de 5-10 miembros (por ejemplo, monociclo de 5-7 miembros o un biciclo de 8-10 miembros) o un sistema de anillo de 5-7 miembros. Grupos heteroarilo típicos 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-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3-, o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4-, o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, y 2-, 4-, o 5-pirimidinilo.

25 El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en el que un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterocíclico, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Ejemplos no limitantes incluyen 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, o 8-indolizínilo, 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-quinolizínilo, 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-ftalazinilo, 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-bencisoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, o tieno[2,3- 35 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]oxazinilo, 1-, 3-, o 5-1 H-pirazolo[4,3-d]oxazolilo, 2-, 4-, o 5-4H-imidazo[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-bencimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo, 40 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-pirrol[1,2-b][2]benzazapinilo. Los grupos heteroarilo fusionados típicos incluyen, pero no están limitados a 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-bencimidazolilo, y 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo.

45 Un grupo heteroarilo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de los grupos que consisten en los siguientes:

(a) alquilo;

(b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);

(c) halo;

(d) oxo, es decir, =O;

50 (e) amino, alquilamino o dialquilamino;

(f) alcoxi;

- (g) cicloalquilo;
- (h) carboxilo;
- (i) heterociclooxi, en donde heterociclooxi denota un grupo heterocíclico unido a través de un puente de oxígeno;
- (j) alquil-O-C(O)-;
- 5 (k) mercapto;
- (l) nitro;
- (m) ciano;
- (n) sulfamoilo o sulfonamido;
- (o) arilo;
- 10 (p) alquil-C(O)-O-;
- (q) aril-C(O)-O-;
- (r) aril-S-;
- (s) ariloxi;
- (t) alquil-S-;
- 15 (u) formilo, es decir, HC(O)-;
- (v) carbamoilo;
- (w) aril-alquil-; y
- (x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquilamino, dialquilamino o halógeno.
- 20 Como se usa aquí, el término "halógeno" o "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo, y yodo.
Como se usa aquí, el término "opcionalmente sustituido" a menos que se especifique lo contrario se refiere a un grupo que no está sustituido o está sustituido con uno o más, normalmente 1, 2, 3 o 4, sustituyentes no hidrógeno adecuados, cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que consiste en:
 - (a) alquilo;
- 25 (b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);
- (c) halo;
- (d) oxo, es decir, =O;
- (e) amino, alquilamino o dialquilamino;
- (f) alcoxi;
- 30 (g) cicloalquilo;

- (h) carboxilo;
- (i) heterociclooxi, en donde heterociclooxi denota un grupo heterocíclico unido a través de un puente de oxígeno;
- (j) alquil-O-C(O)-;
- (k) mercapto;
- 5 (l) nitro;
- (m) ciano;
- (n) sulfamoilo o sulfonamido;
- (o) arilo;
- (p) alquil-C(O)-O-;
- 10 (q) aril-C(O)-O-;
- (r) aril-S-;
- (s) ariloxi;
- (t) alquil-S-;
- (u) formilo, es decir, HC(O)-;
- 15 (v) carbamoilo;
- (w) aril-alquil-; y
- (x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquilamino, dialquilamino o halógeno.

20 Como se usa aquí, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la disposición y configuración de los átomos. También como se utiliza aquí, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. El asterisco (*) indicado en el nombre de un compuesto designa una mezcla racémica. "Diastereoisómeros" o "diastereómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares el uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn- Ingold- Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse bien sea por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden ser designados (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levorrotatoria) que rotan la luz polarizada plana en la longitud de onda de la línea D del sodio. Algunos de los compuestos descritos aquí contienen uno o más centros asimétricos o ejes y pueden así dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. Se entiende que la presente invención incluye todos estos isómeros ópticos posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Isómeros ópticamente activos (R)- y (S)- se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o trans-. Todas las formas tautoméricas también están previstas para ser incluidas.

Como se usa en este documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y que típicamente no son indeseables

biológicamente o de otra manera. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y / o básicas en virtud de la presencia de grupos amino o carboxilo o grupos similares a los mismos.

5 Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, camforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, Laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, parnoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales 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 toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

15 Sales de adición básica farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; en particular sales adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y de magnesio. Bases orgánicas de las que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir de un compuesto original, una unidad estructural básica o ácida, por métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas del ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como Na, Ca, Mg, o hidróxido de K, carbonato, bicarbonato o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, es deseable el uso de medios no acuosos similares al éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetónitrilo, cuando sea posible.

30 Listas de sales adecuadas adicionales pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

35 Cualquier fórmula dada en este documento también pretende representar formas no etiquetadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas aquí excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se define en la presente memoria, por ejemplo, aquellos en los que los isótopos radiactivos, tales como ^3H , ^{13}C , y ^{14}C , están presentes. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotón individual (SPECT) incluyendo ensayos de distribución fármacos o de tejidos substrato, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas más abajo sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible para un reactivo no marcado isotópicamente.

45 Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular de deuterio (esto es, ^2H o D) puede producir ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo la vida media in vivo incrementada o requerimientos reducidos de dosificación o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto es considerado como un sustituyente de un compuesto de la invención. La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede ser definido por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" tal como se usa aquí significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

- 5 En ciertas realizaciones, la deutерación selectiva de compuestos de fórmula (II) incluye deutерación de R¹⁰, R¹¹, R¹² y/o R¹³ cuando cada una de estas variables es hidrógeno (por ejemplo, ²H o D) o alquilo (por ejemplo, CD₃). Por ejemplo, cuando cualquiera de R¹⁰, R¹¹, R¹² y/o R¹³ son metilo o etilo, el residuo alquilo preferiblemente se deutera, por ejemplo, CD₃, CH₂CD₃ o CD₂CD₃. En ciertos otros compuestos, cuando cualquiera de R¹⁰, R¹¹, R¹² y/o R¹³ son hidrógeno, el hidrógeno puede enriquecerse isotópicamente como deutерio (es decir, ²H). En otras realizaciones, ciertos sustituyentes en el anillo de prolina se deuteran selectivamente. Por ejemplo, cuando cualquiera de R⁸ o R⁹ es metilo o metoxi, el residuo alquilo opcionalmente se deutera, por ejemplo, CD₃ u OCD₃. En ciertos otros compuestos, cuando dos sustituyentes del anillo de prolina se combinan para formar un anillo de ciclopropilo, el carbono de metileno no sustituido se deutera.
- 10 Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos que usan reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.
- 15 Los compuestos de la presente invención pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con solventes (incluyendo agua). Por lo tanto, se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (que incluye sus sales) con una o más moléculas de solvente. Tales moléculas de solvente son las comúnmente usadas en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para un receptor, por ejemplo, agua, etanol, dimetilsulfóxido, acetona y otros solventes 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 el solvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.
- 20 Los compuestos de la invención que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores para enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristal adecuados. Estos co-cristales pueden prepararse a partir de compuestos de la invención mediante procedimientos conocidos de formación de co-cristales. Tales procedimientos incluyen trituración, calentamiento, co-sublimado, co-fusión o poner en contacto en compuestos en solución de la invención con el formador de co-cristal bajo condiciones de cristalización y aislar co-cristales así formados. Los formadores de co-cristal adecuados incluyen aquellos descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona además co-cristales que comprenden un compuesto de la invención.
- 25 Como se usa en el presente documento, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes de retardo de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes endulzantes, saborizantes, colorantes y similares y combinaciones de los mismos, como conocerán los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Excepto en la medida en que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.
- 30 El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o una actividad de proteína, o mejorar los síntomas, aliviar condiciones, ralentizar o retrasar la progresión de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para (1) al menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una condición, o un trastorno, o una enfermedad o proceso biológico (por ejemplo, regeneración y reproducción tisular) (i) mediado por el Factor D, o (ii) asociado con la actividad del Factor D, o (iii) caracterizado por la 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 y particularmente 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 limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad del Factor D y/o la ruta alternativa del complemento; o al menos parcialmente reducir o inhibir la expresión del Factor D y/o la ruta alternativa del complemento. El significado del término "una cantidad terapéuticamente efectiva" como se ilustra en la realización anterior para el Factor D y/o la ruta alternativa del complemento.
- 35 Tal como se utiliza aquí, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En aún otras realizaciones, el sujeto es un humano.

Tal como se utiliza aquí, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma o trastorno o enfermedad dados, o una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico.

5 Tal como se utiliza aquí, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (esto es, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de los mismos). En otra realización "tratar" "tratando" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En aún otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya bien físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible),
10 fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o trastorno.

Tal como se utiliza aquí, un sujeto está "en necesidad de" un tratamiento si tal sujeto se beneficiaría biológicamente, por razones médicas o en la calidad de vida a partir de tal tratamiento.

15 Tal como se utiliza aquí, el término "un", "una", "el, la" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben considerarse para cubrir tanto el singular como el plural a menos que se indique otra cosa aquí o se contradiga claramente por el contexto.

20 Todos los métodos descritos aquí pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique otra cosa aquí o se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como") provisto aquí está destinado únicamente para iluminar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención de otra manera reivindicada.

25 Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) de los compuestos de la presente invención puede estar presente en forma racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, la configuración (R)-, (S)- o (R,S)-. En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos 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 un 99% de exceso enantiomérico en la configuración (R)- o (S)-. Los sustituyentes en átomos con enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en forma cis-(Z)- o trans-(E)-.

30 Por consiguiente, tal como se utiliza aquí, un compuesto de la presente invención puede estar en 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, ópticos isómeros (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

35 Cualesquiera mezclas resultantes de isómeros se pueden separar sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

40 Cualesquier racematos resultantes de productos finales o intermediarios pueden resolverse en los antípodos ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, una unidad estructural básica puede ser así empleada para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,*O'*-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

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

50 Cuando tanto un grupo básico como un grupo ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que es modificado químicamente a través de acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de esta invención después de la administración del profármaco a un sujeto. La adecuabilidad y técnicas involucradas en la manufactura y el uso de profármacos son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los profármacos pueden ser conceptualmente divididos en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecursor y profármacos de vehículos. Véase *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). En general, bioprecursoras profármacos son compuestos, que son inactivos o que tienen una baja actividad en comparación con el correspondiente compuesto de fármaco activo, que contienen uno o más grupos protectores y se convierten en una forma activa por metabolismo o solvólisis. Tanto la forma de fármaco activo como cualquiera de los productos metabólicos liberados deben tener aceptablemente baja toxicidad.

Los profármacos portadores son compuestos de fármacos que contienen una unidad estructural de transporte, por ejemplo, que mejoran la absorción y/o administración localizada a un sitio(s) de acción. De manera deseable para tal profármaco portador, el enlace entre la unidad estructural de fármaco y la unidad estructural de transporte es un enlace covalente, el profármaco está inactivo o menos activo que el compuesto de fármaco, y cualquier unidad estructural de transporte liberada es aceptablemente no tóxica. Para profármacos donde la unidad estructural de transporte está destinada a potenciar la absorción, típicamente la liberación de la unidad estructural de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una unidad estructural que provea una liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otras unidades estructurales, tales como ciclodextrinas. Profármacos portadores pueden, por ejemplo, ser utilizados para mejorar una o más de las siguientes propiedades: lipofilicidad incrementada, duración incrementada de los efectos farmacológicos, especificidad de sitio incrementada, toxicidad y reacciones adversas disminuidas, y/o mejora en la formulación de fármaco (por ejemplo, la estabilidad, solubilidad en agua, la supresión de una propiedad organoléptica o físicoquímica no deseada). Por ejemplo, la lipofilicidad se puede incrementar por esterificación de (a) grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipofílicos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tiene al menos una unidad estructural lipofílica), o (b) grupos del ácido carboxílico con alcoholes lipofílicos (por ejemplo, un alcohol que tiene al menos una unidad estructural lipofílica, por ejemplo, alcoholes alifáticos).

Profármacos de ejemplo son, por ejemplo, ésteres del ácido carboxílicos libres y derivados S-acilo de tioles y derivados O-acilo de alcoholes o fenoles, en donde acilo tiene un significado como se define aquí. Profármacos adecuados son frecuentemente derivados de éster farmacéuticamente aceptables convertibles por solvólisis bajo condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico original, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono- o disustituido, tal como el ω -(amino, ésteres de mono- o di-alquilamino inferior carboxi, alcoxycarbonilo inferior)-ésteres de alquilo inferior, la α -(alcanoiloxi inferior, alcoxycarbonilo inferior o di-alquilaminocarbonilo inferior)-ésteres de alquilo inferior, tales como el éster de pivaloiloximetilo y similares convencionalmente utilizados en la técnica. Además, las aminas se han enmascarado como derivados sustituidos con arilcarboniloximetilo que se escinden por esteratas *in vivo* liberando el fármaco y formaldehído libres (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)). Además, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo se han enmascarado como ésteres y éteres. La EP 039,051 (Sloan and Little) divulga profármacos del ácido hidroxámico con base de Mannich, su preparación y uso.

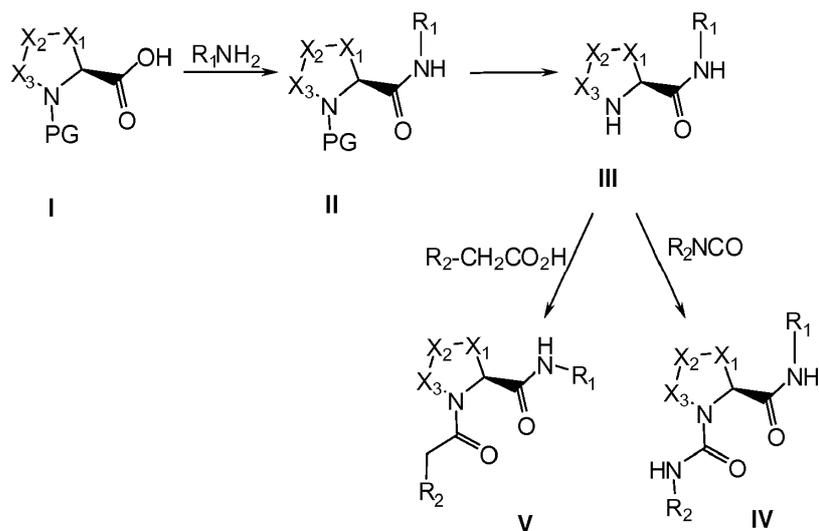
Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o incluir otros solventes usados para su cristalización.

Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa un "grupo protector", a menos que el contexto indique otra cosa. La protección de grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los propios grupos protectores, y sus reacciones de escisión se describen por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Métodoen der organischen Chemie" (Métodos of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino s, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que pueden eliminarse fácilmente (es decir, sin la aparición de reacciones secundarias indeseadas), por ejemplo mediante solvólisis, reducción, fotólisis o, alternativamente, bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante escisión enzimática).

Las sales de los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sal se pueden preparar de una manera conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden formarse sales de compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos, por ejemplo, por tratamiento de los compuestos con compuestos de metal, tales como sales de metales alcalinos del ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo la sal de sodio del ácido 2-etilhexanoico, con compuestos orgánicos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como los correspondientes hidróxidos, carbonatos o carbonatos de hidrógeno, tales como sodio o hidróxido de potasio, carbonato o hidrógeno carbonato, con los correspondientes compuestos de calcio o con amoniaco o una amina orgánica adecuada, cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sal se utilizan preferiblemente. Sales de adición ácida de compuestos de la presente invención se obtienen de manera usual, por ejemplo, por tratamiento de los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Sales internas de los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos y básicos formadores de sales, por ejemplo, pueden formar un grupo carboxi libre y un grupo amino libre, por ejemplo, por la neutralización de sales, tales como sales de adición del ácido, hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales se pueden convertir en los compuestos libres de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Las sales metálicas y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos adecuados, y sales de adición del ácido, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente básico adecuado.

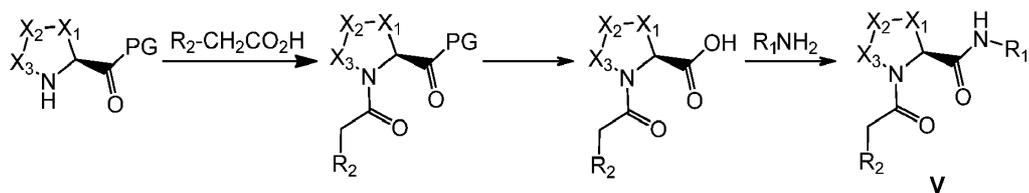
- Las mezclas de isómeros obtenibles de acuerdo con la invención se pueden separar de una manera conocida los expertos en la técnica en los isómeros individuales; los diastereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, por partición entre mezclas de solventes polifásicas, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre sílica gel o, por ejemplo, por cromatografía líquida de presión media sobre una columna en fase reversa, y racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y separación de la mezcla de diastereoisómeros así obtenibles, por ejemplo por medio de cristalización fraccionada, o por cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.
- Los intermedios y productos finales se pueden manipular y/o purificar de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo, utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-)cristalización, y similares.
- Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados aquí antes y de aquí en adelante.
- Todas las etapas del proceso mencionadas anteriormente pueden llevarse a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo aquellas mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, solventes o diluyentes que son inertes hacia los reactivos utilizados y disolverlos, en la ausencia o presencia de catalizadores, de condensación o agentes neutralizantes, por ejemplo intercambiadores iónicos, tales como intercambiadores de catión, por ejemplo, en la forma H⁺, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un rango de temperatura de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 190 °C, incluyendo, por ejemplo, desde aproximadamente -80 °C hasta aproximadamente 150 °C, por ejemplo desde -80 hasta -60 °C, a temperatura ambiente, a una temperatura desde -20 hasta 40 °C o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.
- En todas las etapas de las reacciones, mezclas de isómeros que se forman se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla deseada de isómeros, por ejemplo racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo de manera análoga a los métodos descritos bajo "Etapas adicionales de proceso".
- Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar aquellos solventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen aquellos mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahydrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2- propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas del ácido, tales como dimetilformamida o dimetil acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclico, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos del ácidos carboxílicos, tales como anhídridos del ácido alcanico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano, o mezclas de esos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procesos. Tales mezclas de solventes también se pueden usar en la manipulación, por ejemplo por cromatografía o partición.
- Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en forma de hidratos, o sus cristales pueden, por ejemplo, incluir el solvente utilizado para la cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas.
- La invención se relaciona también con aquellas formas del proceso en el que un compuesto obtenible como un intermediario en cualquier etapa del proceso se utiliza como material de partida y las etapas restantes del proceso se llevan a cabo, o en las que se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo, en una forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto obtenible por el proceso de acuerdo con la invención se produce bajo las condiciones de proceso y se procesa adicionalmente in situ.
- Todos los materiales de partida, bloques de la construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están, bien sea, disponibles comercialmente o pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos para una persona de experiencia normal en la técnica (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Métodos of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).
- Típicamente, los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con los esquemas proporcionados infra.
- Un compuesto de la fórmula IV o V puede, por ejemplo, prepararse a partir de un aminoácido N-protégido correspondiente como se describe a continuación:



5

Haciendo reaccionar un aminoácido N-protegido I en el que PG es un grupo protector o un derivado reactivo del mismo con un compuesto amino, bajo condiciones de condensación para obtener un compuesto de la fórmula II. Eliminar el grupo protector y hacer reaccionar el compuesto de la fórmula II con un isocianato para obtener un compuesto de la fórmula IV o con un ácido o un derivado reactivo del mismo bajo condiciones de condensación para obtener un compuesto de la fórmula V.

Un compuesto de la fórmula V puede, por ejemplo, prepararse a partir de un aminoácido protegido correspondiente como se describe a continuación:



10

La invención incluye además cualquier variante de los presentes procedimientos, en la que se usa un producto intermedio obtenible en cualquier etapa del mismo como material de partida y se llevan a cabo las etapas restantes, o en las que los materiales de partida se forman in situ bajo las condiciones de reacción, o en el que los componentes de la reacción se usan en forma de sus sales o materiales ópticamente puros.

15

Los compuestos de la invención y los intermediarios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

20

En otro aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para rutas particulares de administración tales como la administración oral, la administración parenteral, y la administración óptica, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden constituirse en una forma sólida (incluyendo, sin limitación cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios) o en forma líquida (incluyendo, sin limitación soluciones, suspensiones, emulsiones, cada uno de los cuales puede ser adecuado para administración oftálmica). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes reguladores, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificadores y reguladores, etc.

25

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

30

b) lubricantes, por ejemplo, sílica, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilén glicol; para tabletas también

c) aglomerantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, sabores y endulzantes.

Las tabletas pueden ser recubiertas con película o con recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

5 Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en forma de tabletas, comprimidos para deshacer en la boca, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de
10 agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proveer preparaciones farmacéuticamente elegantes agradables al paladar. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz,
15 o ácido alginico; agentes aglomerantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábica; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas son no recubiertas o recubiertas mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proveer de esta manera una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse
20 como cápsulas duras de gelatina en donde el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o con un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida 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 pueden esterilizarse y/o
25 contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos de mezcla, granulación o recubrimiento convencionales, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1- 75%, o contienen aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.

30 Composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para administración transdérmica incluyen solventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del anfitrión. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera que controla la rata para
35 suministrar el compuesto de la piel del anfitrión a una rata controlada y predeterminada durante un prolongado período de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, en la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para la administración mediante aerosol o similar. Dichos sistemas de suministro tópico serán en particular apropiados para la aplicación oftálmica, por
40 ejemplo, para el tratamiento de enfermedades oculares, por ejemplo, para uso terapéutico o profiláctico en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad y otros trastornos oftálmicos mediados por el complemento. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, reguladores y conservantes.

Tal como se usa aquí una aplicación tópica también puede pertenecer a una aplicación de inhalación o para aplicación intranasal. Se pueden suministrar convenientemente en forma de un polvo seco (bien sea solo, como una mezcla, por
45 ejemplo una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mixto, por ejemplo con fosfolípidos) desde un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización en aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, regulador o propelente que pueda ser deseable.
50

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de
55 celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y aerosoles pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, como butano y propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar el suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también pueden usarse para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa de tal flujo puede controlarse bien sea proporcionando una membrana controladora de la tasa o dispersando el compuesto activo en una matriz o gel polimérico.

Las formulaciones oftálmicas, ungüentos oculares, polvos, soluciones y similares, también se contemplan dentro del alcance de esta invención.

La presente invención provee además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención pueden prepararse utilizando ingredientes anhidros o de bajo contenido de humedad y condiciones de baja humedad o baja humectación. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De acuerdo con lo anterior, las composiciones anhidras se empaacan usando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de tal manera que puedan ser incluidos en los kits de formulación adecuados. Ejemplos de empaqueo adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, viales), paquetes tipo blíster y paquetes de tiras.

La invención provee además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la tasa a la cual el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo se descompondrá. Tales agentes, que se denominan aquí como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes como ácido ascórbico, reguladores de pH, o reguladores de salinidad, etc.

Usos profilácticos y terapéuticos

Los compuestos de la invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo las propiedades de modulación del factor D, las propiedades de modulación de la ruta del complemento y la modulación de las propiedades de la ruta alternativa del complemento, por ejemplo como se indica en las pruebas in vitro e in vivo como se proporciona en las siguientes secciones y, por lo tanto, están indicadas para la terapia.

La presente invención proporciona compuestos de la invención para usar en métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociado con una mayor actividad del complemento. En ciertos aspectos, se proporcionan compuestos de la invención para usar en métodos para el tratamiento de enfermedades asociadas con actividad aumentada del ciclo de amplificación C3 de la ruta del complemento. En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos de la invención para usar en métodos para tratar o prevenir enfermedades mediadas por complemento en las que la activación del complemento se induce por interacciones anticuerpo-antígeno, por un componente de una enfermedad autoinmune, o por daño isquémico.

En una realización específica, la presente invención proporciona compuestos de la invención para uso en un método para tratar o prevenir la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). En ciertas realizaciones, los pacientes que actualmente están asintomáticos pero que están en riesgo de desarrollar un trastorno relacionado con la degeneración macular sintomática son adecuados para la administración con un compuesto de la invención. Los métodos para tratar o prevenir la AMD incluyen, pero no se limitan a, métodos para tratar o prevenir uno o más síntomas o aspectos de la AMD seleccionados de la formación de drusas oculares, inflamación del ojo o tejido ocular, pérdida de células fotorreceptoras, pérdida de visión (incluida la pérdida de la agudeza visual o del campo visual), neovascularización (incluida CNV), desprendimiento de retina, degeneración de los fotorreceptores, degeneración del RPE, degeneración de la retina, degeneración coriorretiniana, degeneración del cono, disfunción de la retina, daño retiniano en respuesta a la exposición a la luz, daño de la membrana de Bruch, y/o pérdida de la función RPE.

El compuesto de la invención se puede usar, entre otros, para prevenir el inicio de la AMD, para prevenir la progresión de la AMD temprana a formas avanzadas de AMD, incluida la AMD neovascular o la atrofia geográfica, para ralentizar y/o prevenir la progresión de la atrofia geográfica, para tratar o prevenir el edema macular de la AMD u otras condiciones (tal como la retinopatía diabética, la uveítis o el trauma posquirúrgico o no quirúrgico), para prevenir o reducir la pérdida de la visión por la AMD y para mejorar la pérdida de visión debido a la enfermedad preexistente o AMD avanzado. También se puede usar en combinación con terapias anti-VEGF para el tratamiento de pacientes con AMD neovascular o para la prevención de la AMD neovascular. La presente invención proporciona además compuestos de la invención para usar en métodos para tratar una enfermedad o trastorno relacionado con el complemento, donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona de uveítis, degeneración macular macular, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocorioiditis en perdigonada, oftalmía simpática, penfigoide dicatrical ocular, péufigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterérica, inflamación postoperatoria y oclusión de la vena retiniana.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de la invención para usar en métodos para tratar una enfermedad o trastorno relacionado con el complemento. Ejemplos de enfermedades o trastornos conocidos

relacionados con el complemento incluyen: trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de la activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de la hemodiálisis, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante la terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, lesión 5 térmica incluyendo quemaduras o congelación, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia con balón, síndrome post-bomba en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de la arteria mesentérica después de la reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del complejo inmune y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis SLE, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia gravis, regeneración tisular y regeneración neuronal. Además, otras enfermedades relacionadas con el 10 complemento conocidas son la enfermedad pulmonar y trastornos tales como disnea, hemoptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas del polvo, polvos inertes y minerales (por ejemplo, silicio, polvo de carbón, berilio y asbesto), fibrosis pulmonar, enfermedades por polvo orgánico, daño químico (debido a gases irritantes y productos 15 químicos, por ejemplo, cloro, fosgeno, dióxido de azufre, sulfuro de hidrógeno, dióxido de nitrógeno, amoníaco y ácido clorhídrico), lesión por humo, lesión térmica (por ejemplo, quemadura, congelamiento), asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis Pauci-inmune, inflamación asociada a inmunocomplejos, uveítis (incluida la enfermedad de Behcet y otros subtipos de uveítis), síndrome antifosfolípido.

En una realización específica, la presente invención proporciona compuestos de la invención para uso en métodos para tratar una enfermedad o trastorno relacionado con el complemento, en donde dicha enfermedad o trastorno es asma, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad cardíaca autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad 25 intestinal inflamatoria, lesiones por isquemia-reperfusión, Síndrome de Barraquer-Simons, hemodiálisis, lupus sistémico, lupus eritematoso, psoriasis, esclerosis múltiple, trasplante, enfermedades del sistema nervioso central tal como la enfermedad de Alzheimer y otras condiciones neurodegenerativas, síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS) , glomerulonefritis (incluyendo glomerulonefritis proliferativa de membrana), enfermedades cutáneas ampollas (incluyendo penfigoide buloso, pénfigo y epidermolisis bulosa), penfigoide cicatricial ocular o MPGN II.

En una realización específica, la presente invención proporciona compuestos de la invención para uso en métodos para tratar la glomerulonefritis. Los síntomas de glomerulonefritis incluyen, pero no se limitan a, proteinuria; tasa de filtración glomerular (GFR) reducida; cambios en los electrolitos séricos incluyendo azotemia (uremia, nitrógeno ureico en sangre excesivo-BUN) y retención de sal, lo que lleva a la retención de agua que resulta en hipertensión y edema; hematuria y sedimentos urinarios anormales, incluidos cilindros de glóbulos rojos; hipoalbuminemia; hiperlipidemia; y 30 lipiduria. En una realización específica, la presente invención proporciona compuestos de la invención para uso en métodos para tratar la hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH) administrando a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto de la presente invención con o sin administración concomitante de un inhibidor de C5 del complemento o inhibidor de convertasa C5 tal como Soliris.

En una realización específica, la presente invención proporciona compuestos de la invención para usar en métodos para reducir la disfunción de los sistemas inmunitario y/o hemostático asociados con la circulación extracorpórea. Los 40 compuestos de la presente invención son para uso en cualquier procedimiento que implique la circulación de la sangre del paciente desde un vaso sanguíneo del paciente, a través de un conducto, y de vuelta a un vaso sanguíneo del paciente, teniendo el conducto una superficie luminal que comprende un material capaz de causar al menos uno de activación del complemento, activación de plaquetas, activación de leucocitos o adhesión de plaquetas-leucocitos. Tales procedimientos incluyen, pero no se limitan a, todas las formas de ECC, así como procedimientos que implican 45 la introducción de un órgano, tejido o vaso artificial o extraño en el circuito sanguíneo de un paciente. Más particularmente, tales procedimientos incluyen, pero no se limitan a, procedimientos de trasplante que incluyen procedimientos de trasplante de riñón, hígado, pulmón o corazón y procedimientos de trasplante de células de islote.

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

50 En otra realización, los compuestos de la invención pueden usarse en ampollas de sangre, kits de diagnóstico y otros equipos usados en la recolección y toma de muestras de sangre. El uso de los compuestos de la invención en tales kits de diagnóstico puede inhibir la activación ex vivo de la ruta del complemento asociada con el muestreo de sangre.

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o 55 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 ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado individual, el trastorno o la enfermedad o la gravedad de los mismos que se tratan. Un médico, clínico o veterinario con experiencia normal puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno 60 de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

- Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables en ensayos in vitro e in vivo usando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, 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, por ejemplo, soluciones acuosas, e in vivo ya sea enteralmente, parenteralmente, ventajosamente intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación in vitro puede oscilar entre aproximadamente 10⁻³ molar y 10⁻⁹ concentraciones molares. Una cantidad terapéuticamente eficaz in vivo puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0,1-500 mg / kg o entre aproximadamente 1-100 mg / kg.
- La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar mediante los siguientes métodos in vitro e in vivo.
- El compuesto de la presente invención puede administrarse simultáneamente con, o antes o después de, uno o más agentes terapéuticos diferentes. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, mediante la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los 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 uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por una ruta alternativa del complemento. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la invención y el o los otros agente(s) terapéutico(s) juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la invención y el (los) otro (s) agente (s) terapéutico (s) en forma separada, por ejemplo en forma de un kit.
- En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y otro(s) agente(s) terapéutico(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.
- En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención. En una realización, el kit comprende medios para retener separadamente dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida o paquete de lámina dividido. Un ejemplo de tal kit es un empaque tipo blíster, como se usa típicamente para el empaqueo de tabletas, cápsulas y similares.
- El kit de la invención se puede usar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención comprende típicamente instrucciones para la administración.
- En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser fabricados y/ o formulados por el mismo o diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden combinar en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente); (ii) por el propio médico (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en el paciente mismo, por ejemplo durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.
- La invención también proporciona un compuesto de la invención para usar en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por la ruta alternativa del complemento, en donde el compuesto de la invención se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por la ruta alternativa del complemento y/o el Factor D, en donde el otro agente terapéutico se prepara para la administración con un compuesto de la invención. La invención también proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por la ruta alternativa del complemento y/o el Factor D, en donde el compuesto de la invención se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por la ruta alternativa del complemento y/o el Factor D, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de la invención.
- La invención también proporciona un compuesto de la invención para usar en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la ruta alternativa del complemento y/o Factor D, en la que el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, en el transcurso de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la ruta alternativa del complemento y/o Factor D en la que el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, en 24 horas) con un compuesto de la invención.
- Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse solas o en combinación con otras moléculas que se sabe que tienen un efecto beneficioso sobre la unión de la retina o el tejido retinal dañado, que incluyen moléculas capaces de reparar y regenerar tejidos y/o inhibir la inflamación. Ejemplos de cofactores útiles incluyen agentes anti-VEGF (tales como un anticuerpo o FAB contra VEGF, por ejemplo, Lucentis o Avastin), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor neurotrófico ciliar (CNTF), axokina (una muteína de CNTF), factor inhibidor de leucemia (LIF),

neurotrofina 3 (NT-3), neurotrofina-4 (NT-4), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor II de crecimiento similar a insulina, prostaglandina E2, factor de supervivencia a 30 kD, taurina y vitamina A. Otros cofactores útiles incluyen cofactores que alivian los síntomas, que incluyen antisépticos, antibióticos, agentes antivirales y antifúngicos y analgésicos y anestésicos. Agentes adecuados para el tratamiento de combinación con los compuestos de la invención incluyen agentes conocidos en la técnica que son capaces de modular las actividades de los componentes del complemento.

Un régimen de terapia de combinación puede ser aditivo, o puede producir resultados sinérgicos (por ejemplo, reducciones en la actividad de la ruta del complemento más de lo esperado para el uso combinado de los dos agentes). En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una terapia de combinación para prevenir y/o tratar la AMD u otra enfermedad ocular relacionada con el complemento como se describe anteriormente con un compuesto de la invención y un agente anti-angiogénico, como anti-VEGF (incluyendo Lucentis y Avastin) o terapia fotodinámica (tal como verteporfina).

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una terapia de combinación para prevenir y/o tratar una enfermedad autoinmune como se describe anteriormente con un compuesto de la invención y un agente modulador de células B o células T (por ejemplo, ciclosporina o análogos de la misma, rapamicina, RAD001 o análogos de los mismos, y similares). En particular, para la terapia de esclerosis múltiple puede incluir la combinación de un compuesto de la invención y un segundo agente MS seleccionado de fingolimod, cladribina, tysarbi, laquinimod, rebif, avonex y similares.

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

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

En una realización, la invención proporciona un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad caracterizada por la activación del sistema del complemento. Más particularmente, la invención proporciona los compuestos proporcionados en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno caracterizado por sobreactivación de la ruta alternativa del complemento o el ciclo de amplificación C3 de la ruta alternativa. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención son para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que se selecciona de enfermedades retinianas (tales como la degeneración macular relacionada con la edad).

En una realización específica, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). En ciertas realizaciones, los pacientes que actualmente están asintomáticos pero que están en riesgo de desarrollar un trastorno relacionado con la degeneración macular sintomática son adecuados para la administración con un compuesto de la invención.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados (°C). Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma por métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

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 comercialmente disponibles o pueden producirse por métodos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica. (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Métodos of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos.

Inter Alia se pueden utilizar las siguientes pruebas in vitro

Ensayo del factor D del complemento humano: Método 1

El factor D recombinante humano (expresado en E. coli y purificado usando métodos estándar) a una concentración 10 nM se incuba con el compuesto de prueba a diversas concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en regulador Hepes 0,1 M, pH 7,5, que contiene MgCl₂ 1 mM, 1 M NaCl y 0.05% CHAPS. Se añaden un sustrato sintético Z-Lys-tiobencilo y 2,4-dinitrobenzenosulfonil-fluoresceína a concentraciones finales de 200 μM y 25 μM, respectivamente. El aumento en la fluorescencia se registra a la excitación de 485 nm y la emisión a 535 nm en un espectrofluorímetro de microplaca. Los valores de IC₅₀ se calculan a partir del porcentaje de inhibición de la actividad del factor D del complemento en función de la concentración del compuesto de prueba.

Ensayo del factor D del complemento humano: Método 2

El factor D humano recombinante (expresado en *E. coli* y purificado usando métodos estándar) a una concentración 10 nM se incubó con el compuesto de prueba a diversas concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en PBS 0,1 M pH 7,4 que contiene MgCl₂ 7,5 mM y 0,075% (p/v) CHAPS. El complejo del sustrato del factor de veneno de cobra y el factor B del complemento humano se agrega a una concentración final de 200 nM. Después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente, la reacción enzimática se detuvo mediante la adición de regulador de carbonato de sodio 0,1 M pH 9,0 que contenía NaCl 0,15 M y EDTA 40 mM. El producto de la reacción, Ba, se cuantificó mediante un ensayo de inmunoabsorción enlazado a enzimas. Los valores de IC₅₀ se calculan a partir del porcentaje de inhibición de la actividad del factor D en función de la concentración del compuesto de prueba.

- 10 Los siguientes ejemplos, aunque representan realizaciones preferidas de la invención, sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance.

Abreviaturas

- abs. absoluto
- Ac acetilo
- 15 AcOH ácido acético
- ac. acuoso
- cc concentrado
- c-hexano ciclohexano
- CSA ácido camfor sulfónico
- 20 DBU 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
- DCC N,N'-diciclohexilcarbodiimida
- DCE dicloroetano
- DEA dietilamin<
- DEAD dietil azodicarboxilato
- 25 Dia diastereoisómero
- DIBALH hidruro de diisobutilaluminio
- DIPEA N,N-diisopropiletilamina
- DMAP 4-dimetilaminopiridina
- DME dimetoxietano
- 30 DMF dimetilformamida
- DMME dimetoximetano
- DMSO dimetilsulfóxido
- DPPA azida de difenilfosforilo
- EDCI clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
- 35 Et₃N trietilamin<
- Et₂O dietiléter
- EtOAc acetato de etilo
- EtOH etanol
- Flujo tasa de flujo
- 40 h hora(s)

- HMPA hexametilfosforoamida
 HOBt 1-hidroxibenzotriazol
 HBTU tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
 HPLC Cromatografía líquida de alto rendimiento
- 5 IPA isopropilamina
 i-PrOH isopropanol
 L litro(s)
 LC/MS Cromatografía Líquida / Espectrometría de Masas
 LDA diisopropilamina de litio
- 10 mCPBA ácido 3-cloroperoxibenzoico
 Me metilo
 MeI yoduro de metilo
 MeOH metanol
 MesCl cloruro de mesilo
- 15 min minuto(s)
 mL mililitro
 MS Espectrometría de masas
 NBS N-bromo succinimida
 NMM 4-metilmorfolino
- 20 NMR Resonancia magnética nuclear
 Pd/C paladio sobre carbón
 Prep preparativa
 Ph fenilo
 RP fase reversa
- 25 TA temperatura ambiente
 sat. saturado
 scCO₂ dióxido de carbono super crítico
 SEM-Cl cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetiloyl chloride
 SFC Cromatografía de fluido supercrítico
- 30 TBAF fluoruro de tetra-butilamonio
 TBDMS-Cl cloruro de tert-butildimetilsililo
 TBDMS tert-butildimetilsililo
 TBME tert-butilmetiléter
 TEA trietilamina
- 35 TFA ácido trifluoroacético
 THF tetrahidrofurano
 TLC cromatografía de capa fina

TMEDA tetrametiletilendiamina

T₃P anhídrido propilfosfónico

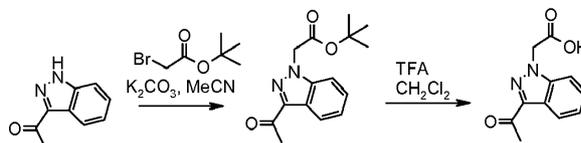
t_R tiempo de retención

Marcas registradas

- 5 Celita = Celite® (El Celita Corporation) = filtering aid based on diatomaceous earth
 Isoluto de NH₂ (= Isolute® NH₂, Isolute® está registrado para Argonaut Technologies, Inc.) = intercambio iónico con grupos amino basados en sílica gel
 Nucleosil = Nucleosil®, marca registrada de Machery & Nagel, Düren, FRG para materiales para HPLC
 Membrana de PTFE = Chromafil O-45/15MS Polytetrafluoroethylene MachereyNagel)
- 10 Cartucho PL Tiol = Stratosphere® SPE, PL-Tiol MP SPE+, 500mg por tubo de 6 mL, 1.5 mmol (nominal)
 Las temperaturas se miden en grados Celsius. A menos que se indique lo contrario, las reacciones tienen lugar a TA.
 Separador de fase: Biotage - Separador de fase Isolute (Nº de parte: 120-1908-F para 70 mL y Nº de parte: 120-1909-J para 150 mL)
- 15 Condiciones de TLC: los valores de R_f para TLC se miden en placas de TLC de 5 x 10 cm, sílica gel F₂₅₄, Merck, Darmstadt, Alemania.
 Condiciones de HPLC:
 La HPLC se realizó usando un instrumento de la serie Agilent 1100 o 1200. Los espectros de masas y LC/MS se determinaron usando un instrumento de la serie Agilent 1100.
- 20 a: Agilent Eclipse XDB-C18; 1,8µm; 4.6x50mm 20-100% CH₃CN/H₂O/6min, 100%CH₃CN/1.5min, CH₃CN y H₂O que contiene 0.1% de TFA, flujo: 1 mL/min
 b Agilent Eclipse XDB-C18, 1.8µm, 4.6x50mm, 5-100% CH₃CN/H₂O/6 min, 100% CH₃CN/1.5 min, CH₃CN y H₂O que contiene 0.1% TFA, flujo: 1 mL/min
 c Waters Sunfire C18, 2.5µm, 3x30mm, 10-98% in 2.5 min, CH₃CN y H₂O que contiene 0.1% TFA, flujo: 1.4 mL/min
 d Agilent Eclipse XDB-C18; 1,8µm; 2.1x30mm 5-100% CH₃CN/H₂O/3 min, 100% CH₃CN/0.75 min, CH₃CN y H₂O que contiene 0.1% de TFA, flujo: 0.6 mL/min
 e Agilent Eclipse XDB-C18; 1,8µm; 2.1x30mm 20-100% CH₃CN/H₂O/3min, 100%CH₃CN/0.75 min, CH₃CN y H₂O que contiene 0.1% de TFA, flujo: 0.6 mL/min
 f Waters X-Bridge C18; 2.5µm; 3x50mm, 10-98% CH₃CN/H₂O/8.6 min, 98% CH₃CN/1.4 min, CH₃CN y H₂O que contiene 0.1% de TFA, flujo: 1.4 mL/min.
- 30 g UPLC/MS: Waters Acquity; Columna UPLC: Waters Acquity HSS T3; 1,8µm; 2.1x50mm 10-95% CH₃CN/H₂O/1.5 min, H₂O que contiene 0.05% HCOOH + 3.75 mM NH₄OAc y CH₃CN que contiene 0.04% HCOOH, flujo: 1.2 mL/min
 h UPLC/MS: Waters Acquity; Columna UPLC: Waters Acquity HSS T3; 1,8µm; 2.1x50mm 2-98% CH₃CN/H₂O/1.4 min, H₂O que contiene 0.05% HCOOH + 3.75 mM NH₄OAc y CH₃CN que contiene 0.04% HCOOH, flujo: 1.4 mL/min.
- 35 i Waters X-Bridge C18; 2.5µm; 3x30mm, 10-98% CH₃CN/H₂O/3 min, 98% CH₃CN/0.5 min, CH₃CN y H₂O que contiene 0.1% de TFA, flujo: 1.4 mL/min.
 j Waters Symmetry C18, 3.5µm, 2.1x50mm, 20-95% CH₃CN/H₂O/3.5 min, 95% CH₃CN/2 min, CH₃CN y H₂O que contiene 0.1% TFA, flow: 0.6 mL/min
 k Waters X-Bridge C18; 2.5µm; 3x50mm, 10-98% CH₃CN/H₂O/8.6 min, 98% CH₃CN/1.4 min, CH₃CN y H₂O que contiene 7.3 mM de NH₄OH, flujo: 1.4 mL/min.

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

Esquema A1 : Preparación del ácido 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acético



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

A una solución de 1-(1H-indazol-3-il) etanona [4498-72-0] (2 g, 12,46 mmol) en CH₃CN (50 ml) se añadió carbonato de potasio (3,97 g, 28,7 mmol) y 2-bromoacetato de tert-butilo (2.58 ml, 17.48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, el sólido se lavó con CH₃CN y el filtrado se concentró vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: 275 [M+H]⁺; t_R (condiciones d de HPLC): 3,78 min.

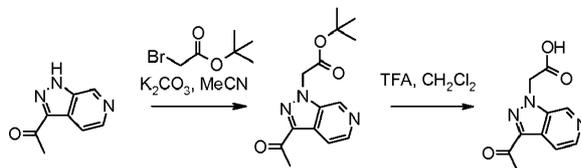
10

B. ácido 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acético

A una solución de 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il) acetato de tert-butilo (4 g, 12,4 mmol) en CH₂Cl₂ (45 ml) se añadió TFA (15 ml, 195 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. MS: 219 [M+H]⁺; t_R (condiciones d de HPLC): 2,78 min.

15

Esquema A2: Protocolo general descrito para la preparación de trifluoroacetato del ácido (3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético



20 A. tert-butil éster del ácido (3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético

A una solución de 1-(1H-pirazolo[3,4-c] piridin-3-il) -etanona (Sphinx Scientific laboratory LLC, número de catálogo: PPY-1-CS01) (2,45 g 14,44 mmol) en CH₃CN (50 ml) se añadieron carbonato de potasio (3,99 g, 28,9 mmol) y 2-bromoacetato de tert-butilo (2,34 ml, 15,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla cruda se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (gradiente de c-hexano/EtOAc de 1: 0 a 0: 1). TLC, R_f (EtOAc) = 0,7; MS: 276 [M+H]⁺; t_R (condiciones e de HPLC): 2,06 min.

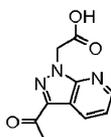
25

B. trifluoroacetato del ácido (3-acetil-pirazolo[3,4-c] piridin-1-il)acético

El compuesto del título se preparó a partir de éster tert-butílico del ácido (3-acetil-pirazolo[3,4-c] piridin-1-il) -acético de una manera similar a la descrita en el Esquema A1 para la preparación del ácido 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acético. MS: 220 [M+H]⁺; t_R (condiciones e de HPLC): 0,69 min.

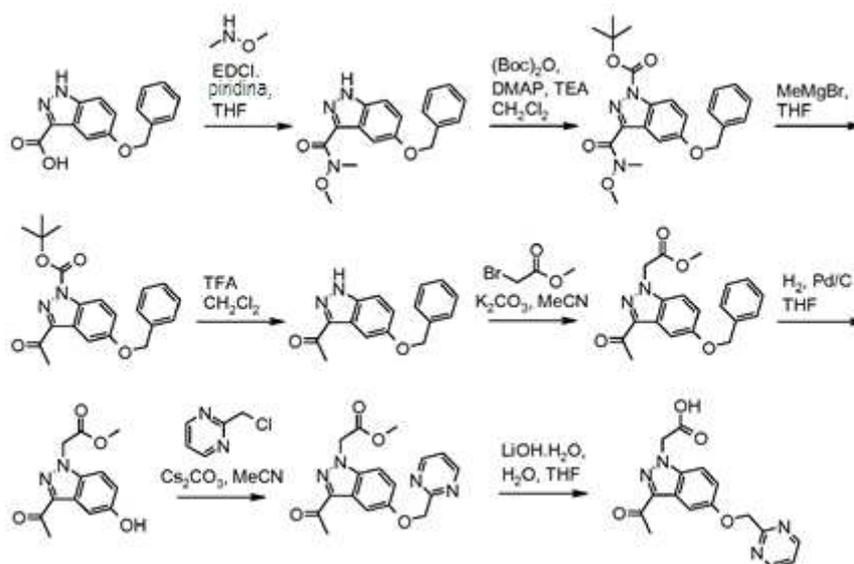
30

Ácido (3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acético



El compuesto del título se preparó como se describe para la síntesis de trifluoroacetato del ácido (3-acetil-pirazolo[3,4-c] piridin-1-il) -acético en el Esquema A2 a partir de 1-(1H-pirazolo[3,4-b]] piridin-3-il) -etona (Sphinx Scientific laboratory LLC, [889451-31-4], PYP-3-0043). MS (UPLC/MS): 220 [M+H]⁺, 218,2 [M-H]⁻; t_R (condiciones d de HPLC): 2,51 min.

- 5 Esquema A3: protocolo general descrito para la preparación del ácido 2-(3-acetil-5- (pirimidin-2-ilmetoxi) -1H-indazol-1-il) acético



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

- 10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita por F. Crestey et al., Tetrahedron 2007, 63, 419-428: A una solución del ácido 5- (benciloxi) -1H-indazol-3-carboxílico [177941-16 -1] (3,50 g, 13.1 mmol) en THF (70 ml) se añadió N,O-dimetilhidroxilamina (1,40 g, 14.4 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió piridina (2,30 ml, 28,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h y luego a TA durante 1 h. Se añadieron piridina (2,10 ml, 26,1 mmol) y EDCI (5,00 g, 26,1 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción seguido de extracción con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado acuoso, secados (separador de fases) y evaporados para dar el compuesto del título. MS (LC/MS): 312.0 [M+H]⁺, 334.0 [M+Na]⁺, 645.1 [2M+Na]⁺, 310.0 [M-H]⁻; t_R (condiciones b de HPLC): 4,44 min.

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

- 20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita por F. Crestey et al., Tetrahedron 2007, 63, 419-428: A una solución de 5- (benciloxi) -N-metoxi-N-metil-1H-indazol -3-carboxamida (3,40 g, 10,9 mmol) en CH₂Cl₂ (70 ml) se añadieron DMAP (0,13 g, 1,09 mmol), TEA (1,67 ml, 12,0 mmol) y Boc-anhídrido (3,80 ml, 16,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y se dejó calentar a TA durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó sucesivamente con 50 ml de solución acuosa 0,1 M HCl y agua. La capa orgánica se secó (separador de fases) y se concentró para dar el compuesto del título. MS (LC/MS): 434.0 [M+Na]⁺, 845.0 [2M+Na]⁺; t_R (condiciones b de HPLC): 5,79 min.

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

- 30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita por F. Crestey et al., Tetrahedron 2007, 63, 419-428: A una solución de 5-(benciloxi)-3-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-indazol-1-carboxilato de tert-butilo (4,70 g, 11,4 mmol) en THF (60 ml), se enfrió hasta -78 °C, se añadió una solución 3 M de MeMgBr en Et₂O (22,9 ml, 68,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió NH₄Cl saturado acuoso y se dejó que la temperatura aumentara hasta TA. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2x), los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se concentraron para dar 3-acetil-5- (benciloxi) -1H-indazol-1-carboxilato de tert-butilo y 1- (5- (benciloxi) -1H-indazol-3-il) etanona que se usó sin purificación en la siguiente etapa. MS (LC/MS): 267,0 [M+H]⁺, 289,0 [M+Na]⁺, 265,1 [M-H]⁻ para compuesto de-Boc, 389,0 [M+Na]⁺, 310,9 [M-tBu]⁺, 267,1 [M-Boc]⁺ para compuesto Boc; t_R (condiciones b de HPLC): 4,72 min para de-Boc y 6,12 min para Boc.

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

5 A una mezcla de 3-acetil-5- (benciloxi) -1H-indazol-1-carboxilato de tert-butilo y 1-(5-(benciloxi)-1H-indazol-3-il) etanona (3,80 g, 10,4 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se añadió TFA (7,99 ml, 104 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con 100 ml de NaOH acuoso 2N. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x), luego los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se evaporaron para dar el compuesto del título. MS (LC/MS): 267,0 [M+H]⁺, 289,0 [M+Na]⁺, 265,1 [M-H]⁻; t_R (condiciones b de HPLC): 4,71 min.

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

10 A una solución de 1- (5- (benciloxi) -1H-indazol-3-il) etanona (3.50 g, 13.1 mmol) en CH₃CN (100 ml) se añadió carbonato de potasio (4.54 g, 32.9 mmol) y 2- bromoacetato de metilo (1.33 ml, 14.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 90 min, se filtró y el sólido se lavó con CH₃CN. El filtrado se concentró y el producto se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 1: 1 a 1: 3). TLC, Rf (c-hexano/EtOAc 1:3) = 0,64; MS (LC/MS): 339.0 [M+H]⁺, 361.0 [M+Na]⁺; t_R (condiciones b de HPLC): 5,09 min.

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

15 A una solución de 2- (3-acetil-5- (benciloxi) -1H-indazol-1-il) acetato de metilo (3,70 g, 10,9 mmol) en THF (80 ml) se añadió Pd/C (10%, 400 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de H₂ a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró sobre Celita y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título. MS (LC/MS): 248,9 [M+H]⁺, 271,0 [M+Na]⁺; t_R (condiciones b de HPLC): 3,36 min.

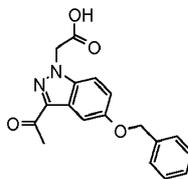
G. 2-(3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-1-il)acetato de metilo

20 A una solución de 2- (3-acetil-5-hidroxi-1H-indazol-1-il) acetato de metilo (1,80 g, 7,25 mmol) en CH₃CN (75 ml) se añadió hidrocloreuro de 2- (clorometil) pirimidina (1,32) g, 7,98 mmol) y Cs₂CO₃ (5,91 g, 18,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h, se enfrió hasta TA, se filtró y el sólido se lavó con CH₃CN. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel para proporcionar el compuesto del título (c-hexano/EtOAc 1: 1 a 1: 3). TLC, Rf (c-hexano/EtOAc 1: 3) = 0,35; MS (LC/MS): 340.9 [M+H]⁺, 363.0 [M+Na]⁺; t_R (condiciones b de HPLC): 3,64 min.

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

A una solución de 2-(3-acetil-5- (pirimidin-2-ilmetoxi) -1H-indazol-1-il) acetato de metilo (1,93 g, 5,67 mmol) en THF (15 ml) y agua (15 ml) se añadió LiOH·H₂O (0,25 g, 5,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h. Los volátiles se evaporaron y el residuo se liofilizó durante la noche para dar el compuesto del título como una sal de litio. MS (LC/MS): 327,0 [M+H]⁺, t_R (condiciones b de HPLC): 3,24 min.

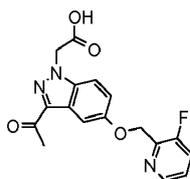
30 Ácido 2- (3-acetil-5- (benciloxi) -1H-indazol-1-il)acético



35 Una solución de 2-(3-acetil-5- (benciloxi) -1H-indazol-1-il) acetato de metilo (preparada como se describe en el Esquema A3, 1,50 g, 4,43 mmol) en MeOH (40 ml) y 10% de NaOH acuoso (5,32 ml, 13,30 mmol) se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se recogió en agua y el pH se ajustó a 2 por adición de HCl 6N. Posteriormente, la capa acuosa ácida se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. MS (UPLC/MS): 325,0 [M+H]⁺; t_R (condiciones g de UPLC): 0,90 min.

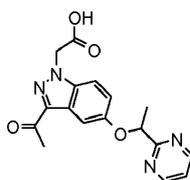
Ácido 2- (3-acetil-5-((3-fluoropiridin-2-il) metoxi) -1H-indazol-1-il)acético

40



5 El compuesto del título se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito en el Esquema A3 para la preparación del ácido 2-(3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-1-il)acético, usando (clorometil)-3-fluoropiridina en lugar de 2-(clorometil)pirimidina. MS (LC/MS): 358,0 [M+H]⁺, 379,9 [M+Na]⁺, t_R (condiciones b de HPLC): 4,19 min.

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



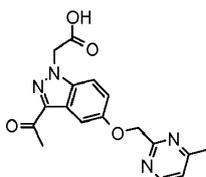
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el Esquema A3 para la preparación del ácido 2-(3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-1-il)acético, usando metanosulfonato de 1-(pirimidin-2-il)etilo en la etapa G en lugar de 2-(clorometil)pirimidina y la reacción se llevó a cabo en DMSO a temperatura ambiente. MS (LC/MS): 355,0 [M+H]⁺, 376,9 [M+Na]⁺, t_R (condiciones b de HPLC): 3,81 min.

metanosulfonato de 1-(pirimidin-2-il)etilo

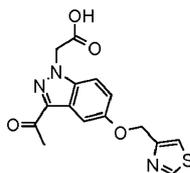
15 A una solución de 1-(pirimidin-2-il)etanol (200 mg, 1,611 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió MesCl (0,13 ml, 1,69 mmol) y TEA (0,67 ml, 4,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó sucesivamente con 0,5 N de solución acuosa de HCl y NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica se secó (separador de fases) y se evaporó al vacío. El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. MS (LC/MS): 202,9 [M+H]⁺, t_R (condiciones b de HPLC): 2,15 min.

Ácido 2-(3-acetil-5-((4-metilpirimidin-2-il) metoxi)-1H-indazol-1-il)acético

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el Esquema A3 para la preparación del ácido 2-(3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-1-il)acético, usando 2-(clorometil)-4-metilpirimidina en el paso G en lugar de 2-(clorometil)pirimidina. MS (LC/MS): 341,2 [M+H]⁺, 339,3 [M-H]⁻; t_R (condiciones b de HPLC): 3,32 min.



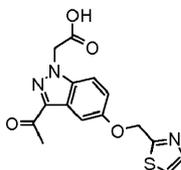
Ácido 2-(3-acetil-5-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indazol-1-il)acético



30 El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el Esquema A3 para la preparación del ácido 2-(3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-1-il)acético, usando 4-(clorometil) tiazol en el

paso G en lugar de 2- (clorometil) pirimidina y la reacción se llevó a cabo a 50 °C. MS (LC/MS): 330,1 [M-H] -, t_R (condiciones b de HPLC): 3,62 min.

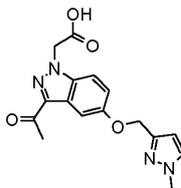
Ácido 2- (3-acetil-5- (tiazol-4-ylmetoxi) -1H-indazol-1-il)acético



5

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el Esquema A3 para la preparación del ácido 2-(3-acetil-5- (pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-1-il)acético, usando 2-(bromometil) tiazol en el paso G en lugar de 2- (clorometil) pirimidina, K_2CO_3 en lugar de Cs_2CO_3 y la reacción se llevó a cabo a 50 °C. MS (LC/MS): 331,9 [M+H]⁺, 330,1 [M-H] -, t_R (condiciones b de HPLC): 3,75 min.

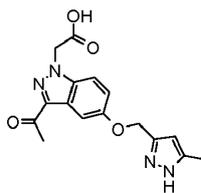
10 Ácido 2- (3-acetil-5 -((1-metil-1H-pirazol-3-il) metoxi) -1H-indazol-1-il)acético



15

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el Esquema A3 para la preparación del ácido 2-(3-acetil-5- (pirimidin-2-ilmetoxi) -1H-indazol-1-il)acético, usando 3-(clorometil) -1-metil-1H-pirazol en el paso G en lugar de 2- (clorometil) pirimidina. MS (LC/MS): 329,1 [M+H]⁺, 327,1 [M-H] -, t_R (condiciones f de HPLC): 2,56 min.

Ácido 2- (3-acetil-5-((5-metil-1H-pirazol-3-il) metoxi) -1H-indazol-1-il)acético

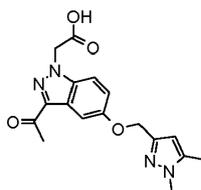


20

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el Esquema A3 para la preparación del ácido 2-(3-acetil-5- (pirimidin-2-ilmetoxi) -1H-indazol-1-il)acético, usando 3-(clorometil) -5-metil-1H-pirazol en el paso G en lugar de 2- (clorometil) pirimidina. MS (LC/MS): 329,1 [M+H]⁺, 327,1 [M-H] -, t_R (condiciones f de HPLC): 2,37 min.

Ácido 2-(3-acetil-5-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il) metoxi)-1H-indazol-1-il)acético

25



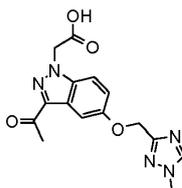
El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el Esquema A3 para la preparación del ácido 2-(3-acetil-5- (pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-1-il)acético, usando metanosulfonato de 1,5 -

dimetil-1H-pirazol-3-il)metilo en el paso G en lugar de 2- (clorometil) pirimidina. MS (LC/MS): 343,1 [M+H]⁺, t_R (condiciones f de HPLC): 2,67 min.

metanosulfonato de (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metilo

- 5 A una solución de (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il) metanol (250 mg, 1,98 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se añadió MesCl (0,16 ml, 2,08 mmol) y TEA (0,83 ml, 5,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, se concentró y el producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

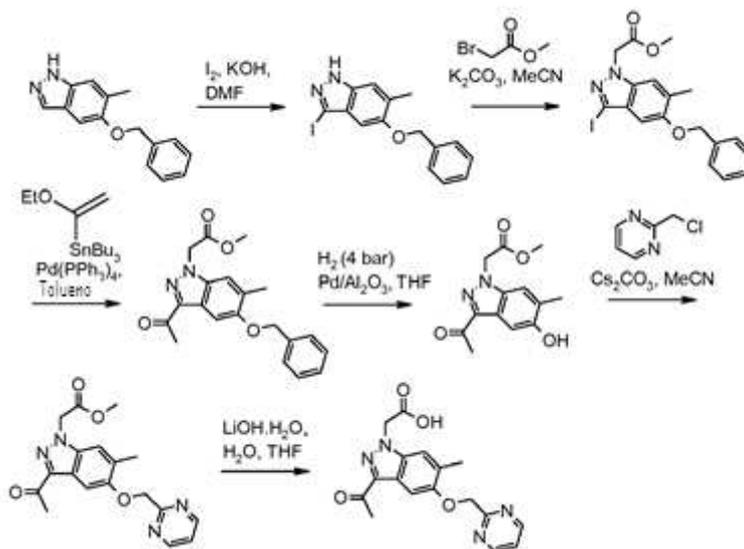
Ácido 2- (3-acetil-5-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il) metoxi) -1H-indazol-1-il)acético



- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el Esquema A3 para la preparación del ácido 2- (3-acetil-5- (pirimidin-2-ilmetoxi) -1H-indazol-1-il)acético, usando 3- (clorometil) -1-metil-1H-1,2,4-triazol en el paso G en lugar de 2-(clorometil)pirimidina. MS (LC/MS): 330,1 [M+H]⁺, 328,0 [M-H]⁻, t_R (condiciones b de HPLC): 3,10 min.

Esquema A4: Preparación del ácido 2- (3-acetil-6-metil-5- (pirimidin-2-ilmetoxi) -1H-indazol-1-il)acético

15



A. 5- (Benciloxi)-3-yodo-6-metil-1H-indazol

- 20 A una solución de 5- (benciloxi) -6-metil-1H-indazol [918440-10-5] (2,25 g, 9,44 mmol) en DMF (25 ml) se añadió hidróxido de potasio (1,32 g, 23,61 mmol) y yodo (3,59 g, 14,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h, los volátiles se evaporaron bajo vacío, el residuo se trató con 10% de Na₂S₂O₃ acuoso y diluido con agua. La suspensión resultante se extrajo con AcOEt (2x), los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se evaporaron bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (UPLC/MS): 364,9 [M+H]⁺; t_R (condiciones b): 5,44 min.

B. 2- (5- (benciloxi)-3-yodo-6-metil-1H-indazol-1-il) acetato de metilo

- 25 A una solución de 5- (benciloxi) -3-yodo-6-metil-1H-indazol (3,20 g, 8,79 mmol) en CH₃CN (50 ml) se añadió carbonato de potasio (3,04 g, 21,97 mmol) y 2- bromoacetato de metilo (0,89 ml, 9,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2,5 h, luego se enfrió a TA. El sólido se filtró y se lavó con CH₃CN. El filtrado y los lavados combinados

se evaporaron bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (LC/MS): 436,9 [M+H]⁺; t_R (condiciones b): 5,69 min.

C. 2- (3-acetil-5- (benciloxi) -6-metil-1H-indazol-1-il) acetato de metilo

5 A una solución de 2- (5- (benciloxi) -3-yodo-6-metil-1H-indazol-1-il) acetato de metilo (4 g, 9,17 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió tributil(1- etoxivinil)estaño (4,64 ml, 13,75 mmol) y Pd (PPh₃)₄ (1,06 g, 0,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante la noche. Los volátiles se evaporaron, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con 75 ml de NaHCO₃ sat. ac. (2x). La fase orgánica se secó (separador de fases), se concentró y el producto se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 75/25). MS (LC/MS): 352,9 [M+H]⁺, 375,0 [M+Na]⁺; t_R (condiciones b): 5,33 min.

10 D. 2-(3-acetil-5-hidroxi-6-metil-1H-indazol-1-il)acetato de metilo

A una solución de 2- (3-acetil-5- (benciloxi) -6-metil-1H-indazol-1-il) acetato de metilo (1 g, 2,84 mmol) en THF (25 ml) se añadió Pd/Al₂O₃ (5%) (0,453 g, 4,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂ (4 bar) a 40 °C durante 170 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celita y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título como un sólido beige. MS (LC/MS): 263,2 [M+H]⁺; t_R (condiciones b): 3,65 min.

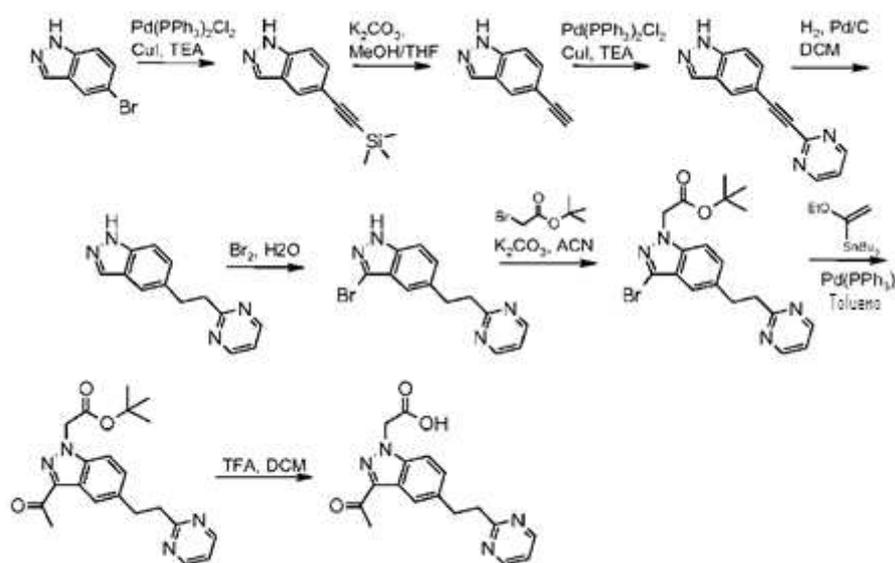
15 E. 2-(3-acetil-6-metil-5- (pirimidin-2-ilmetoxi) -1H-indazol-1-il)acetato de metilo

20 A una solución de 2- (3-acetil-5-hidroxi-6-metil-1H-indazol-1-il) acetato de metilo (170 mg, 0,648 mmol) en CH₃CN (5 ml) se añadió 2- (clorometil) pirimidina (118 mg, 0,71 mmol) y Cs₂CO₃ (528 mg, 1,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. El sólido se filtró y se lavó con CH₃CN. El filtrado y los lavados combinados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 75/25 y luego 50/50) para proporcionar el compuesto del título. MS (LC/MS): 355.0 [M+H]⁺; t_R (condiciones b): 3,95 min.

F. Ácido 2- (3-acetil-6-metil-5- (pirimidin-2-ilmetoxi) -1H-indazol-1-il)acético

25 A una solución de 2-(3-acetil-6-metil-5- (pirimidin-2-ilmetoxi) -1H-indazol-1-il) acetato de metilo (130 mg, 0,36 mmol) en THF (1 ml) y agua (1 ml) se añadió LiOH·H₂O (16 mg, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Los volátiles se evaporaron y el residuo se liofilizó para dar el compuesto del título como una sal de litio. MS (LC/MS): 340.9 [M+H]⁺, 339.1 [M-H]⁻; t_R (condiciones b): 3,46 min.

Esquema A5: Preparación del ácido [3-acetil-5- (2-pirimidin-2-il-etil) -indazol-1-il] -acético



A. 5-Trimetilsilaniletinil-1H-indazol

30 Una solución de 5-bromo-1H-indazol (3 g, 15.23 mmol), etiniltrimetilsilano (6.37 ml, 45.7 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (2.175 g, 3.05 mmol) y yoduro de cobre (I) (58 mg, 0.30 mmol) en TEA (340 ml, 243 mmol) se agitó durante 16 h a 93 °C. La

mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró y se concentró. El residuo se recogió en MeOH (50 ml), se filtró, se concentró y el producto se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 10/0 a 7/3). MS (UPLC/MS): 215,1 [M+H]⁺; t_R (condiciones c de HPLC): 2,31 min.

B. 5-Etínil-1H-indazol

- 5 A una solución de 5-trimetilsilaniletínil-1H-indazol (1,6 g, 7,46 mmol) en MeOH (300 ml) y THF (30 ml) se añadió carbonato de potasio (10,32 g, 74,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se filtró, se concentró y el producto se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 10/0 a 5/5). MS (UPLC/MS): 143,1 [M+H]⁺; t_R (condiciones c de HPLC): 1,66 min.

C. 5-pirimidin-2-iletínil-1H-indazol

- 10 Una solución de 2-bromopirimidina (400 mg, 2,52 mmol), 5-etínil-1H-indazol (533 mg, 3,77 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (359 mg, 0,50 mmol) y yoduro de cobre (I) (9,58 mg, 0,05 mmol) en TEA (56,1 ml, 402 mmol) se agitó durante 16 h a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró, se concentró y el producto se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 10/0 a 0/10). MS (UPLC/MS): 221,2 [M+H]⁺; t_R (condiciones g de UPLC): 0,61 min.

15 D. 5- (2-Pirimidin-2-il-etil)-1H-indazol

A una solución de 5-pirimidin-2-iletínil-1H-indazol (290 mg, 1,32 mmol) en CH₂Cl₂ (13 ml) se añadió Pd/C (10%). La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de H₂ durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celita y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (UPLC/MS): 225,1 [M+H]⁺; t_R (condiciones g de UPLC): 0,56 min.

20 E. 3-Bromo-5- (2-pirimidin-2-il-etil) -1H-indazol

- 25 A una solución de 5- (2-pirimidin-2-il-etil) -1H-indazol (200 mg, 0,89 mmol) en H₂O (5 ml) se añadió bromo (0,046 ml, 0,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA, se detuvo con 10% de NaOH acuoso, posteriormente el pH se ajustó a 7 con ácido acético. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (UPLC/MS): 303,1-305,1 [M+H]⁺; t_R (condiciones g de UPLC): 0,75 min.

F. tert-butil éster del ácido [3-Bromo-5- (2-pirimidin-2-il-etil) -indazol-1-il] -acético

- 30 A una solución de 3-bromo-5- (2-pirimidin-2-il-etil) -1H-indazol (190 mg, 0,62 mmol) en CH₃CN (5 ml) se añadieron carbonato de potasio (173 mg, 1,25 mmol) y 2-bromoacetato de tert-butilo (0,111 ml, 0,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA y luego se diluyó con agua. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 10/0 a 5/5). MS (UPLC/MS): 417.2-419.3 [M+H]⁺; t_R (condiciones c de HPLC): 1,99 min.

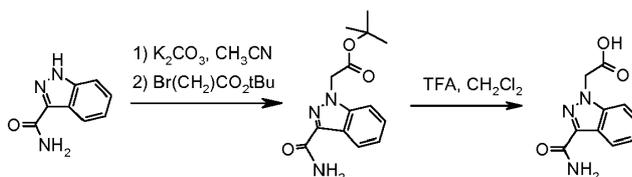
G. tert-butil éster del ácido [3-Acetil-5- (2-pirimidin-2-il-etil) -indazol-1-il] -acético

- 35 A una solución de tert-butil éster del ácido [3-bromo-5- (2-pirimidin-2-il-etil) -indazol-1-il] -acético (68 mg, 0,163 mmol) y tributil (1-etoivinil)estaño (0,066 ml, 0,196 mmol) en CH₃CN (5 ml) se añadió Pd (PPh₃)₄ (1,88 mg, 1,63 μmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 110 °C, se enfrió a TA, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel para proporcionar el compuesto del título (c-hexano/EtOAc 10/0 a 5/5). MS (UPLC/MS): 381,3 [M+H]⁺; t_R (condiciones c de HPLC): 1,83 min.

40 H. ácido [3-acetil-5-(2-pirimidin-2-il-etil)-indazol-1-il]-acético

A una solución de tert-butil éster del ácido [3-acetil-5- (2-pirimidin-2-il-etil) -indazol-1-il]-acético (30 mg, 0,079 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió TFA (0,061 ml, 0,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA y se concentró para dar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (UPLC/MS): 325,2 [M+H]⁺; t_R (condiciones c de HPLC): 1,24 min.

45 Esquema A6: Preparación del ácido (3-carbamoil-indazol-1-il)-acético



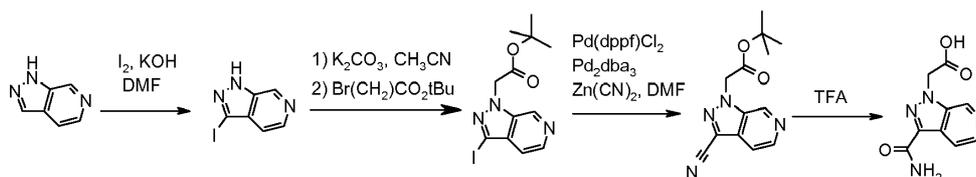
A. 2-(3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetato de tert-butilo

5 A una suspensión de 1H-indazol-3-carboxamida [90004-04-9] (2,00 g, 12,4 mmol) y carbonato de potasio (4,12 g, 29,8 mmol) en CH₃CN (60 ml) se añadió 2-bromoacetato de tert-butilo (2,20 ml, 14,9 mmol) gota a gota a TA y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró, el sólido se lavó con CH₃CN y el filtrado se concentró in vacuo. El aceite residual se usó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. MS (LC/MS): 276,0 [M+H]⁺; t_R (condiciones d de HPLC): 3,22 min.

B. ácido (3-Carbamoil-indazol-1-yl)-acético

10 A una solución de 2- (3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl) acetato de tert-butilo (3,42 g, 12,4 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió TFA (10 ml, 130 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío, el sólido residual se suspendió en MeOH y se concentró bajo vacío para dar el compuesto del título. MS (LC/MS): 220 [M+H]⁺; t_R (condiciones d de HPLC): 1,79 min.

Esquema A7: Protocolo general para la preparación del ácido 2-(3-carbamoyl-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-yl)acético



15 A una solución de 1H-pirazolo[3,4-c]piridina [271-47-6] (4,00 g, 33,6 mmol) en DMF (50 ml) se añadieron yodo (12,8 g, 50,4 mmol) e hidróxido de potasio (4,70 g, 84,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se diluyó con tiosulfato sódico al 10% y agua, luego se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (separador de fases) y se concentraron. MS (LC/MS): 246,0 [M+H]⁺; t_R (condiciones d de HPLC): 0,48 min.

B. 2-(3-yodo-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-yl)acetato de tert-butilo

25 A una suspensión de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (6,24 g, 22,9 mmol) y carbonato de potasio (7,29 g, 52,7 mmol) en CH₃CN (50 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente, 2-bromoacetato de tert-butilo (4,06 ml, 27,5 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h, se enfrió a TA y se filtró. El sólido se lavó con CH₃CN, el filtrado se concentró y el producto se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (EtOAc/c-hexano 1: 4, luego 1: 2, luego 1: 1). MS (LC/MS): 360,0 [M+H]⁺; t_R (condiciones d de HPLC): 2,93 min.

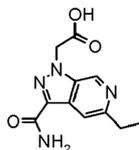
C. 2-(3-ciano-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-yl)acetato de tert-butilo

30 Una mezcla de 2- (3-yodo-1H-pirazolo[3,4-c] piridin-1-yl)acetato de tert-butilo (3,76 g, 10,5 mmol), Zn(CN)₂ (1,35 g, 11,5 mmol) , Pd(dppf)Cl₂ (855 mg, 1,05 mmol), Pd₂(dba)₃ (959 mg, 1,05 mmol) en agua (4 ml) y DMF (30 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h bajo argón. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc y se lavó subsiguientemente con agua, solución sat. ac. de NaHCO₃ (2x) y salmuera. La capa orgánica se secó (separador de fases), se concentró y el producto se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 1/1 y luego 0/1). MS (LC/MS): 259,0 [M+H]⁺; t_R (condiciones d de HPLC): 3,10 min. Elución adicional de la columna con CH₂Cl₂/MeOH 8:2 y posterior purificación por HPLC preparativa (Macherey-Nagel Nucleosil 100-10 C18, 5 µm, 40x250 mm, flujo: 40 ml/min, eluyente: 5-100% CH₃CN/H₂O/20 min, 100% de CH₃CN/2 min, CH₃CN y H₂O que contiene 0.1% de TFA) produjeron 2-(3-carbamoyl-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-yl)acetato de tert-butilo como un producto secundario. MS (LC/MS): 277,0 [M+H]⁺; t_R (condiciones d de HPLC): 2,39 min.

D. ácido 2-(3-Carbamoil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-yl)acético

Una solución de 2-(3-ciano-1H-pirazolo[3,4-c] piridin-1-il) acetato de tert-butilo (663 mg, 2,40 mmol) en TFA (6 ml) se sometió a irradiación de microondas a 140 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró, el sólido residual se suspendió en MeOH y los volátiles se eliminaron in vacuo para proporcionar el compuesto del título. MS: 221.0 [M+H]⁺; t_R (condiciones d de HPLC): 0,23 min.

5 ácido (3-Carbamoil-5-etil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético

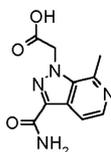


10 El compuesto del título se preparó a partir de 5-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina como se describe en el Esquema A7 para la preparación del ácido 2- (3-carbamoil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina -1-il)acético. MS (LC/MS): 249 [M+H]⁺, t_R (condiciones d de HPLC): 0,49 min.

5-Etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

15 Se añadió trietilaluminio (21,7 ml, 40,4 mmol, solución al 25% en peso en tolueno) a una solución vigorosamente agitada de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina [929617-35-6] (4,00 g, 20,2 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1,17 g, 1,01 mmol) en THF (100 ml) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 60 h, se enfrió hasta TA y se vertió en solución NH₄Cl saturado acuoso. La suspensión resultante se filtró, el sólido se lavó con agua y se desechó. El filtrado y los lavados combinados se extrajeron con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron (separador de fases), se concentraron y el producto se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (EtOAc/c-hexano 5/5 a 10/0). TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 1: 3) = 0,22; MS (LC/MS): 148 [M+H]⁺, t_R (condiciones d de HPLC): 0,71 min.

20 Ácido (3-Carbamoil-7-metil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético



25 se preparó a partir de 7-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina como se describe en el Esquema A7 para la preparación del ácido (3-carbamoil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acético. MS (LC/MS): 235 [M+H]⁺, t_R (condiciones d de HPLC): 0,6 min.

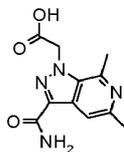
7-cloro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

30 Se trató una solución de 2-cloro-4-metilpiridin-3-amina [133627-45-9] (3,0 g, 21,0 mmol) en ácido acético (300 ml) con una solución de nitrito de sodio (1,45 g, 21,0 mmol) en agua (2.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h. Se añadió una solución adicional de nitrito de sodio (500 mg, 7,25 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h adicionales. El ácido acético se evaporó bajo presión reducida y la solución acuosa residual se sometió a partición entre EtOAc y NaHCO₃ saturado acuoso. El sólido insoluble se filtró (se secó bajo vacío, lote 1) y el filtrado orgánico se lavó con agua y salmuera, luego se secó (separador de fases) y se concentró (lote 2). Los dos lotes se combinaron para dar 7-cloro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina como un sólido. MS (LC/MS): 153 [M+H]⁺, t_R (condiciones d de HPLC): 0,9 min.

35 7-Metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

40 Se añadió trimetilaluminio (23,9 ml, 47,8 mmol, solución 2 M en tolueno) a una solución vigorosamente agitada de 7-cloro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (3,67 g, 23,9 mmol) y Pd (PPh₃)₄ (1,38 g, 1,19 mmol) en THF (109 ml) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 16 h, se enfrió a TA y se vertió en NH₄Cl saturado acuoso. La suspensión resultante se filtró, el sólido se lavó con agua y se descartó. El filtrado y los lavados combinados se extrajeron con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron (separador de fases) y se concentraron para dar 7-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina como un sólido. MS (LC/MS): 134 [M+H]⁺, t_R (condiciones d de HPLC): 0,25 min.

Ácido (3-Carbamoil-5,7-dimetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 5,7-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina como se describe en el Esquema A7 para la preparación del ácido (3-carbamoil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acético. MS (LC/MS): 249 [M+H]⁺, t_R (condiciones b de HPLC): 0,9 min.

5,7-Dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

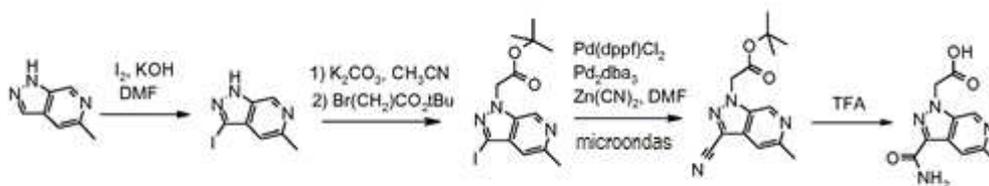
- 10 Se añadió trimetilaluminio (14,6 ml, 29,3 mmol, 2M de solución en tolueno) a una solución vigorosamente agitada de 7-bromo-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (3,65 g, 14,6 mmol) y Pd (PPh₃)₄ (845 mg, 0,73 mmol) en THF (65 ml) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 60 h, se enfrió a TA y se vertió en una solución saturada acuosa de NH₄Cl. La suspensión resultante se filtró, el sólido se lavó con agua y se descartó. El filtrado y los lavados combinados se extrajeron con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron (separador de fases) y se concentraron para dar 5,7-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina como un sólido. MS (LC/MS): 148 [M+H]⁺, t_R (condiciones d de HPLC): 0,50 min.

- 15 7-bromo-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

- 20 Una solución de 2-bromo-4,6-dimetilpiridin-3-amina [104829-98-3] (4,0 g, 19,9 mmol) en ácido acético (300 ml) fue tratada con una solución de nitrito de sodio (1,37 g, 19,9 mmol) en agua (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h. Se añadió una solución adicional de nitrito de sodio (500 mg, 7,25 mmol) en agua (1 ml) a la mezcla de reacción que se agitó a TA durante 16 h adicionales. El ácido acético se evaporó bajo presión reducida y la solución acuosa residual se sometió a partición entre EtOAc y solución sat. ac. de NaHCO₃. El sólido insoluble se filtró y se descartó, el filtrado orgánico se lavó con agua y salmuera, luego se secó (separador de fases) y se concentró para dar 7-bromo-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina como un sólido. MS (LC/MS): 212 [M+H]⁺, t_R (condiciones d de HPLC): 2,49 min.

Esquema A8: Protocolo general para la preparación del ácido (3-carbamoil-5-metil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético

25



t

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

A una solución de 5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina [76006-06-9] (1,00 g, 7,51 mmol) en DMF (15 ml) se añadieron yodo (2,86 g, 11,3 mmol) e hidróxido de potasio (1,05 g, 18,8 mmol).

- 30 La mezcla de reacción se agitó a TA durante 60 h. La mezcla se diluyó con tiosulfato de sodio al 10% y agua, la suspensión resultante se filtró. El sólido se lavó con agua y luego se secó al vacío. MS (LC/MS): 260,0 [M+H]⁺; t_R (condiciones d de HPLC): 0,28 min.

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

- 35 A una suspensión de 3-yodo-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (1,00 g, 3,86 mmol), y carbonato de potasio (1,28 g, 9,26 mmol) en CH₃CN (40 ml) se añadió 2-bromoacetato de tert-butilo (0,685 ml, 4,63 mmol) gota a gota a TA y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró, el sólido se lavó con CH₃CN y el filtrado se concentró. El aceite residual se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (LC/MS): 374,0 [M+H]⁺; t_R (condiciones d de HPLC): 2,96 min.

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

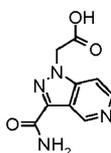
5 Una mezcla de 2-(3-yodo-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetato de tert-butilo (1,00 g, 2,55 mmol), $Zn(CN)_2$ (329 mg, 2,55 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (208 mg, 0,25 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (233 mg, 0,25 mmol) en agua (2,7 ml) y DMF (20 ml) se sometió a irradiación de microondas bajo argón a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró sobre Celita y el filtrado se diluyó con agua y EtOAc. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron (separador de fases), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (EtOAc/c-hexano 1: 2 y luego 1: 1) para proporcionar el compuesto del título. MS (LC/MS): 273.0 $[M+H]^+$; t_R (condiciones d de HPLC): 3,04 min.

D. ácido (3-Carbamoil-5-metil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético

10 Una solución de 2-(3-ciano-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il) acetato de tert-butilo (250 mg, 0,92 mmol) en TFA (4 ml) se sometió a irradiación de microondas a 140 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró, el sólido residual se suspendió en MeOH y se concentró de nuevo a vacío. MS: 235.0 $[M+H]^+$; t_R (condiciones d de HPLC): 0,24 min.

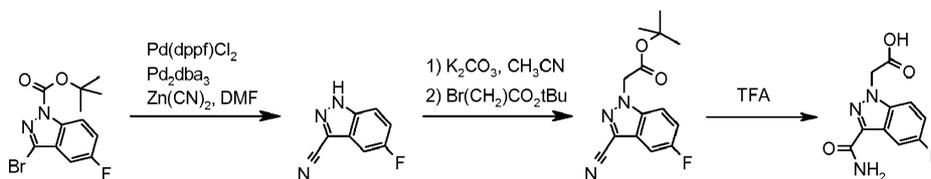
ácido (3-Carbamoil-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-acético

15



se preparó a partir de 1H-pirazolo [4,3-c]piridina [271-52-3] como se describe en el Esquema A8 para la preparación del ácido (3-carbamoil-5-metil-pirazolo [3,4-c] piridin-1 -il)-acético. MS (LC / MS): 221 $[M + H]^+$, t_R (condiciones d de HPLC): 0,19 min.

20 Esquema A9: Protocolo general para la preparación del ácido (3-carbamoil-5-fluoro-indazol-1-il)-acético



A. 5-Fluoro-1H-indazol-3-carbonitrilo

25 El compuesto del título se preparó a partir de tert-butil éster del ácido 3-bromo-5-fluoro-indazol-1-carboxílico [885271-57-8] de una manera similar a la descrita en el paso C del Esquema A8 para la preparación de 2-(3-ciano-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetato de tert-butilo. MS: 162 $[M+H]^+$.

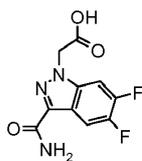
B. tert-butil éster del ácido (3-Ciano-5-fluoro-indazol-1-il)-acético

30 El compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-1H-indazol-3-carbonitrilo de una manera similar a la descrita en el paso A del Esquema A2 para la preparación de tert-butil éster del ácido (3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético. MS: 298 $[M+Na]^+$.

C. ácido (3-Carbamoil-5-fluoro-indazol-1-il)-acético

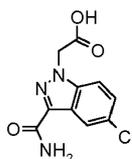
El compuesto del título se preparó a partir de tert-butil éster del ácido (3-ciano-5-fluoro-indazol-1-il)-acético de una manera similar a la descrita en el paso D del Esquema A8 para la preparación del ácido (3-carbamoil-5 -metil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il) -acético. MS: 238 $[M+H]^+$, t_R (condiciones d de HPLC): 2,35 min.

35 ácido (3-Carbamoil-5,6-difluoro-indazol-1-il)-acético



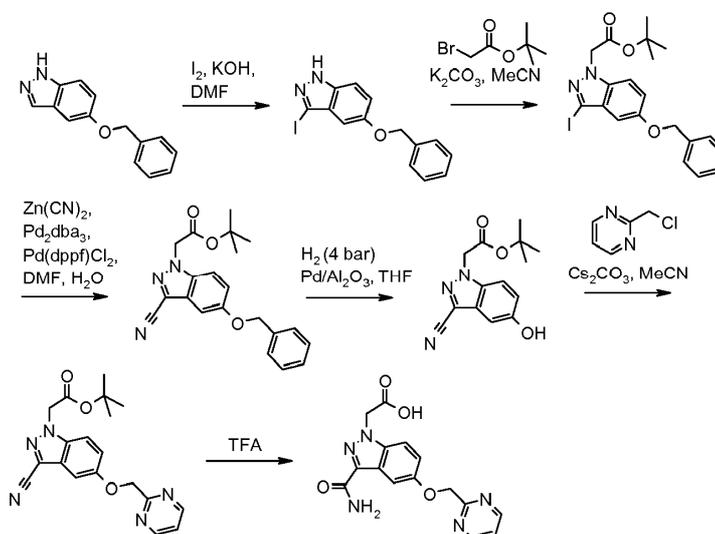
El compuesto del título se preparó a partir de 5,6-difluoro-1H-indazol-3-carbonitrilo [885278-36-4] de una manera similar a la descrita en los pasos B y C del Esquema A9 para la preparación del ácido (3-carbamoyl-5-fluoro-indazol-1-il)-acético. MS (LC/MS): 256 [M+H]⁺, t_R (condiciones d de HPLC): 2,53 min.

5 ácido (3-Carbamoil-5-cloro-indazol-1-il)-acético



10 El compuesto del título se preparó a partir de 5-cloro-1H-indazol-3-carbonitrilo [29646-35-3] de una manera similar a la descrita en los pasos B y C del Esquema A9 para la preparación del ácido (3-carbamoyl-5-fluoro-indazol-1-il)-acético. MS (LC/MS): 254 [M+H]⁺, t_R (condiciones d de HPLC): 2,63 min.

Esquema A10: Protocolo general para la preparación del ácido 2-(3-carbamoyl-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-1-il)acético



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

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(benciloxi)-1H-indazol [78299-75-9] de una manera similar a la descrita en los pasos A a C del Esquema A7 para la preparación de 2-(3-ciano-1H-pirazolo[3,4-c] piridin-1-il)acetato de tert-butilo. MS (LC/MS): 307,9 [M-tBu]⁺, 749,0 [2M+Na]⁺, t_R (condiciones b de HPLC): 5,75 min.

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

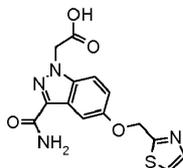
20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-(benciloxi)-3-ciano-1H-indazol-1-il) acetato de tert-butilo de una manera similar a la descrita en los pasos D-E del Esquema A4 para la preparación de 2-(3-acetil-6-metil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-1-il)acetato de metilo. MS (LC/MS): 366,0 [M+H]⁺, t_R (condiciones b de HPLC): 4,63 min.

C. ácido 2-(3-Carbamoil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-1-il)acético

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(3-ciano-5- (pirimidin-2-ilmetoxi) -1H-indazol-1-il) acetato de tert-butilo de una manera similar a la descrita en el paso D del Esquema A7 para la preparación del ácido 2- (3-carbamoil-1H-pirazolo[3,4-c] piridin-1-il)acético. MS (LC/MS): 328,2 [M+H]⁺, 326,3 [M-H]⁻, t_R (condiciones b de HPLC): 2,77 min.

ácido 2-(3-Carbamoil-5-(tiazol-2-ilmetoxi)-1H-indazol-1-il)acético

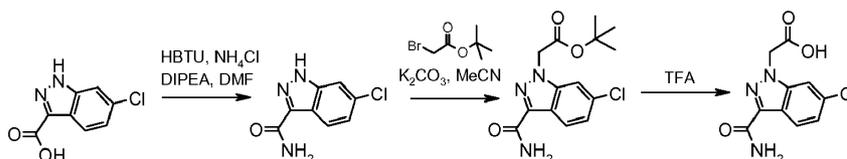
5



se preparó siguiendo el mismo procedimiento que en el Esquema A10 para la preparación del ácido 2- (3-carbamoil-5- (pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-1-il)acético pero usando en el paso B 2- (bromometilo)tiazol en lugar de 2- (clorometil)pirimidina y K₂CO₃ en lugar de Cs₂CO₃. MS (LC/MS): 333,0 [M+H]⁺, 331,0 [M-H]⁻, t_R (condiciones b de HPLC): 3,26 min.

10

Esquema A11: Protocolo general para la preparación del ácido (3-Carbamoil-6-cloro-indazol-1-il)-acético



A. amida del ácido 6-Cloro-1H-indazol-3-carboxílico

15 Una solución del ácido 6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (500 mg, 2.54 mmol), NH₄Cl (408 mg, 7.63 mmol), HBTU (1447 mg, 3.82 mmol) y DIPEA (1.333 ml, 7.63 mmol) en DMF (10 ml) se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1N. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el producto se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (CH₂Cl₂/MeOH 10/0 a 8/2). MS (UPLC/MS): 196,2 [M+H]⁺; t_R (condiciones c de HPLC): 1,47 min.

20 B. tert-butil éster del ácido (3-Carbamoil-6-cloro-indazol-1-il)-acético

Una solución de amida del ácido 6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (400 mg, 2.045 mmol), carbonato de potasio (565 mg, 4.09 mmol) y 2-bromoacetato de tert-butilo (0.362 ml, 2.454 mmol) en CH₃CN (10 ml) se agitó durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (50 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron y el producto se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 10/0 a 5/5). MS (UPLC/MS): 327,2 [M+NH₄]⁺; t_R (condiciones c de HPLC): 2,03 min.

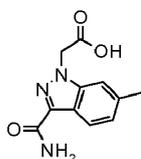
25

C. ácido (3-Carbamoil-6-cloro-indazol-1-il)-acético

Se agitó una solución de tert-butil éster del ácido (3-carbamoil-6-cloro-indazol-1-il)-acético (280 mg, 0,904 mmol) y TFA (0,696 ml, 9,04 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se concentró y el producto se purificó por HPLC preparativa (Waters Sunfire C18-OB, 5 μm, 30x100 mm, flujo: 40 ml/min, eluyente: CH₃CN al 5% al 100% en H₂O en 20 min, CH₃CN y H₂O que contenían 0.1% TFA). MS (UPLC/MS): 254,2 [M+H]⁺, t_R (condiciones c de HPLC): 1,43 min.

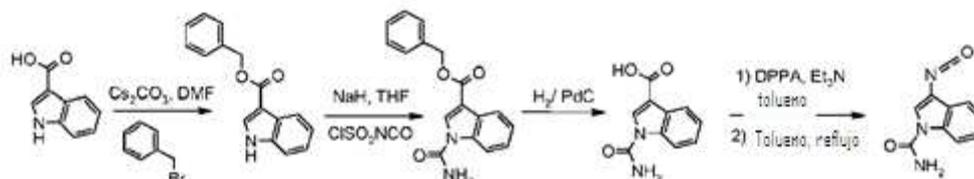
30

ácido (3-Carbamoil-6-metil-indazol-1-il)-acético



El compuesto del título se preparó a partir del ácido 6-metil-1H-indazol-3-carboxílico como se describe en el Esquema A11 para la preparación del ácido (3-carbamoil-6-cloro-indazol-1-il) -acético. MS (UPLC/MS): 234,3 [M+H]⁺; t_R (condiciones c de HPLC): 1,33 min.

Esquema A12: Preparación del ácido 3-Isocianato-indol-1-carboxílico



5

A. bencil éster del ácido 1H-indol-3-carboxílico

A una solución del ácido 1H-indol-3-carboxílico (5 g, 31 mmol) en DMF (70 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se añadió carbonato de cesio (11 g, 31 mmol) y bromuro de bencilo (4,05 ml) , 34,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 h y se vertió en agua. Se añadió EtOAc y las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se recogió en Et₂O y el precipitado resultante se separó por filtración para dar el compuesto del título. TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 1: 1) = 0,55; MS (LC/MS): 252,1 [M+H]⁺, 274,0 [M+Na]⁺; t_R (condiciones de HPLC j) 3,77 min.

15 A una solución de bencil éster del ácido 1H-indol-3-carboxílico (3,5 g, 13,9 mmol) en THF (70 ml) a 5 °C, se añadió NaH (60% en aceite mineral, 557 mg, 13,9 mmol). La mezcla se agitó a 5 °C durante 30 minutos antes de la adición gota a gota de isocianato de clorosulfonilo (2,42 ml, 27,9 mmol) manteniendo la temperatura entre 5 °C y 10 °C. La solución amarilla pálida se agitó adicionalmente a TA durante 3,5 h. Se añadió ácido acético (22,5 ml) (exotérmico) y la solución resultante se agitó a TA durante 1,5 h antes de la adición de hielo y agua (100 ml). La suspensión espesa
20 blanca se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y el precipitado se separó por filtración, se recogió en MeOH y se retiró por filtración para proporcionar el compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 8,64 (s, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,90 (m, 2 H), 7,50 (d, 2 H) , 7,42 (t, 2 H), 7,36-7,30 (m, 3 H), 5,38 (s, 2 H).

C. ácido 1-carbamoil-1H-indol-3-carboxílico

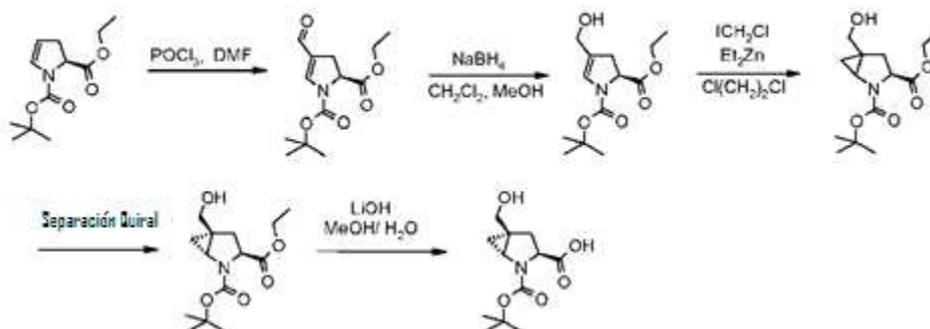
25 Se disolvió bencil éster del ácido 1-carbamoil-1H-indol-3-carboxílico (1,33 g, 4,52 mmol) en una mezcla de DMF/THF 1: 1 (28 ml), se añadió Pd/C (10%, 250 mg) y la solución se desgasificó 3 veces reemplazando aire por nitrógeno y luego nitrógeno por hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente bajo atmósfera de hidrógeno durante la noche y el catalizador se eliminó a través de una almohadilla de Celita y se lavó con THF. Los solventes se concentraron para dar un sólido amarillo que se recogió en Et₂O y se filtró para proporcionar el compuesto del título.
30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 12.6 (m, 1 H), 8.54 (bs, 1 H), 8.28 (d, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 7.85 (m, 2H), 7.34-7,27 (m, 2H).

D. amida del ácido 3-Isocianato-indol-1-carboxílico

35 A una suspensión del ácido 1-carbamoil-1H-indol-3-carboxílico (1,31 g, 6,42 mmol) en tolueno (30 ml, también se puede usar CH₂Cl₂ en lugar de tolueno) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió TEA (893 µl, 6,42 mmol). Después de 15 minutos, se añadió DPPA (1,54 ml, 6,42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a TA durante la noche. El solvente se concentró, el residuo se recogió en CH₂Cl₂ y el precipitado se filtró para dar el intermedio azida de acilo (565 mg). Se añadió tolueno (20 ml) y la suspensión se sometió a reflujo durante 1,5 h bajo una atmósfera de nitrógeno hasta la desecación de la azida de acilo observada por TLC. El tolueno se concentró in vacuo y el título de isocianato se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN(400 MHz, CDCl₃) 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).

40 Parte B: Síntesis de diversos heterociclos de 5 miembros:

Esquema B1: Preparación de 2-tert-butil éster del ácido (1R,3S,5S)-5-Hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico



A. 1-tert-butil éster 2-etil éster del ácido (S)-4-Formil-2,3-dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico

Se añadió POCl₃ (7,59 ml, 83 mmol) en 25 minutos a 0 °C bajo atmósfera de N₂ a DMF (6,39 ml, 83 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 20 minutos. Se añadió CH₂Cl₂ seco (150 ml) a 0 °C, seguido de una solución de 1-tert-butil éster 2-etil éster del ácido (S)-2,3-dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico (10 g, 41,4 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente hasta su finalización. La mezcla se vertió lentamente en una solución acuosa enfriada con hielo de NaOH 10 N (150 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (x2), con agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 10: 0 a 9: 1) para dar el material del título como un aceite amarillo. R_f, TLC (c-hexano/EtOAc 4: 1) = 0,2; MS (UPLC/MS): 270 [M+H]⁺, 170 [M-Boc]⁺; t_R (condiciones c de HPLC): 1.93 min.

B. 1-tert-butil éster 2-etil éster del ácido (S)-4-Hidroximetil-2,3-dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico

Se enfrió una solución de 1-tert-butil éster 2-etil éster del ácido (S)-4-formil-2,3-dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico (3,32 g, 12,3 mmol) en CH₂Cl₂ (51,4 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió NaBH₄ sólido (1 g, 24,7 mmol) en porciones, manteniendo la temperatura a -78 °C. Se añadió MeOH (25,7 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó alcanzar 0 °C y se agitó durante 1,5 h a 0 °C. La mezcla de reacción se detuvo con solución saturada acuosa de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂ (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 10: 0 a 0:10) para dar el material del título como un aceite amarillo. R_f, TLC (c-hexano/EtOAc 1: 1) = 0,30; MS (UPLC/MS): 272,2 [M+H]⁺, 316 [M + HCOO]⁻; t_R (condiciones c de HPLC): 1,74 min.

C. 2-tert-butil éster 3-etil éster del ácido (1R,3S,5S) y (1S,3S,5R)-5-Hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico

A una solución de 1-tert-butil éster 2-etil éster del ácido (S)-4-hidroximetil-2,3-dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico (1,12 g, 4,13 mmol) en CH₂Cl₂ (115 ml) bajo argón a -20 °C se añadieron lentamente dietilzinc (1M en hexanos, 8,26 ml, 8,26 mmol) y diyodometano (0,73 ml, 9,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a -10 °C durante 2 h. Se añadieron nuevamente dietilzinc (1 M en hexanos, 8,26 ml, 8,26 mmol) y diyodometano (0,73 ml, 9,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a -10 °C durante 2 h para completar la reacción. Se añadió NH₄Cl saturado acuoso lentamente (exotérmico) a -20 °C seguido de CH₂Cl₂. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (x2). A las capas orgánicas combinadas se añadieron pocos cristales de Na₂S y agua (relación CH₂Cl₂/H₂O 20: 1) y la mezcla bifásica se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua, las capas se separaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 1:1) para dar una mezcla de diastereoisómeros (4:6 (1R, 3S, 5S)/(1S, 3S, 5R)). La estereoquímica absoluta de los diastereoisómeros se determinó por RMN. R_f, TLC (c-hexano/EtOAc 1: 1) = 0,25; MS (UPLC/MS): 186,1 [M-Boc]⁺, 230,2 [M-tBu]⁺, 286,3 [M+H]⁺; t_R (condiciones c de HPLC): 1,75 min.

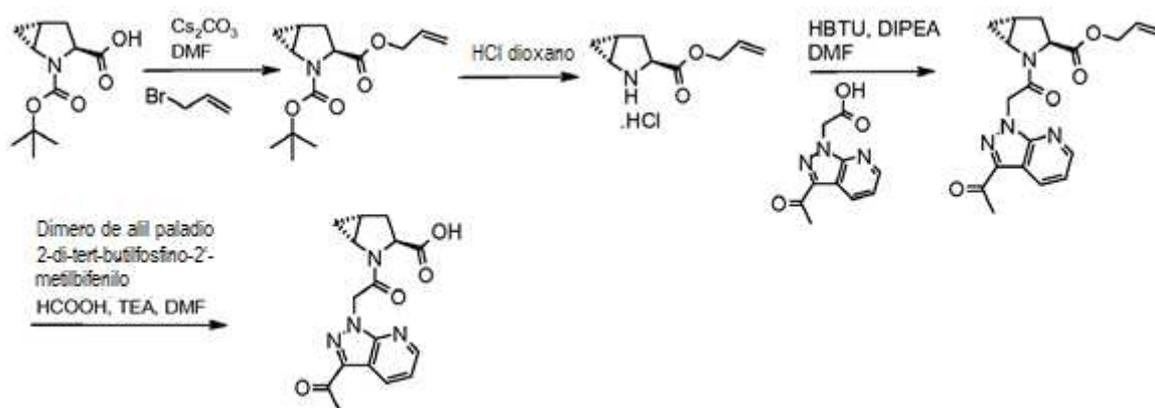
D. 2-tert-butil éster 3-etil éster del ácido (1R,3S,5S)-5-Hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico

La mezcla de 2-tert-butil éster 3-etil éster del ácido (1R,3S,5S) y (1S,3S,5R)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (360 g) se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparativa (columna: 8 columnas SMB Chiralpak AD, 20 μm, 250 x 30 mm; eluyente: heptano/EtOH 80/20) para dar (1R, 3S,5S)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico: t_R (Chiralpak AD-prep, 20 μm, 250 x 4.6 mm, n-heptano/EtOH 80/20, tasa de flujo de 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 6,94 min y 2-tert-butil éster 3-etil éster (1S,3S,5R)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico: t_R (Chiralpak AD-prep, 20 μm, 250 x 4.6 mm, n-heptano/EtOH 80/20, tasa de flujo de 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 4,20 min.

E. 2-tert-butil éster del ácido (1R,3S,5S)-5-Hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico

- 5 A 2-tert-butil éster 3-etil éster del ácido (1R,3S,5S)-5-hidroxi-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (100 mg, 0,31 mmol) en THF (1,5 ml) y H₂O (0,15 ml) a 0 °C se añadió NaOH (1 M en agua, 0,63 ml, 0,63 mmol). La solución se agitó durante 1 h a TA y se vertió en KHSO₄ al 10% (hasta pH 1), se añadió EtOAc y las capas se separaron (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título. MS: 258,3 [M+H]⁺, ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 12.5 (m, 1 H), 4.71 (m, 1 H), 3.92 (m, 1 H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.41 y 1.33 (2 s, 9H), 0.79 (m, 1H), 0.67 (m, 1 H).

Esquema B2: Preparación del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]-hexano-3-carboxílico



- 10 A. 3-alil éster 2-tert-butil éster del ácido (1R,3S,5R)-2-Azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico

Una solución de 2-tert-butil éster del ácido (1R,3S,5R) -2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (1,5 g, 3,6 mmol), Cs₂CO₃ (2,26 g, 6,9 mmol) y bromuro de alilo (0,6 ml, 3,9 mmol) en DMF (20 ml) se agitó durante 40 h a TA. DMF se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con 1 N ac. HCl, se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró. El producto se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc de 10: 0 a 4: 6). MS (LC/MS): 167,9 [M-Boc]⁺, 290,0 [M+Na]⁺.

- 15

B. clorhidrato de alil éster del ácido (1R,3S,5R)-2-Azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

Una solución de 3-alil éster 2-tert-butil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (1,69 g, 6,32 mmol) en HCl 4N en dioxano (15,8 ml, 63,2 mmol) se agitó durante 6 h a TA y posteriormente se liofilizó para proporcionar el compuesto del título. EM: 168,0 [M+H]⁺.

- 20 C. alil éster del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

A una solución de hidrocloreto de 3-alil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (1,03 g, 6,43 mmol), ácido (3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acético (preparado como se describe en la Parte A, 1,3 g, 5,93 mmol) y HBTU (2,70 g, 7,12 mmol) en DMF (19,7 ml) se añadió DIPEA (3,11 ml, 17,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA y se evaporó DMF. El residuo se vertió en solución saturada acuosa de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc de 10: 0 a 0:10). R_f, TLC (EtOAc) = 0,6; MS (LC/MS): 369,0 [M+H]⁺, 391,0 [M+Na]⁺; t_R (condiciones d de HPLC): 2,78 min.

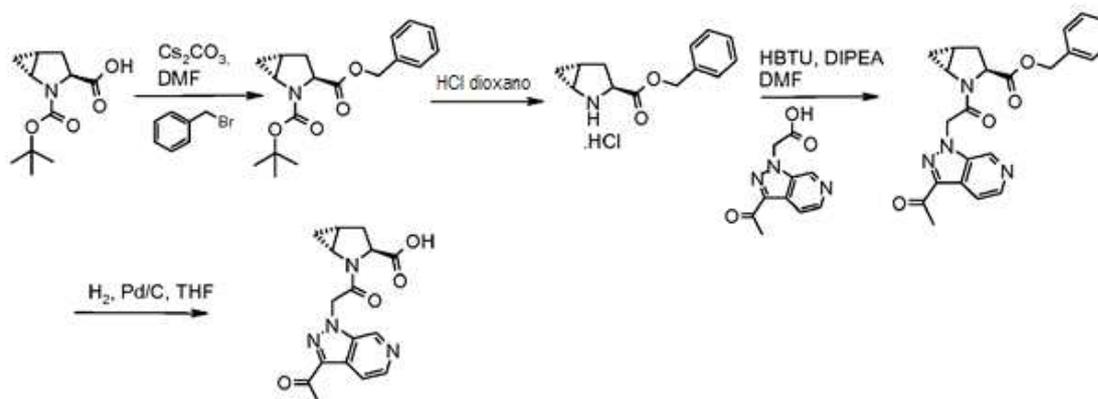
- 25

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

- 30 El dímero de cloruro de alil paladio (0,084 g, 0,231 mmol) y 2-di-tert-butilfosfina-2'-metilbifenilo (0,288 g, 0,923 mmol) se disolvieron en DMF (7,69 ml) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta 10 °C, se añadió ácido fórmico (0,51 ml, 13,38 mmol) seguido de TEA (1,86 ml, 13,38 mmol) y una solución de alil éster del ácido (1R, 3S, 5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b] piridin-1-il)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (1 g, 2,3 mmol) en DMF (15,38 ml) . La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 1 h. DMF se evaporó. El residuo se vertió en solución saturada acuosa de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH y se filtró sobre un cartucho de PL-tiol. El filtrado se concentró y el producto se purificó por HPLC preparativa (Waters Sunfire C18-OB, 5 μm, 30x100 mm, flujo: 40 ml/min, eluyente: 5% a 80% de CH₃CN en H₂O en 20 min, CH₃CN y H₂O que contenían 0,1 % TFA). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para proporcionar el
- 35

compuesto del título. MS (LC/MS): 328,9 [M+H]⁺, 351,0 [M+Na]⁺; t_R (condiciones e de HPLC): 1,84 min. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,66 (dd, 1 H), 8,58 (m, 1 H), 7,35-7,50 (m, 1 H), 8,54-8,61 (m, 1 H), 5,88 (d, 1 H), 5,55 (d, 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).

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



A. 3-bencil éster 2-tert-butil éster del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico

10 A una solución de 2-tert-butil éster del ácido (1R,3S, 5R) -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (2 g, 8,8 mmol) a 0 °C se añadió una solución de Cs₂CO₃ (2,87 g, 8,8 mmol) en agua (12,3 ml). Después de 30 minutos de agitación, la mezcla resultante se concentró y el residuo se suspendió en DMF (41 ml). La suspensión se enfrió hasta 0 °C y se añadió bromuro de bencilo (1,045 ml, 8,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. El DMF se evaporó, el residuo se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases), se concentraron y se purificaron por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc de 10: 0 a 8: 2) para proporcionar el compuesto del título. TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 8: 2) = 0,45; MS (UPLC/MS): 318 [M+H]⁺, t_R (condiciones d de HPLC): 3,89 min.

B. bencil éster clorhidrato del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

20 A una solución de 3-bencil éster 2-tert-butil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (2,69 g, 8,48 mmol) en dioxano se añadió HCl 4 N en dioxano (10,6 ml, 42,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y posteriormente se liofilizó para proporcionar el compuesto del título. MS (LC/MS): 218 [M+H]⁺.

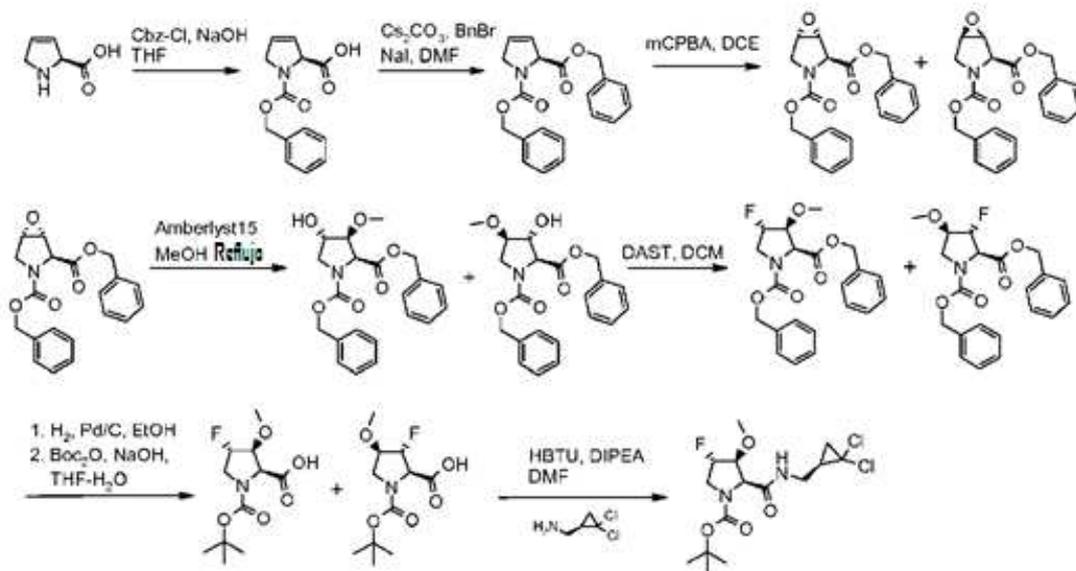
C. bencil éster del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

25 Una solución de hidrocloreto de bencil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (2,98 g, 9,06 mmol), ácido (3-acetil-pirazolo[3,4-c] piridin-1-il) -acético (preparado como se describe en la Parte A, 3,2 g, 9,06 mmol), HBTU (5,15 g, 13,59 mmol) y DIPEA (4,75 ml, 27,2 mmol) en DMF (30,2 ml) se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La DMF se evaporó, el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con HCl acuoso 1 N y con solución acuosa al 5% de NaHCO₃. La capa orgánica se secó (separador de fases) y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc de 10: 0 a 0:10). TLC, R_f (EtOAc) = 0,33; MS (UPLC/MS): 419 [M+H]⁺, t_R (condiciones d de HPLC): 2,97 min.

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

35 A una solución de bencil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -2- [2- (3-acetil-pirazolo[3,4-c] piridin-1-il) -acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (2,26 g, 5,4 mmol) en THF (20 ml), se añadió Pd/C al 10% (60 mg). La reacción se colocó bajo atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 72 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celita y se lavó con MeOH. Los filtrados se concentraron para dar el compuesto del título. MS (UPLC/MS): 329 [M+H]⁺, t_R (condiciones d de HPLC): 2,29 min.

Esquema B4: Protocolo general para la preparación de tert-butil éster del ácido (2S,3S,4S)-2-[(R)-2,2-Diclorociclopropilmetil]-carbamoil]-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico



A. 1-bencil éster del ácido (S)-2,5-Dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico

5 A una solución fría del ácido (S) -2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxílico (15 g, 133 mmol) y NaOH (10,6 g, 265 mmol) en THF (150 ml) se añadió cloroformato de bencilo. (32 ml, 166 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Los volátiles se evaporaron. El residuo se vertió en H₂O y la capa se extrajo con Et₂O (2 x 200 ml). La capa acuosa seificó con HCl 6 N y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las últimas capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa. MS (UPLC/MS): 248 [M+H]⁺, t_R (condiciones c de HPLC): 1,66 min.

B. dibencil éster del ácido (S)-2,5-Dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico

10 A una solución de 1-bencil éster del ácido (S) -2,5-dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico (29,6 g, 120 mmol) en DMF (250 ml) se añadieron NaI (2,15 g, 14,37 mmol), Cs₂CO₃ (42,9 g, 132 mmol) y bromuro de bencilo (17,09 ml, 144 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 72 h. La reacción se detuvo mediante la adición de H₂O (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 10: 0 a 8: 2). MS (UPLC/MS): 338 [M+H]⁺, t_R (condiciones c de HPLC): 2,31 min.

C. dibencil éster del ácido (1R,2S,5S)-6-Oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita por J. Kenneth Robinson et al., Tetrahedron, 1998, 54, 981-996: A una solución de bencil éster del ácido (S)-2,5-dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico (7,5 g, 22,23 mmol) en DCE (80 ml) se añadieron mCPBA (7,67 g, 44,5 mmol) y 4,4'-Tiobis (6-tert-butil-m-cresol) (0,797 g, 2,22 mmol). La mezcla de reacción luego se calentó hasta 90 °C durante la noche. Entonces se concentró. El residuo crudo se diluyó en CH₂Cl₂ (200 ml) y se lavó con una solución acuosa. solución de Na₂S₂O₅ al 5% y con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 10: 0 a 8: 2) para dar el compuesto del título. MS (UPLC/MS): 354 [M+H]⁺, t_R (condiciones c de HPLC): 2,24 min. El dibencil éster del ácido (1S, 2S, 5R) -6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico también se aisló. MS (UPLC/MS): 354 [M+H]⁺, t_R (condiciones c de HPLC): 2,15 min.

D. dibencil éster del ácido (2S,3S,4S)-4-Hidroxi-3-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico y dibencil éster del ácido (2S,3R,4R)-3-hidroxi-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

30 A una solución de dibencil éster del ácido (1R,2S,5S)-6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (30 g, 85 mmol) en MeOH (150 ml) se añadió Amberlyst 15 (30 g). La mezcla de reacción se calentó durante la noche a 65 °C, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró. El residuo de Amberlyst 15 se lavó con MeOH. Los filtrados combinados se concentraron y se purificaron por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 10: 0 a 5: 5) para dar una mezcla de los 2 regioisómeros como un aceite amarillo. MS (UPLC/MS): 386 [M+H]⁺, 430 [M+HCOO]⁻; t_R (condiciones c de HPLC): 2,072 min.

E. dibencil éster del ácido (2S,3S,4S)-4-Fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico y dibencil éster del ácido (2R,3R,4R)-3-fluoro-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

5 Una solución de dibencil éster del ácido (2S, 3S, 4S)-4-hidroxi-3-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico y dibencil éster del ácido (2S,3R,4R)-3-hidroxi-4-metoxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (17,8 g, 46,2 mmol) en CH₂Cl₂ (250 ml) se enfrió a -78 °C bajo argón, luego se añadió DAST (12,2 ml, 92 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó alcanzar TA y se agitó adicionalmente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se detuvo cuidadosamente con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂, las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 10: 0 a 0:10) para dar una mezcla de los 2 regiosómeros como un sólido amarillo. MS (UPLC/MS): 388,3 [M+H]⁺, 405,3 [M + NH₄]⁺; t_R (condiciones c de HPLC): 2,34 min.

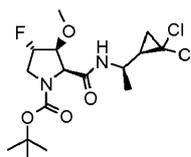
F. 1-tert-butil éster del ácido (2S,3S,4S)-4-Fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico y 1-tert-butil éster del ácido (2R,3R,4R)-3-fluoro-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

15 A una solución de dibencil éster del ácido (2S,3S,4S)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico y dibencil éster del ácido (2R, 3R, 4R) -3-fluoro-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (430 mg, 1,11 mmol) en MeOH (25 ml) Pd/C al 10% (100 mg). La reacción se colocó bajo atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 2 h, luego se filtró sobre fibra de vidrio, se enjuagó con MeOH (25 ml) y agua (25 ml). Después de la concentración, el residuo se liofilizó durante la noche. El polvo obtenido se disolvió en THF/agua 1/1 (20 ml) luego se añadieron NaOH 1 N acuoso (0,755 ml) y anhídrido Boc (412 mg, 2,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Después de la concentración, el residuo crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 10: 0 a 6: 4) para dar una mezcla de los compuestos del título. MS (UPLC/MS): 264 [M+H]⁺; t_R (condiciones c de HPLC): 0,65 min.

G. tert-butil éster del ácido (2S,3S,4S)-2-[(R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil]-carbamoil]-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico

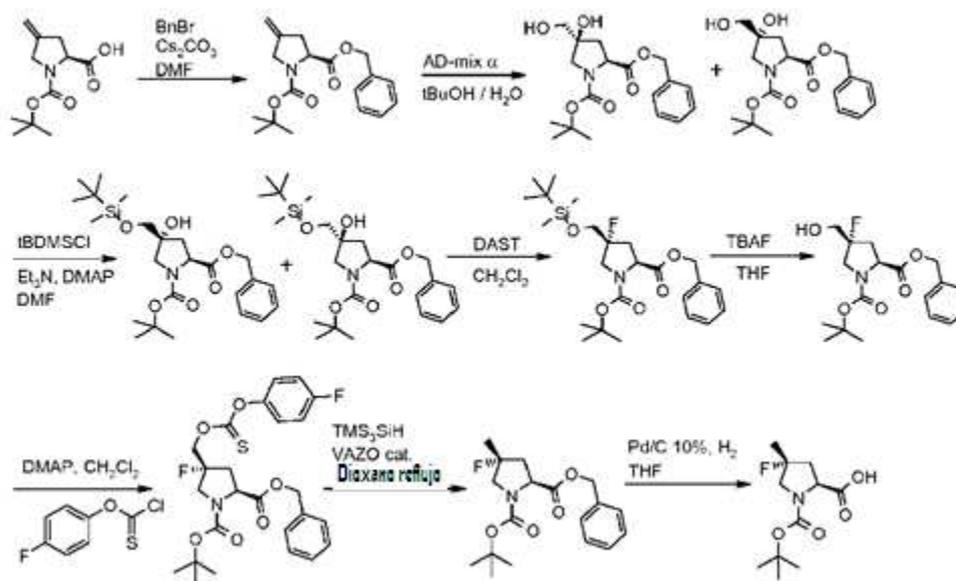
25 A una solución de 1-tert-butil éster del ácido (2S, 3S, 4S) -4-fluoro-3-metoxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico y 1-tert-butil éster del ácido (2R, 3R, 4R)-3-fluoro-4-metoxi -pirrolidin-1,2-dicarboxílico (150 mg, 0.570 mmol), ((R) -2,2-dicloro-ciclopropil)-metilamina (preparado como se describe en la parte C, 88 mg, 0.627 mmol) y HBTU (160 mg, 0.684 mmol) en DMF (15 ml) se añadió DIPEA (0,299 ml, 1,709 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, se concentró y se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc de 10: 0 a 5: 5). 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,27 (m, 1 H), 5,18-4,90 (m, 1 H), 4,47 (m, 1 H), 4,19 (m, 1 H), 4,09-3,57 (m, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,23-3,01 (m, 1H), 2,01-1,59 (m, 2H), 1,54-1,41 (m, 9H), 1,32-1,24 (m, 1 H).

30 tert-butil éster del ácido (2S,3S,4S)-2-[(R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoil]-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico



35 El compuesto del título se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito en el Esquema B4 para la preparación de tert-butil éster del ácido (2S,3S,4S)-2-[(R) -2,2-dicloro-ciclopropilmetil]-carbamoil]-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico usando (R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etilamina en lugar de ((R)-2,2-dicloro-ciclopropilo)-metilamina y T₃P en CH₂Cl₂ en lugar de HBTU en DMF en el paso G. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,32-7,82 (m, 1 H), 5,43-4,99 (m, 1 H), 4,44-3,99 (m, 2H), 3,96-3,21 (m, 6H), 2,13-1,88 (m, 1 H), 1,79-1,64 (m, 1 H), 1,46-1,34 (m, 9H), 1,34-1,22 (m, 1H), 1,21-1,10 (m, 3H).

40 Esquema B5: Preparación de 1-tert-butil éster del ácido (2S,4R)-4-Fluoro-4-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



A. 2-bencil éster 1-tert-butil éster del ácido (S)-4-Metilen-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

5 A una solución del ácido (S) -1- (tert-butoxicarbonil) -4-metilenpirrolidina-2-carboxílico (4 g, 17,60 mmol) en DMF (100 ml) a 0 °C se añadieron bromuro de bencilo (2,51 ml, 21,12). mmol) y carbonato de cesio (6,31 g, 19,36 mmol). La solución se agitó 16 h a TA y luego se concentró. La purificación por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 1: 1) proporcionó el compuesto del título. MS (UPLC/MS): 218 [M-tBu] +, t_R (condiciones c de HPLC): 2,44 min.

B. 2-bencil éster 1-tert-butil éster del ácido (2S,4S)-4-Hidroxi-4-hidroximetilo-pirrolidin-1,2-dicarboxílico y 2-bencil éster 1-tert-butil éster (2S,4R)-4-Hidroxi-4-hidroximetilo-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

10 Una solución de AD-mix-alfa (30 g, 21,43 mmol) en tBuOH (120 ml) y agua (120 ml) se agitó hasta que ambas fases se aclararon y luego se enfriaron hasta 0 °C. Se añadió 2-bencil éster 1-tert-butil éster del ácido (S) -4-metilen-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (6,48 g, 20,42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, se detuvo a 0 °C. °C por adición de sulfito de sodio (14.5 g), luego se le permitió alcanzar TA y se agitó durante 1 h. Después de la extracción con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron y el residuo bruto se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 1: 1) para dar compuestos deseados como una mezcla inseparable. MS (UPLC/MS): 352,3 [M+H]⁺, t_R (condiciones c de HPLC): 1,84 min.

C. 2-bencil éster 1-tert-butil éster del ácido (2S,4R)-4-(tert-Butil-dimetil-silaniloximetil)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico y 2-bencil éster 1-tert-butil éster del ácido (2S,4S)-4-(tert-Butil-dimetil-silaniloximetil)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

20 A una solución de 2-bencil éster 1-tert-butil éster del ácido (2S, 4S)-4-hidroxi-4-hidroximetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico y 2-bencil éster 1-tert-butil éster del ácido (2S, 4R) -4-hidroxi-4-hidroximetil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (5,46 g, 15,54 mmol) en DMF (80 ml) se añadieron dimetilclorosilano de tert-butilo (2,45 g, 16,32 mmol), TEA (2,16 ml) , 15,54 mmol) y DMAP (0,19 g, 1,55 mmol). La solución se agitó durante 16 h a TA, luego se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el residuo crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 9: 1) para dar 2-bencil éster 1-tert-butil éster del ácido (2S,4R)-4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil) -4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico: MS (UPLC/MS): 466.5 [M+H]⁺, 510 [M+HCOO]⁻; t_R (condiciones c de HPLC): 2,83 min y 2-bencil éster 1-tert-butil éster del ácido (2S, 4S) -4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil) -4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico: MS (UPLC/MS): 466,5 [M+H]⁺, 510 [M + HCOO]⁻; t_R (condiciones c de HPLC): 2,95 min.

D. 2-bencil éster 1-tert-butil éster del ácido (2S,4R)-4-(tert-Butil-dimetil-silaniloximetil)-4-fluoro-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

35 A una solución de 2-bencil éster 1-tert-butil éster del ácido (2S, 4S)-4- (tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (5,20 g, 11,17 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió DAST (2,21 ml, 16,75 mmol). La solución se agitó durante 16 h a TA y luego se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃ (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el residuo crudo se purificó por

cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 9: 1) para proporcionar el compuesto del título. MS (UPLC/MS): 468,5 [M+H]⁺, 512,6 [M + HCOO]⁻; t_R (condiciones c de HPLC): 3,00 min.

E. 2-bencil éster 1-tert-butil éster del ácido (2S,4R)-4-Fluoro-4-hidroximetilo-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

5 A una solución de 2-bencil éster 1-tert-butil éster del ácido (2S,4R) -4- (tert-butil-dimetil-silaniloximetil) -4-fluoro-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (4,10 g, 8,77 mmol) en THF (80 ml) a TA se añadió TBAF (1 M en THF, 17, 53 ml, 17, 53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 minutos, luego se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el residuo crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 3: 2) para dar el compuesto del título. MS (UPLC/MS): 354,3 [M+H]⁺, 398,4 [M + HCOO]⁻; t_R (condiciones c de HPLC): 2,07 min.

10 F. 2-bencil éster 1-tert-butil éster del ácido (2S,4R)-4-Fluoro-4-(4-fluoro-fenoxitiocarboniloximetil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

15 A una solución de 2-bencil éster 1-tert-butil éster del ácido (2S, 4R) -4-fluoro-4-hidroximetil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (300 mg, 0,85 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) fue se añadió cloroformiato de 4-fluorofeniltionio (0,18 ml, 1,27 mmol) y DMAP (311 mg, 2,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 días, luego se diluyó con CH₂Cl₂ (40 ml), se lavó con solución acuosa. HCl 0,5 N (50 ml), agua (50 ml) y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el residuo crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 3: 1). MS (UPLC/MS): 508,4 [M+H]⁺; t_R (condiciones c de HPLC): 2,73 min.

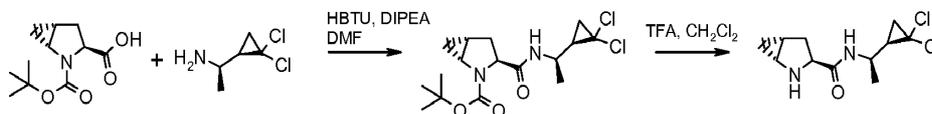
G. 2-bencil éster 1-tert-butil éster del ácido (2S,4R)-4-Fluoro-4-metil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

20 A una solución de 2-bencil éster 1-tert-butil éster del ácido (2S, 4R) -4-fluoro-4- (4-fluoro-fenoxitiocarboniloximetil)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (290 mg, 0,57 mmol) en dioxano (5 ml) se añadieron VAZO (69 mg, 0,28 mmol) y tris(trimetilsilil) silano (0,24 ml, 0,77 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 30 min y luego se agitó durante 16 h a TA y se concentró. La purificación por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 4: 1) proporcionó el compuesto del título. MS (UPLC/MS): 338,4 [M+H]⁺; t_R (condiciones c de HPLC): 2,38 min.

25 H. 1-tert-butil éster del ácido (2S,4R)-4-Fluoro-4-metil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

30 Una solución que contiene 2-bencil éster 1-tert-butil éster del ácido (2S, 4R) -4-fluoro-4-metil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (700 mg, 2,075 mmol) y Pd/C 10% (221 mg, 2,075 mmol) en THF (6 ml) se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 5 h. El catalizador se eliminó a través de una almohadilla de Celita y se lavó con MeOH. Los solventes se eliminaron bajo vacío para dar el material del título como un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente. MS (UPLC/MS): 246,3 [M-H]⁻, 292,3 [M + HCOO]⁻, 493,4 [2M-H]⁻.

Esquema B6: Protocolo general para la preparación de [(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico



35 A. tert-butil éster del ácido (1R,3S,5R)-3-[(R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoi]l]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico

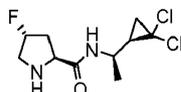
40 A una solución de 2-tert-butil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (1136 mg, 5,00 mmol), HBTU (3447 mg, 9,09 mmol) y (R) -1- ((R) -2,2-dicloro-ciclopropil) -etilamina (preparado como se describe en la Parte C, 700 mg, 4,54 mmol) en DMF (12 ml) se añadió DIPEA (2,391 ml, 13,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA, se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases), se concentraron y se purificaron por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc de 10: 0 a 5: 5). TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 1/1) = 0,5, MS (UPLC/MS): 363,2-365,2 [M+H]⁺; t_R (condiciones c de HPLC): 1,85 min.

45 B. [(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

A una solución de tert-butil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -3-[(R) -1-((R) -2,2-dicloro-ciclopropil) -etilcarbamoi]l]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (1,05 g, 2,89 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se añadió TFA (2,23 ml, 28,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y se concentró. El residuo se recogió en NaHCO₃ saturado acuoso

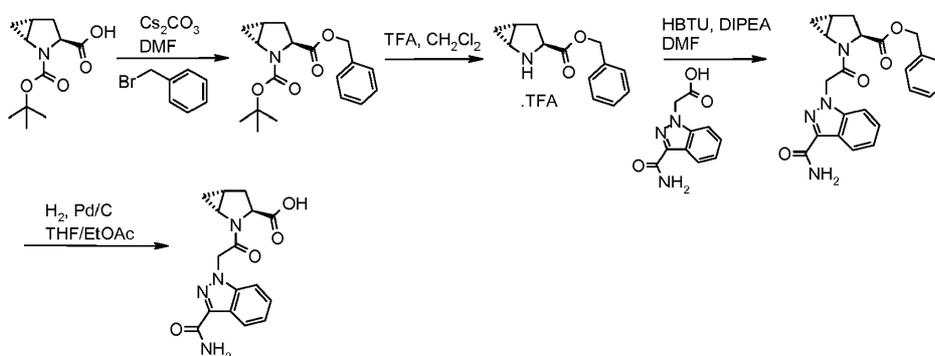
y se extrajo con EtOAc (3 x). Se añadió Na_2CO_3 saturado acuoso a la capa acuosa que se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x). Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron (separador de fases) y se concentraron. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ppm: 7,96 (d, 1 H), 3,52 (m, 1 H), 3,16-3,28 (m, 1 H), 2,91 (br. s., 1 H), 2,76 (m, 1 H), 2,00-2,20 (m, 2 H), 1,65-1,80 (m, 2 H), 1,28-1,42 (m, 2 H), 1,13 (d, 3 H), 0,41 (m, 1 H), 0,33 (m, 1 H).

5 T(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etil]-amida del ácido (2S,4R)-4-Fluoro-pirrolidin-2-carboxílico



se preparó usando los mismos procedimientos que para la preparación de [(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etil]-amida del ácido (1R, 3S, 5R) -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico en el Esquema B6 usando T3P y CH_2Cl_2 en lugar de HBTU y DMF en el paso A.

10 Esquema B7: Preparación del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-carbamoil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico



A. 3-bencil éster 2-tert-butil éster del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico

15 A una solución de 2-tert-butil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (2,5 g, 11,0 mmol) y Cs_2CO_3 (3,94 g, 12,1 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C, se añadió bromuro de bencilo (2,26 g, 13,2 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. DMF estaba concentrado. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO_3 , las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc de 10: 0 a 0:10) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. MS (LC/MS): 318,2 [M+H]⁺; t_R (condiciones b de HPLC): 2,23 min.

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

25 A 3-bencil éster 2-tert-butil éster del ácido (1R,3S,5R) -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (3,27 g, 9,79 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se añadió TFA (7,54 ml, 98 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA y posteriormente se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. MS (UPLC/MS): 218,1 [M+H]⁺; t_R (condiciones b de HPLC): 1,24 min.

C. bencil éster del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Carbamoil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

30 A una solución de bencil éster trifluoroacetato del ácido (1R, 3S, 5R) -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (3,9 g, 9,77 mmol), ácido (3-carbamoil-indazol-1-il)-acético (preparado como se describe en la Parte A, 2,26 g, 9,77 mmol) y HBTU (5,56 g, 14,66 mmol) en CH_2Cl_2 (60 ml) se añadió DIPEA (5,12 ml, 29,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc de 10: 0 a 0:10) para proporcionar el compuesto del título. TLC, Rf (EtOAc) = 0,85; MS (UPLC/MS): 436,3 [M + NH_4]⁺, 463,2 [M + HCOO]⁻; t_R (condiciones b de HPLC): 1,82 min.

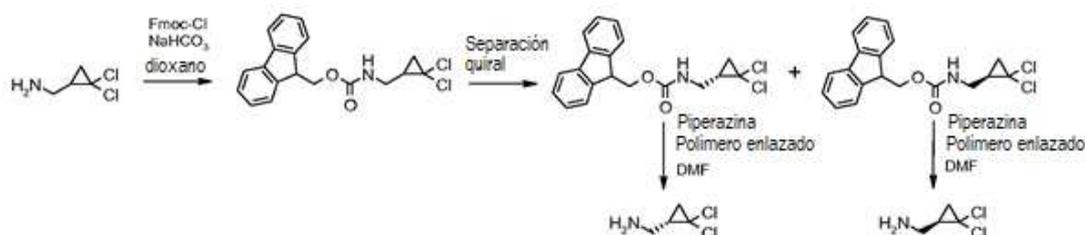
D. ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Carbamoil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

bencil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -2- [2- (3-carbamoil-indazol-1-il) -acetil] -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato (3,9 g, 8,85 mmol) se disolvió en THF/EtOAc (1: 1; 240 ml) y se añadió Pd/C al 10% (390 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celita. Los volátiles

se eliminaron bajo presión reducida y el producto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. MS (LC/MS): 346,2 [M + NH₄]⁺, 327,1 [M-H]⁻; t_R (condiciones b de HPLC): 1,12 min.

Parte C: Síntesis de intermedios de cicloalquil-metilamina:

Esquema C1: Preparación de (S)-(2,2-dicloro-ciclopropil)-metilamina y (R)-(2,2-dicloro-ciclopropil)-metilamina



5

A. 9H-fluoren-9-ilmetil éster del ácido (2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbámico

A una solución de (2,2-diclorociclopropil) -metilamina (1,5 g, 10,71 mmol) en dioxano (30 ml) y solución saturada acuosa de NaHCO₃ (5 ml) se añadió en porciones Fmoc-Cl (3,05 g, 11,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA y se concentró. El residuo se vertió en HCl acuoso 1N y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (separador de fases) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. MS (LC/MS): 384.0 [M+Na]⁺; t_R (condiciones d de HPLC): 4,16 min.

10

B. 9H-fluoren-9-ilmetil éster del ácido ((S)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbámico y 9H-fluoren-9-ilmetil éster del ácido ((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-carbámico

La mezcla de 9H-fluoren-9-ilmetil éster del ácido (2,2-dicloro-ciclopropilmetil) -carbámico se separó en sus enantiómeros mediante SFC quiral preparativa (columna: Chiralpak AD-H, 250 x 30 mm; eluyente: scCO₂: MeOH). 70:30, tasa de flujo: 140 ml/min, presión: 150 bar) para dar 9H-fluoren-9-ilmetil éster del ácido (S) -2,2-dicloro-ciclopropilmetil) -carbámico: t_R (SFC Chiralpak AD- H, 250 x 4,6 mm, scCO₂: MeOH 70:30, tasa de flujo: 3 ml/min, detección: UV a 215 nm, presión: 150 bar): 6,16 min y 9H-fluoren-9-ilmetil éster del ácido ((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-carbámico: t_R (SFC Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm, scCO₂: MeOH 70:30, tasa de flujo: 3 ml/min, detección: UV a 215 nm, presión: 150 bar): 7.28 min.

15

20

C. (S)-(2,2-dicloro-ciclopropil)-metilamina

Un matraz de fondo redondo con una suspensión de 9H-fluoren-9-ilmetil éster del ácido ((S) -2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-carbámico (350 mg, 0,96 mmol) y polímero de piperazina unido (1,5 mmol/g) (3,2 g, 4,83 mmol) en DMF (20 ml) se puso en un agitador de matraz durante 72 h a TA. Luego la suspensión se filtró y la resina se lavó con DMF. El filtrado se concentró hasta que el volumen se redujo a 8 ml y se usó en la siguiente etapa sin aislamiento del material desprotegido.

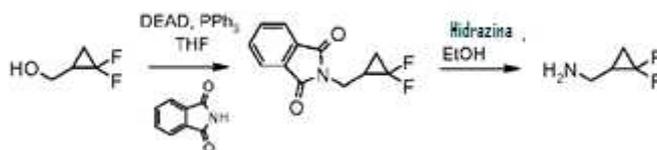
25

(R)-(2,2-dicloro-ciclopropil)-metilamina

El compuesto del título se preparó a partir del 9H-fluoren-9-ilmetil éster del ácido ((R) -2,2-dicloro-ciclopropilmetil) -carbámico usando el mismo procedimiento que el descrito para la preparación de ((S) -2,2-dicloro-ciclopropil) -metilamina.

30

Esquema C2: Protocolo general para la preparación de (2,2-difluoro-ciclopropil)-metilamina



A. 2-(2,2-Difluoro-ciclopropilmetil)-isoindol-1,3-diona

5 A una solución de (2,2-difluoro-ciclopropil)-metanol (350 mg, 3,24 mmol), trifenilfosfina (127 mg, 4,86 mmol) y ftalimida (572 mg, 3,89 mmol) en THF (30 ml) se añadió gota a gota DEAD (0,615 ml, 3,89 mmol) durante un período de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 días, se vertió en CH₂Cl₂ y se lavó sucesivamente con HCl acuoso 1 N y NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica se secó (separador de fases), se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 10/0 a 6/4) para proporcionar el compuesto del título. MS (LC/MS): 238,0 [M+H]⁺; t_R (condiciones d de HPLC): 3,41 min.

B. (2,2-Difluoro-ciclopropil)-metilamina

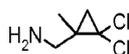
10 Una solución de 2-(2,2-difluoro-ciclopropilmetil)-isoindol-1,3-diona (612 mg, 2,58 mmol) e hidrato de hidrazina (126 µl, 25,8 mmol) en EtOH (8,6 ml) se agitó a TA durante 3 h y posteriormente se sometió a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se llevó a TA y el precipitado se filtró. El precipitado se lavó con EtOH. Se añadió HCl acuoso 1N al filtrado y se eliminó el EtOH por evaporación. La capa acuosa residual se lavó con CH₂Cl₂ (2x) y con EtOAc (1x), posteriormente el pH se ajustó a alcalino con NaOH acuoso 6N. La capa acuosa alcalina se extrajo varias veces con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y la solución del compuesto del título en CH₂Cl₂ se usó en la siguiente etapa sin aislamiento del compuesto del título.

clorhidrato de (2,2-Dicloro-3,3-dimetil-ciclopropil)-metilamina



20 El compuesto del título se preparó a partir de (2,2-dicloro-3,3-dimetil-ciclopropil)-metanol usando el mismo procedimiento que el descrito para la preparación de (2,2-difluoro-ciclopropil)-metilamina en el Esquema C2. En este caso, el producto se aisló como una sal de HCl después de la adición de HCl 4 N en dioxano a los extractos combinados.

Clorhidrato de (2,2-Dicloro-1-metil-ciclopropil)-metilamina

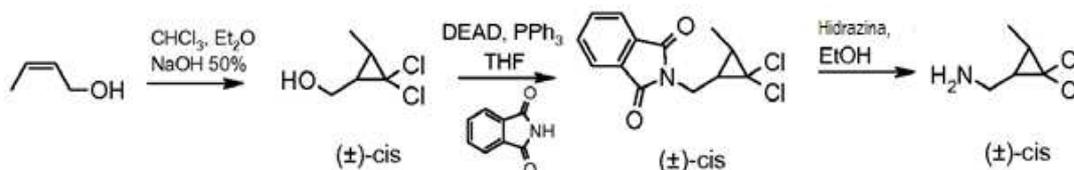


25 El compuesto del título se preparó a partir de (2,2-dicloro-1-metilciclopropil)-metanol usando el mismo procedimiento que el descrito para la preparación de (2,2-difluoro-ciclopropil)-metilamina en el Esquema C2. En este caso, el producto se aisló como una sal de HCl después de la adición de HCl 4 N en dioxano a los extractos combinados.

(2,2-Dicloro-1-metil-ciclopropil)-metanol

30 A una solución de LiAlH₄ (1 M en Et₂O, 2,73 ml, 2,73 mmol) en Et₂O (1,82 ml) bajo una atmósfera de argón a 0 °C, se añadió una solución de 2,2-dicloro-1-metilciclopropanocarboxilato de metilo (500 mg, 2,73 mmol) en Et₂O (0,91 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, se enfrió de nuevo a 0 °C y sucesivamente se añadieron H₂O (0,5 ml), NaOH 6N (0,5 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se filtró sobre Celita y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 Esquema C3: Protocolo general para la preparación de clorhidrato de ((±)-Cis-2,2-dicloro-3-metil-ciclopropil)-metilamina



A. (±)-Cis-(2,2-dicloro-3-metil-ciclopropil)-metanol

El compuesto del título se preparó como se describe en Tet. Lett., 1986, 27, 893-896. A una solución de cis-2-buten-1-ol (1 g, 13,87 mmol) y bromuro de tetrametilamonio (69 mg, 0,45 mmol) en cloroformo (30 ml) se añadió gota a gota

a 0 °C de NaOH (50% en H₂O, 13.5 ml, 13.87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, luego se añadieron Et₂O y H₂O. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con Et₂O (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron. El producto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 5/5) = 0,89.

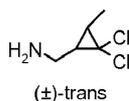
5 B. (±)-Cis-2-(2,2-dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-isoindol-1,3-diona

A una solución de (±) -cis-(2,2-dicloro-3-metil-ciclopropil)-metanol (1,8 g, 11,61 mmol), ftalimida (1,70 g, 11,61 mmol) y trifenilfosfina (3,35 g, 12,77 mmol) en THF (77 ml) se añadió DEAD (1,84 ml, 11,61 mmol) gota a gota durante un período de 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y los volátiles se evaporaron. El residuo se recogió en CH₂Cl₂ y se lavó sucesivamente con HCl acuoso 1 N y 5% NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se secó (separador de fases), se concentró y el producto se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 10/0 a 6/4) seguido por HPLC preparativa (Waters SunFire C18OBD, 5 μm, 30x100, eluyente: 40 a 100% de CH₃CN en H₂O en 17 min, CH₃CN y H₂O que contiene 0.1% de TFA, flujo 40 ml/min). Las fracciones puras se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título. TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 8/2) = 0,43; MS (LC/MS): 283,9 [M+H]⁺, t_R (condiciones d de HPLC): 3,93 min.

15 C. clorhidrato de ((±)-Cis-2,2-dicloro-3-metil-ciclopropil)-metilamina

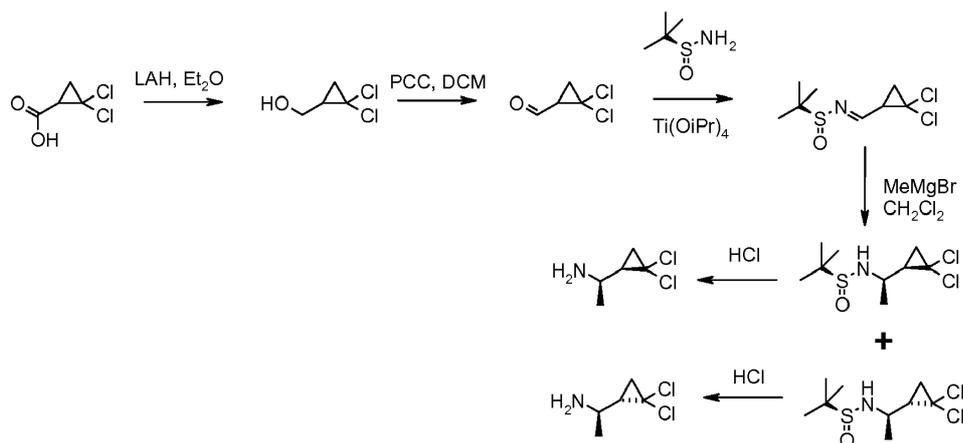
Una solución de (±) -cis-2-(2,2-dicloro-3-metil-ciclopropilmetil) -isoindol-1,3-diona (100 mg, 0.352 mmol) e hidrato de hidrazina (173 μL, 3.52 mmol) en EtOH (3,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se añadió HCl 4N en dioxano al filtrado que luego se concentró. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (LC/MS): 153,9 [M+H]⁺.

20 Clorhidratode (±)-Trans (2,2-dicloro-3-metil-ciclopropil)-metilamina



El compuesto del título se preparó a partir de trans-2-buten-1-ol usando el mismo procedimiento que se describe para la preparación de hidrocloreto ((±) -cis-2,2-dicloro-3-metil-ciclopropil) -metilamina en el Esquema C3. MS (LC/MS): 153,9 [M+H]⁺.

25 Esquema C4: Preparación de clorhidrato de (R)-1-((R)-2,2-diclorociclopropil)etilamina y clorhidrato de (R)-1-((S)-2,2-diclorociclopropil)etilamina



A. (2,2-Dicloro-ciclopropil)-metanol

LiAlH₄ (1.592 g, 41.9 mmol) se suspendió en Et₂O (80 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota ácido (2,2-dicloro-ciclopropil) -carboxílico (5 g, 32,3 mmol) en 10 ml de Et₂O. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se detuvo con agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo varias veces con dietil éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4,87 (m, 1 H), 3,63 (m, 1 H), 3,46 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 1,68 (dd, 1 H), 1,30 (t, 1 H).

35 B. 2,2-Dicloro-ciclopropanocarbaldéido

5 A una solución de (2,2 dicloro-ciclopropil) -metanol (3,84 g, 27,2 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml) se añadió clorocromato de piridinio (8,81 g, 40,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 5 h. La mezcla se concentró, se trituró en Et₂O, se filtró sobre una almohadilla de Celita y el filtrado se concentró. El residuo se trituró adicionalmente en Et₂O y se filtró sobre una almohadilla de Celita. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.30 (d, 1 H), 2.84 (m, 1 H), 2.39 (t, 1 H), 2.23 (dd, 1 H).

C. (S)-N-((2,2-diclorociclopropil)metilen)-2-metilpropano-2-sulfonamida

10 Se disolvieron 2,2-dicloro-ciclopropanocarbaldéhidó (3,50 g, 20,15 mmol) y (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida (2,69 g, 22,16 mmol) en THF (40 ml). Luego se añadió tetraisopropóxido de titanio (11,45 g, 40,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla se detuvo con NH₄Cl saturado acuoso y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se cargó en Celita y se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 10/0 a 4/1) para dar el compuesto del título como una mezcla 1: 1 de diastereoisómeros. MS (UPLC/MS): 242 [M+H]⁺; t_R (condiciones h de HPLC): 1,05 y 1,06 min. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,73 (m, 0,5 H), 7,62 (m, 0,5 H), 3,01 (m, 1 H), 2,42-2,23 (m, 2 H), 1,18 -1.12 (m, 9H).

D. (S)-N-((R)-1-((R)-2,2-diclorociclopropil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida y (S)-N-((R)-1-((S)-2,2-diclorociclopropil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida

20 A una solución de (S) -N-((2,2-diclorociclopropil) metileno) -2-metilpropano-2-sulfonamida (4,14 g, 17,10 mmol) en CH₂Cl₂ (114 ml) a -50 °C se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (3M en CH₂Cl₂, 11,40 ml, 34,2 mmol) y la solución resultante se dejó calentar lentamente hasta TA durante la noche. La mezcla se detuvo luego con NH₄Cl saturado acuoso y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se cargó en Celita y se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 100/0 a 85/15) para dar los 2 diastereoisómeros separados. (S)-N-((R)-1-((R)-2,2-diclorociclopropil) etil) -2-metilpropano-2-sulfonamida: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,31 (m, 1 H), 3,23 (m, 1 H), 1,77-1,61 (m, 2 H), 1,44 (dd, 3 H), 1,27 (m, 9 H), 1,22 (m, 1 H). (S) -N-((R) -1-((S) -2,2-diclorociclopropil) etil) -2-metilpropano-2-sulfonamida: (400 MHz, CDCl₃)? (ppm): 3.23-3.12 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,53 (dd, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,22 (m, 9H).

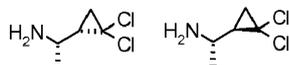
E. clorhidrato de (R)-1-((R)-2,2-diclorociclopropil)etilamina

30 A una solución de (S)-N-((R) -1-((R) -2,2-diclorociclopropil) etil) -2-metilpropano-2-sulfonamida (1.311 g, 5.08 mmol) en MeOH (17 ml) se añadió HCl 4N en dioxano (2.54 ml, 10.15 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el producto se cristalizó en dietil éter. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.39 (m, 3H), 2.95 (m, 1 H), 1.96 (m, 1 H), 1.82 (m, 1 H), 1.54 (m, 1 H), 1.32 (d, 3 H).

F. clorhidrato de (R)-1-((S)-2,2-diclorociclopropil)etilamina

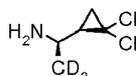
35 A una solución de (S)-N-((R) -1-((R) -2,2-diclorociclopropil) etil) -2-metilpropano-2-sulfonamida (1,31 g, 5,08 mmol) en MeOH (17 ml) se añadió HCl 4N en dioxano (2.54 ml, 10.15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró y el producto se cristalizó en dietil éter. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.19 (m, 3H), 2.89 (m, 1 H), 1.88 (m, 2 H), 1.68 (m, 1 H), 1.43 (d, 3H).

clorhidrato de (S)-1-((R)-2,2-diclorociclopropil)etilamina y clorhidrato de (S)-1-((S)-2,2-diclorociclopropil)etilamina



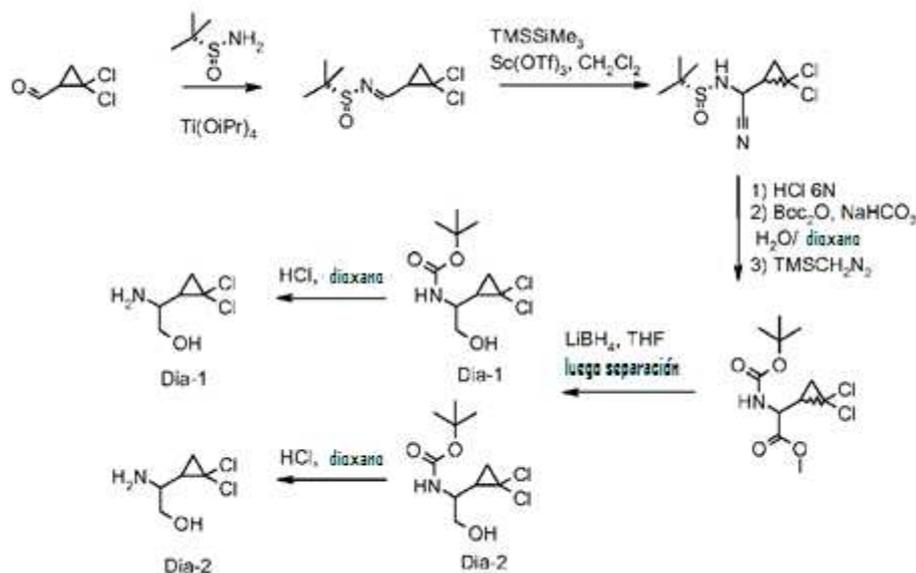
40 se prepararon a partir del ácido (2,2-dicloro-ciclopropil) -carboxílico de acuerdo con el esquema C4 usando (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida en el paso C.

clorhidrato de (R)-1-((R)-2,2-diclorociclopropil)etilamina-2,2-D3



45 se preparó a partir del ácido (2,2-dicloro-ciclopropil) -carboxílico de acuerdo con el esquema C4 usando yoduro de metil-d3-magnesio (1 M en Et₂O) en el paso D. MS (UPLC/MS): 157,0 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,35 (m, 3 H), 2,96 (m, 1 H), 1,96 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,56 (t, 1H).

Esquema C5: Protocolo general para la preparación de 2-amino-2-(2,2-dicloro-ciclopropil)-etanol



A. (R)-N-((2,2-diclorociclopropil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

5 A una solución de 2,2-dicloro-ciclopropanocarbaldéido (2 g, 7,20 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,959 g, 7,91 mmol) en THF (24 ml) se añadió tetraisopropóxido de titanio (4,22 ml), 14,39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche bajo argón. La mezcla se de tuvo con NH₄Cl saturado acuoso y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se cargó en Celita y se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 10/0 a 4/1) para dar el compuesto del título como una mezcla 1: 1 de diastereoisómeros. MS (UPLC/MS): 242 [M+H]⁺; t_R (condiciones h de HPLC): 1,05 y 1,06 min. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,73 (m, 0,5 H), 7,62 (m, 0,5 H), 3,01 (m, 1 H), 2,42-2,23 (m, 2 H), 1,18 -1.12 (m, 9H).

B. (R)-N-1-ciano(2,2-diclorociclopropil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

15 Se añadieron cianuro de trimetilsililo (1.772 ml, 13.21 mmol) y trifluorometanosulfonato de escandio (0.488 g, 0.991 mmol) a una solución de (R)-N-((2,2-diclorociclopropil) metileno) -2-metilpropano-2-sulfinamida (1,60 g, 6,61 mmol) en CH₂Cl₂ (22 ml) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 7 h y luego se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 72 h. La mezcla cruda se evaporó y se purificó por HPLC preparativa (Waters Sunfire C18OBD, 5 a 100 CH₃CN en H₂O en 20 min, CH₃CN y H₂O que contenía TFA al 0,1%) para dar los compuestos deseados como una mezcla 1: 1 de diastereoisómeros. RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6,67 (m, 1 H), 4,14 (t, 0,5 H), 4,02 (t, 0,5 H), 2,51 (m, 0,5 H), 2,29 (m, 0,5 H), 1,95 (m, 1 H), 1,80 (t, 0,5 H), 1,67 (t, 0,5 H), 1,19 (s, 4,5 H), 1,14 (s, 4,5 H).

C. 2-Metil 2-((tert-butoxicarbonil)amino)-2-(2,2-diclorociclopropil)acetato

25 Una solución de (R)-N-1-ciano(2,2-diclorociclopropil) metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,64 g, 6,09 mmol) en HCl 6 M (30,5 ml, 183 mmol) se sometió a reflujo por 2.5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y añadió cuidadosamente NaHCO₃ saturado acuoso para ajustar el pH a 12. Luego se añadió dioxano seguido de Boc₂O (1,48 ml, 6,40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se ificó cuidadosamente con HCl 6M a pH = 2, luego se extrajo varias veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se disolvió en metanol (12 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota trimetilsilil diazometano (2M en metanol, 4,72 ml, 9,44 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 16 h. La mezcla se evaporó y se añadió NaHCO₃ saturado acuoso. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación por HPLC preparativa (Waters Sunfire C18OBD, 5 a 100% de CH₃CN en H₂O en 20 min, CH₃CN y H₂O que contiene 0,1% de TFA) proporcionó el compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,87 (d, 0,5H), 7,60 (d, 0,5 H), 3,82-3,64 (m, 1H), 3,72 (s, 1,5H), 3,65 (s, 1,5 H), 2,14-1,99 (m, 1 H), 1,88 (dd, 0,5 H), 1,79 (dd, 0,5 H), 1,59 (t, 0,5 H), 1,40 (4,5 H), 1,39 (s, 4,5 H), 1,34 (m, 0,5 H).

D. tert-butil éster del ácido [1-(2,2-Dicloro-ciclopropil)-2-hidroxi-etil]-carbámico

Se añadió LiBH₄ (2M en THF, 0,511 ml, 1,023 mmol) gota a gota a 0 °C a una solución de 2-((tert-butoxicarbonil) amino) -2- (2,2-diclorociclopropil)acetato de 2-metilo (305 mg), 1,02 mmol) en THF (6 ml) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó lentamente alcanzar la TA y se agitó durante 3 h. Se añadió lentamente MeOH a la mezcla de reacción seguido de solución saturada acuosa de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc (x2), las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano a c-xane/EtOAc 1: 1) para dar tert-butil éster-Dia-1 del ácido [1- (2,2-dicloro-ciclopropil) -2-hidroxi-etil] -carbámico: sólido blanco; TLC, Rf (c-hexano/EtOAc): 0,50; RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,87 (d, 1 H), 4,88 (m, 1 H), 3,52 (t, 2 H), 3,34 (m, 1 H, solapamiento con señal de agua), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,38 (s, 10H) y tert-butil éster-Dia-2 del ácido [1-(2,2-dicloro-ciclopropil) -2-hidroxi-etil]-carbámico: sólido blanco; TLC, Rf (EtOAc): 0,40; RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,08 (d, 1 H), 4,74 (m, 1 H), 3,42 (t, 2 H), 3,18 (m, 1 H), 1,86 (m, 1 H), 1,73 (dd, 1H), 1,46 (t, 1H), 1,40 (s, 9H).

E. 2-Amino-2-(2,2-dicloro-ciclopropil)-etanol Dia-2

A tert-butil éster del ácido [(R) -1-((R) -2,2-dicloro-ciclopropil) -2-hidroxi-etil] -carbámico (190 mg, 0,70 mmol) se añadió en HCl 4N en dioxano (3,52 ml, 14,07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, se concentró y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

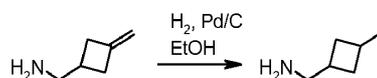
F. 2-Amino-2-(2,2-dicloro-ciclopropil)-etanol Dia-1

El compuesto del título se preparó a partir del tert-butl éster del ácido [1- (2,2-dicloro-ciclopropil) -2-hidroxi-etil] -carbámico-Dia-1 de acuerdo con el Esquema C5 del paso E.

2-Amino-2-(2,2-dicloro-ciclopropil)-etanol Dia-3 y Dia-4

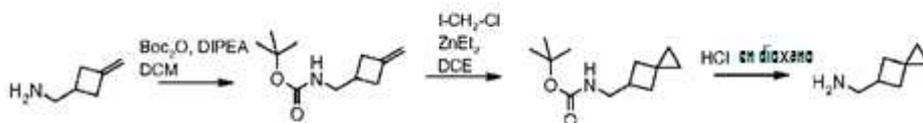
Los compuestos del título se prepararon como se describe para Dia-1 y Dia-2 respectivamente a partir de 2,2-dicloro-ciclopropanocarbaldehído de acuerdo con el Esquema C5 usando (S) -2-metilpropano-2-sulfinamida en el paso A.

Esquema C6: Preparación de (3-metil-ciclobutil)-metilamina



Una suspensión de (3-metilciclobutil)metilamina (250 mg, 1,87 mmol) y Pd/C (10%, 100 mg, 0,09 mmol) en EtOH (10 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre Celita y el filtrado se concentró. El producto se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Esquema C7: Preparación de clorhidrato de espiro[2.3]hex-5-il-metilamina



Una solución de (3-metilen-ciclobutil) -metilamina (1 g, 7,48 mmol), Boc₂O (2,61 ml, 11,23 mmol) y DIPEA (3,92 ml, 22,45 mmol) en CH₂Cl₂ (35 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el producto se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 10/0 a 9/1) para proporcionar el compuesto del título. TLC, Rf (c-hexano/EtOAc 7/3) = 0,73, MS (LC/MS): 142,0 [M-tBu]⁺; 220,0 [M+Na]⁺.

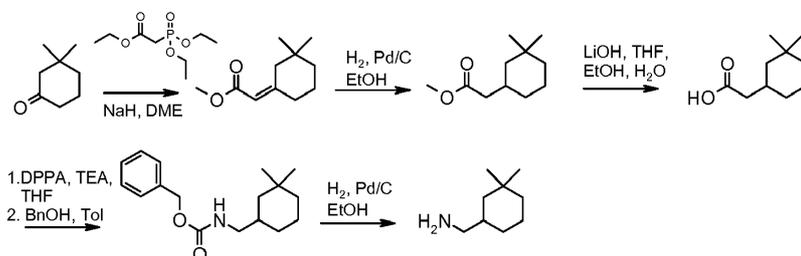
B. tert-butil éster del ácido espiro[2.3]hex-5-ilmetil-carbámico

Se añadió cloroyodometano (0,709 ml, 9,77 mmol) a 0 °C a una solución de tert-butil éster del ácido (3-metilen-ciclobutilmetil) carbámico (602 mg, 3,05 mmol) en dicloroetano seco (10,2 ml). Posteriormente, se añadió dietilzinc 1 M en hexano (4,88 ml, 4,88 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Se añadió H₂O, la mezcla de reacción se ificó con HCl 1 N y se extrajo varias veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron, se concentraron y el producto se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 10/0 a 8/2). MS (LC/MS): 155,9 [M-tBu]⁺; 234,1 [M+Na]⁺.

C. clorhidrato de espiro[2.3]hex-5-il-metilamina

El tert-butil éster del ácido espiro[2.3]hex-5-ilmetil-carbámico (422 mg, 1.997 mmol) se disolvió en HCl 4N en dioxano y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto se usó sin purificación adicional.

Esquema C8: Protocolo general para la preparación de clorhidrato de (3,3-dimetil-ciclohexil)-metilamina



5

A. metil éster del ácido (3,3-Dimetil-ciclohexiliden)-acético

A una suspensión de NaH (0,666 g, 16,64 mmol) en DME (13,21 ml) a 0 °C se añadió gota a gota fosonoacetato de trietilo (3,91 g, 17,43 mmol) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, posteriormente se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución de 3,3-dimetilciclohexanona (1,10 ml, 7,92 mmol) en DME (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche, se llevó a TA, se vertió en EtOAc y se lavó con H₂O. La capa orgánica se secó, se filtró, se concentró y el producto se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 10/0 a 9: 1). TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 9: 1) = 0,75, MS (LC/MS): 197,1 [M+H]⁺; t_R (condiciones d de HPLC): 4,32 min.

10

B. metil éster del ácido (3,3-Dimetil-ciclohexil)-acético

Se agitó una suspensión de metil éster del ácido (3,3-dimetil-ciclohexilideno) -acético (1,52 g, 7,74 mmol) y Pd/C (10%, 82 mg, 0,77 mmol) en EtOH (25,8 ml) en atmósfera de hidrógeno. por 2 días. La reacción se controló mediante TLC mediante la desaparición del material de partida. La mezcla de reacción se filtró sobre Celita y el filtrado se concentró. El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

15

C. ácido (3,3-Dimetil-ciclohexil)-acético

Una solución de metil éster del ácido (3,3-dimetil-ciclohexil) -acético (1,41 g, 7,11 mmol) y LiOH · H₂O (0,597 g, 14,22 mmol) en THF/EtOH (1/1, 11,85 ml) y H₂O (11,85 ml) se agitó a 60 °C durante 16 h. La reacción se controló mediante ¹H-RMN por la desaparición de la señal para el metil éster. La mezcla de reacción se vertió en HCl acuoso 1 N y se extrajo varias veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

20

D. bencil éster del ácido (3,3-Dimetil-ciclohexilmetil)-carbámico

A una solución del ácido (3,3-dimetil-ciclohexil)-acético (400 mg, 2,35 mmol) en THF (3,9 ml) se añadieron TEA (360 μL, 2,58 mmol) y DPPA (558 μL, 2,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió en tolueno (8 ml) y se añadió alcohol bencílico (732 μL, 7,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h y posteriormente se concentró. El producto se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 10/0 a 6/4). TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 7/3) = 0,68, MS (LC/MS): 276,0 [M+H]⁺; t_R (condiciones d de HPLC): 4,26 min.

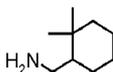
30

E. clorhidrato de (3,3-Dimetil-ciclohexil)-metilamina

A una solución de bencil éster del ácido (3,3-dimetil-ciclohexilmetil) carbámico (410 mg, 1,49 mmol) en EtOH (4,9 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (1,11 ml) y Pd/C (10%, 15,84 mg, 0.149 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h y se filtró sobre Celita. El filtrado se concentró y el producto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. MS (LC/MS): 142,0 [M+H]⁺.

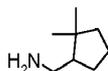
35

clorhidrato de (2,2-Dimetil-ciclohexil)-metilamina



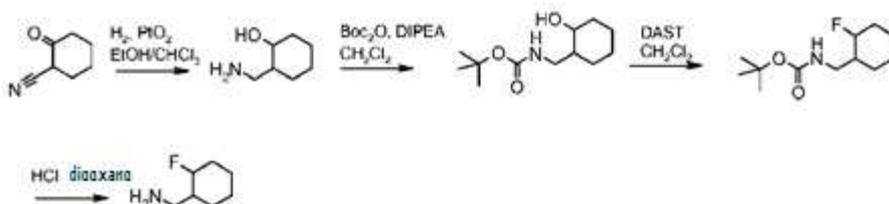
El compuesto del título se preparó a partir de 2,2-dimetilciclohexanona usando el mismo procedimiento que el descrito para la preparación de (3,3-dimetil-ciclohexil) -metilamina en el Esquema C8. MS (LC/MS): 142,0 [M+H]⁺.

Clorhidrato de (2,2-Dimetil-ciclopentil)-metilamina



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 2,2-dimetilciclopentanona usando el mismo procedimiento que el descrito para la preparación de (3,3-dimetil-ciclohexil) -metilamina en el Esquema C8. MS (LC/MS): 128,1 [M+H]⁺.

Esquema C9: Preparación de clorhidrato de (2-fluoro-ciclohexil)-metilamina



A. clorhidrato de 2-Aminometil-ciclohexanol

- 10 A una solución de 2-oxociclohexanocarbonitrilo (250 mg, 2,03 mmol) en EtOH (20 ml) se añadieron CHCl₃ (1 ml) y PtO₂ (55,3 mg, 0,244 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (3 atm) durante 67 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró sobre Celita y se añadió HCl 4 N en dioxano al filtrado, que luego se concentró para proporcionar el compuesto del título. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

B. tert-butil éster del ácido (2-Hidroxi-ciclohexilmetil)-carbámico

- 15 Una solución de hidrocloreuro de 2-aminometil-ciclohexanol (245 mg, 1,48 mmol), Boc₂O (0,515 ml, 2,22 mmol) y DIPEA (0,775 ml, 4,44 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó durante 4 h a TA. La mezcla de reacción se concentró y el producto se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 10/0 a 6/4). MS (LC/MS): 251,9 [M+Na]⁺.

C. tert-butil éster del ácido (2-Fluoro-ciclohexilmetil)-carbámico

- 20 Una solución de tert-butil éster del ácido (2-hidroxi-ciclohexilmetil) carbámico (110 mg, 0,48 mmol) y DAST (0,095 ml, 0,72 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se agitó a TA durante 4 h bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se concentró y el producto se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 10/0 a 7/3). MS (LC/MS): 254,1 [M+Na]⁺.

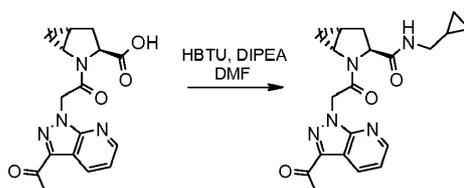
D. clorhidrato de (2-Fluoro-ciclohexil)-metilamina

- 25 Una solución de tert-butil éster del ácido (2-fluoro-ciclohexilmetil) -carbámico (72,4 mg, 0,31 mmol) en HCl 4N dioxano se agitó a TA durante 1 hora y se concentró hasta sequedad. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Parte D: Síntesis de los ejemplos 1 a 123

Los datos de 1 H RMN para los compuestos seleccionados se pueden encontrar al final de la parte D.

- 30 Esquema D1: Protocolo general descrito para la preparación de Ejemplo 1: ciclopropilmetil-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico



Una solución del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b] piridin-1-il) -acetil] -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (preparado como se describe en la Parte B, 25 mg, 0.076 mmol), ciclopropano metilamina (7.83 μ L, 0.091 mmol), HBTU (43.3 mg, 0.114 mmol) y DIPEA (39.9 μ L, 0.23 mmol) en DMF agitado a TA durante la noche. El producto se purificó por HPLC preparativa (XBridge C18 OBD, 5 μ m, 30x100, 20% a 100% de CH₃CN en H₂O en 12 min, CH₃CN y H₂O que contenía 7,3 mM de NH₃, flujo 45 ml/min). Las fracciones puras se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título. MS (LC/MS): 382.0 [M+H]⁺, 404.0 [M+Na]⁺; t_R (condiciones e de HPLC): 2,31 min.

5

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Esquema D1 para la preparación del Ejemplo 1 a partir de bloques de construcción disponibles comercialmente, si no se indica lo contrario (véanse las notas al final de la tabla 1):

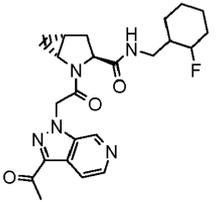
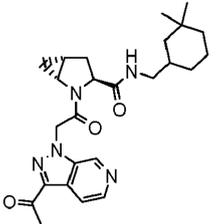
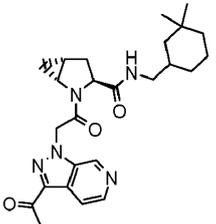
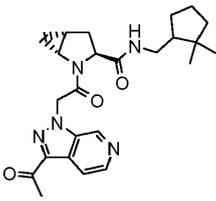
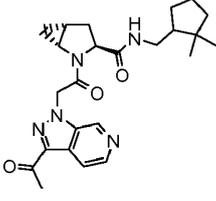
10

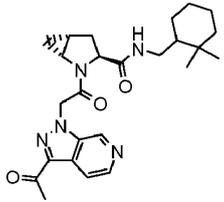
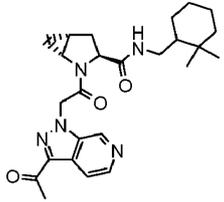
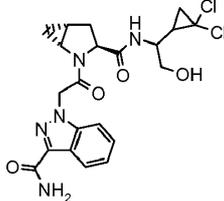
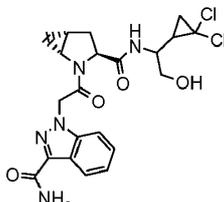
Tabla 1:

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t _R (condiciones de HPLC)
2		(2,2,3,3-tetrametil-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(1[B2]); 438.0 [M+H] ⁺ , 460.1 [M+Na] ⁺ ; t _R (e): 3.18 min.
3		(espiro[3.5]non-7-ilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(1[B3]); 464.0 [M+H] ⁺ , 486.1 [M+Na] ⁺ ; t _R (e): 2.09 min.
4		(4,4-dimetil-ciclohexilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(1[B3]); 452.0 [M+H] ⁺ , 474.1 [M+Na] ⁺ ; t _R (e): 2.81 min.
5		((S)-1-ciclohexiletil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(1[B3]); 438.4 [M+H] ⁺ , 460.4 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 3.96 min.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t _R (condiciones de HPLC)
6		((R)-1-ciclohexiletil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(1[B3]); 438.4 [M+H] ⁺ , 460.2 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 3.95 min.
7		(3-metil-ciclobutilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(1[B3], 2[C6]); 410.0 [M+H] ⁺ , 432.1 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 3.57 min.
8		(espiro[2.3]hex-5-ilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(1[B3], 2[C7]); 422.3 [M+H] ⁺ , 444.3 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 3.71 min.
9		((S)-1-ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(1[B3]); 454.3 [M+H] ⁺ , 476.3 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 3.26 min.
10		(2,2-dietil-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(1[B2]); 438.1 [M+H] ⁺ , 482.2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 3.18 min.

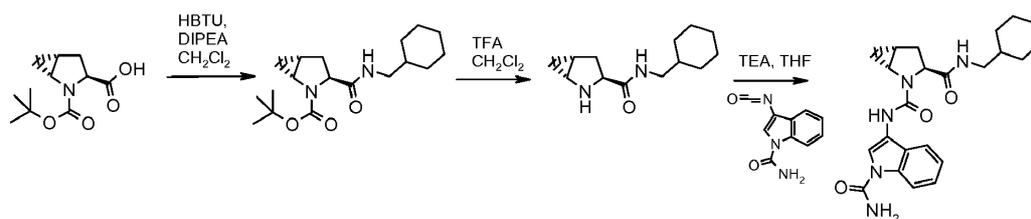
Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t _R (condiciones de HPLC)
11		(2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(1[B2]); 450.0 [M+H] ⁺ , 494.0-496.1 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 2.73 min.
12		(2,2-dimetil-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(1[B2]); 410.0 [M+H] ⁺ , 454.1 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 2.81 min.
13		(2,2-dicloro-1-metil-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(1[B3], 2[C2]); 464.0-466.0 [M+H] ⁺ , 486.0 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 3.75 min.
14		(3-trifluorometil-ciclohexilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(1[B3]); 492.0 [M+H] ⁺ , 514.0 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 4.01 min.
15		(1-ciclohexil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(1[B3]); 450.0 [M+H] ⁺ , 472.0 [M+Na] ⁺ ; t _R (d): 3.01 min.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t _R (condiciones de HPLC)
16		(2-fluoro-ciclohexilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(1[B3], 2[C9]); 442.3 [M+H] ⁺ , 464.3 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 3.60 min.
17		(3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico - Dia 1	(1[B3], 2[C8], 3 [Método 1]); 452.0 [M+H] ⁺ , 474.1 [M+Na] ⁺ ; t _R (d): 3.17 min.
18		(3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico - Dia 2	(1[B3], 2[C8], 3 [Método 1]); 452.0 [M+H] ⁺ , 474.1 [M+Na] ⁺ ; t _R (d): 3.17 min.
19		(1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-(2,2-dimetil-ciclopentilmetil)-amida del ácido aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico - Dia 1	(1[B3], 2[C8], 3 [Método 2]); 438.1 [M+H] ⁺ , 460.1 [M+Na] ⁺ ; t _R (d): 3.03 min.
20		(2,2-dimetil-ciclopentilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico - Dia 2	(1[B3], 2[C8], 3 [Método 2]); 438.1 [M+H] ⁺ , 460.0 [M+Na] ⁺ ; t _R (d): 3.06 min.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t _R (condiciones de HPLC)
21		(2,2-dimetil-ciclohexilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico - Dia 1	(1[B3], 2[C8], 3 [Método 3]); 452.3 [M+H] ⁺ ; t _R (b): 4.19 min.
22		(2,2-dimetil-ciclohexilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico - Dia 2	(1[B3], 2[C8], 3 [Método 3]); 452.3 [M+H] ⁺ ; t _R (b): 4.17 min.
23		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[1-(2,2-Dicloro-ciclopropil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico -Dia 1	(1[B7], 2[C5], 4); 480.1/482.1 [M+H] ⁺ , 497.1/499.1 [M+NH ₄] ⁺ , 524.1/526.1
			[M+HCOO] ⁻ ; t _R (k): 2.70 min.
24		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[1-(2,2-Dicloro-ciclopropil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico -Dia 2	(1[B7], 4); 480.1/482.1 [M+H] ⁺ , 497.1/499.1 [M+NH ₄] ⁺ , 524.1/526.1 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (k): 2.70 min.

(1) El derivado del ácido sustituido se preparó como se describe en la Parte B [Esquema]; (2) El derivado de amina sustituido se preparó como se describe en la Parte C [Esquema]; (3) Para condiciones de separación, vea la sección Separación [Método]; (4) Preparado utilizando el diastereoisómero correspondiente de 2-amino-2- (2,2-dicloro-ciclopropil) -etanol descrito en Esquema C5.

Esquema D2: Protocolo general para la preparación de Ejemplo 25: 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida]3-ciclohexilmetil-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico



A. tert-butil éster del ácido (1R,3S,5R)-3-(Ciclohexilmetil-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico

5 Una solución de 2-tert-butil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (250 mg, 1.1 mmol), ciclohexilmetilamina (0.150 ml, 1.15 mmol), HBTU (621 mg, 1,65 mmol) y DIPEA (0,57 ml, 3,3 mmol) en CH₂Cl₂ (11 ml) se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Waters Sunfire C18 OBD, 5 µm, 30x100, 20 a 100% de CH₃CN en H₂O en 20 min, CH₃CN y H₂O/0.1% de TFA, flujo 40 ml/min). Las fracciones puras se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título. MS (LC/MS): 323,4 [M+H]⁺; t_R (condiciones c de HPLC): 2,16 min.

B. ciclohexilmetil-amida trifluoroacetato del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

10 A una solución de tert-butilo éster del ácido (1R, 3S, 5R) -3- (ciclohexilmetil-carbamoil) -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato (352 mg, 1.09 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió TFA (5 ml, 65 mmol), la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h y se concentró. El producto se usó sin purificación adicional. MS (LC/MS): 223,3 [M+H]⁺; t_R (condiciones c de HPLC): 1,31 min.

15 C. 2-[(1-carbamoil-1 H-indol-3-il)-amida] 3-ciclohexilmetil-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico

20 A una solución de trifluoroacetato de ciclohexilmetil-amida del ácido (1R, 3S, 5R) -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (100 mg, 0.30 mmol) y TEA (104 µL, 0.74 mmol) en THF (5 ml) se añadió ácido 3-isocianato-indol-1-carboxílico (preparado como se describe en la Parte A, 60 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Waters Sunfire C18 OBD, 5 µm, 30x100, 20% a 100% de CH₃CN en H₂O en 20 min, CH₃CN y H₂O contenían TFA al 0,1%, flujo de 40 ml/min). Las fracciones puras se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título. MS (LC/MS): 424,4 [M+H]⁺; t_R (condiciones c de HPLC): 1,91 min.

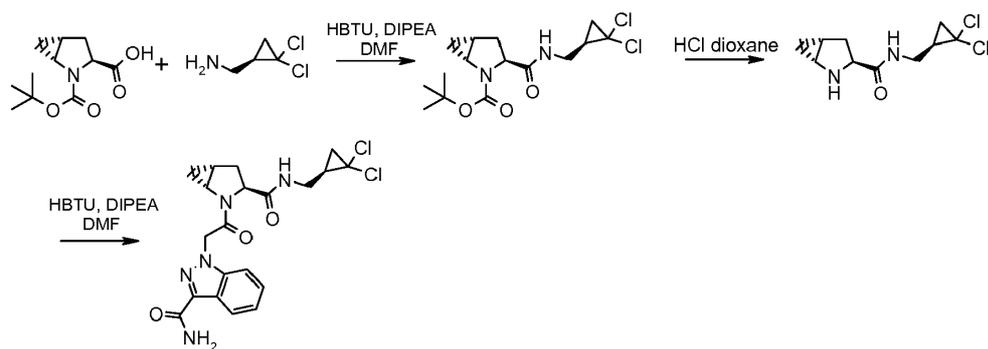
25 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Esquema D2 para la preparación del Ejemplo 25 a partir de bloques de construcción disponibles comercialmente, si no se indica lo contrario (véanse las notas al final de la tabla 2):

Tabla 2:

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t _R (condiciones de HPLC)
26		2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[(ciclohex-3-enilmetil)-amida] del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico	(1) 422.4 [M+H] ⁺ , 420.5 [M-H] ⁻ ; t _R (d): 3.61 min.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t _R (condiciones de HPLC)
27		2-[(1-carbamoyl-1H-indol-3-yl)-amida] 3-[(R)-2,2-dicloro-3,3-dimetil- ciclopropilmetil)-amida] del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza- biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico	(1, 2, 3[Método 16], 4[C2]); 478.0 [M+H] ⁺ ; t _R (d): 3.38 min
28		2-[(1-carbamoyl-1H-indol-3-yl)-amida] 3-[(R)-1-ciclohexil-etil)-amida] del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza- biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico	(1, 2) 438.4 [M+H] ⁺ , 482.3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (b): 4.59 min
29		2-[(1-carbamoyl-1H-indol-3-yl)-amida] 3-[(3-metilciclohexilmetil)-amida] del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza- biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico	(1, 2, 3[Método 18]); 438.3 [M+H] ⁺ , 482.3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (b): 4.63 min
30		2-[(1-carbamoyl-1H-indol-3-yl)-amida] 3-[(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)- etil-2,2-D3]-amida} del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza- biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico	(4[C4]); 467.2/469.1 [M+H] ⁺ , 465.1/467.2 [M-H] ⁻ ; t _R (k): 3.63 min
(1) Se usó DMF en lugar de CH ₂ Cl ₂ en el paso A; (2) se usó HCl (4 M / dioxano) en dioxano en lugar de TFA en CH ₂ Cl ₂ en la etapa B; (3) Para condiciones de separación, véase la sección Separación [Método]; (4) El derivado de amina sustituido usado en el paso A se preparó como se describe en la Parte C [Esquema].			

Esquema D3: Protocolo general para la preparación de Ejemplo 31: amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico



A. tert-butil éster del ácido (1R,3S,5R)-3-[[*(R)*-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil]-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico

5 A una mezcla de 2-tert-butil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (511 mg, 2.25 mmol), (*(R)* -2, 2-dicloro-ciclopropil) -metilamina (preparada como se describe en la Parte C, 300 mg, 2,14 mmol) y HBTU (975 mg, 2,57 mmol) en DMF (10 ml) se añadió DIPEA (1,12 ml, 6,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (separador de fases), se concentró y el producto se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (c-hexano/EtOAc 10/0 a 4/6) para proporcionar el compuesto del título. MS (UPLC/MS): 349,2-351,2 [M+H]⁺; t_R (condiciones h de HPLC): 0,96 min.

B. (*(R)*-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida clorhidrato del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

15 A una solución de tert-butil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -3-[[*(R)* -2,2-dicloro-ciclopropilmetil] -carbamoil] -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico se añadió (552 mg, 1,58 mmol) en dioxano en HCl 4N en dioxano (480 µL, 15,81 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se liofilizó para proporcionar el compuesto del título. MS (UPLC/MS): 249.1-251.1 [M+H]⁺; t_R (condiciones h de HPLC): 0,48 min.

C. amida del ácido 1-(2-[[*(R)*,3S,5R)-3-[[*(R)*-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil]-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxílico

20 A una solución de clorhidrato de (*(R)*-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R, 3S, 5R) -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3- carboxílico (293 mg, 0,82 mmol), ácido (3-carbamoil-indazol-1-il) -acético (preparado como se describe en la Parte A, 180 mg, 0,82 mmol) y HBTU (374 mg, 0,98 mmol) en DMF (5 ml) se añadió DIPEA (0,43 ml, 2,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y el producto se purificó por HPLC preparativa (XBridge C18 OBD, 5 µm, 30x100, 5% a 100% de CH₃CN en H₂O en 12 min, CH₃CN y H₂O/7,3 mM de NH₃, flujo 45 ml/min). Las fracciones puras se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título. MS (UPLC/MS): 467,1-469.2 [M+H]⁺; t_R (condiciones h de HPLC): 0,78 min.

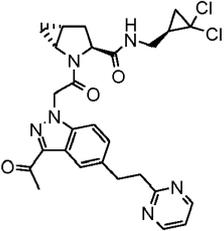
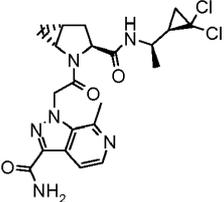
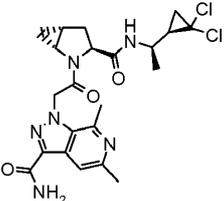
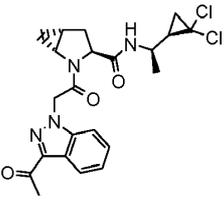
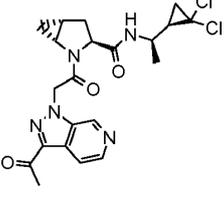
25 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Esquema D3 para la preparación del Ejemplo 31 a partir de bloques de construcción disponibles comercialmente, si no se indica lo contrario (véanse las notas al final de la tabla 3):

Tabla 3:

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t _R (condiciones de HPLC)
32		[[<i>(R)</i> -1-((<i>(R)</i> -2,2-dicloro-ciclopropil)-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 - Dia 1	(2[C4], 4, 5[A3]); 571.2-573.2 [M+H] ⁺ , 615.2-617.1 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (c): 1.85 min.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t _R (condiciones de HPLC)
33		[1-(2,2-dicloro-ciclopropil)-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 - Día 2	(2[C4], 4, 5[A3]); 571.2-573.3 [M+H] ⁺ , 615.4-617.3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (c): 1.91 min.
34		[1-(2,2-dicloro-ciclopropil)-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 - Día 3	(2[C4], 4, 5[A3]); 571.2-573.2 [M+H] ⁺ ; t _R (c): 1.97 min.
35		[1-(2,2-dicloro-ciclopropil)-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 - Día 4	(2[C4], 4, 5[A3]); 571.2-573.3 [M+H] ⁺ ; t _R (c): 1.90 min.
36		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoyl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico	(2[C4], 4, 5[A6]); 481.2-483.3 [M+NH ₄] ⁺ , 508.2-510.2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (c): 1.72 min.
37		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoyl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	(2[C4], 4, 5[A7]); 465.3-467.2 [M+H] ⁺ , 509.2-511.2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (c): 1.07 min.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t_R (condiciones de HPLC)
38		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c] piridin-3-carboxílico	(2[C4], 4, 5[A8]); 479.3-481.2 [M+H] ⁺ , 523.3-525.3 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (c): 1.09 min.
39		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5-etil-1H-pirazolo[3,4-c] piridin-3-carboxílico	(2[C4], 4, 5[A7]); 493.3-495.3 [M+H] ⁺ , 537.3-539.3 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (c): 1.15 min.
40		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5-(tiazol-2-ilmetoxi)-1H-indazol-3-carboxílico	(2[C1], 5[A10]); 562.9 [M+H] ⁺ ; t_R (b): 4.14 min.
41		amida del ácido 6-Cloro-1-(2-((2S,3S,4S)-2-(((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico	(1[B4], 2[C1], 4, 5[A11], 6); 542.3-544.1 [M+Na] ⁺ , 564.2-566.3 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (c): 1.69 min.
42		amida del ácido 1-(2-((2S,3S,4S)-2-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico	(1[B4], 2[C1], 4, 5[A6], 6); 503.2-505.3 [M+NH ₄] ⁺ , 530.3-532.3 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (c): 1.52 min.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t_R (condiciones de HPLC)
43		((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(2-pirimidin-2-il-etil)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(2[C1], 5[A5], 6); 555.3-557.3 [M+NH ₄] ⁺ , 599.4-601.4 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (c): 1.63 min.
44		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoi]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-7-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	(2[C4], 4, 5[A7]); 478.9 [M+H] ⁺ , 477.1 [M-H] ⁻ , 523.0-525.1 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 3.12 min.
45		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etil carbamoi]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5,7-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	(2[C4], 4, 5[A7]); 493.0 [M+H] ⁺ , 537.1-539.0 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 3.20 min.
46		[(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(2[C4], 4, 5[A1]); 463.2 [M+H] ⁺ , 461.2 [M-H] ⁻ , 507.2-509.2 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (c): 1.85 min.
47		[(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(2[C4], 4, 5[A2]); 464.2-466.2 [M+H] ⁺ , 508.2-510.2 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (c): 1.40 min.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t_R (condiciones de HPLC)
48		amida del ácido 1-(2-((2S,3S,4S)-2-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoyl)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-6-metil-1H-indazol-3-carboxílico	(1[B4], 2[C1], 4, 5[A11], 6); 517.3-519.3 [M+NH ₄] ⁺ , 544.3-546.3 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (c): 1.73 min.
49		amida del ácido 6-Chloro-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoyl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico	(2[C4], 4, 5[A11]); 498.2 [M+H] ⁺ , 542.2-544.2 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (h): 0.95 min.
50		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[1-(2,2-Dicloro-ciclopropil)-2-hidroxiethylcarbamoyl]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 3	(3, 4, 5[A6], 6, 10); 480.2 [M+H] ⁺ , 478.4 [M-H] ⁻ ; t_R (c): 1.64 min.
51		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[1-(2,2-Dicloro-ciclopropil)-2-hidroxiethylcarbamoyl]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 4	(3, 4, 5[A6], 6, 10); 480.2 [M+H] ⁺ , 478.4-480.2 [M-H] ⁻ ; t_R (c): 1.40 min.
52		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5S)-3-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoyl)-5-hidroxi-metilo-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico	(1[B1], 2[C1], 5[A6]); 480.2 [M+H] ⁺ , 478.2 [M-H] ⁻ ; t_R (b): 3.48 min.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t_R (condiciones de HPLC)
53		[(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil-etil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-6-metil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(2[C4], 4, 5[A4]); 586.2 [M+H] ⁺ , 584.0 [M-H] ⁻ ; t_R (b): 4.46 min.
54		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-1-Ciclohexil-etilcarbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico	(5[A6]); 438.4 [M+H] ⁺ , 482.4 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 4.35 min.
55		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-1-Ciclohexil-etilcarbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	(5[A7]); 439.3 [M+H] ⁺ , 483.3 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 3.51 min.
56		((R)-2,2-dicloro-ciclopropil metil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(4-metil-pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(2[C1],5[A3]); 571.0-573.1 [M+H] ⁺ , 569.0 [M-H] ⁻ , 615.0-617.0 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 4.20 min.
57		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5S)-3-[(R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoil]-5-hidroximetilo)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxílico	(1[B1], 2[C4], 3, 4, 5[A6], 6); 494.2 [M+H] ⁺ , 538.2-540.1 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (i): 1.38 min.

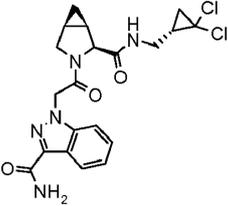
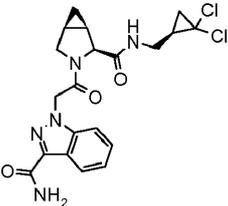
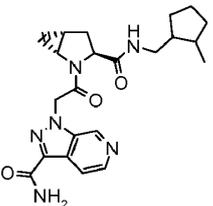
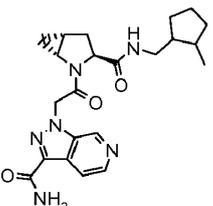
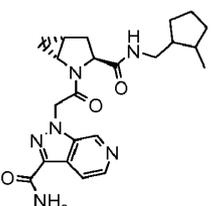
Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t_R (condiciones de HPLC)
58		amida del ácido 1-(2-((2S,4R)-2-[(R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoil]-4-fluoro-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico	(2[C4], 3, 4, 5[A6], 6) 470.1 [M+H] ⁺ , 514.3-516.3 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (i): 1.52 min.
59		amida del ácido 1-(2-((2S,3S,4S)-2-[(R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoil]-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxílico	(1 [B4], 2[C4], 3, 4, 5[A6], 6); 500.1-502.1 [M+H] ⁺ , 544.2-546.1 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (i): 1.59 min.
60		amida del ácido 1-(2-((2S,4R)-2-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-4-fluoro-4-metil-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico	(1[B5], 2[C1], 5[A6]); 470.1 [M+H] ⁺ , 468.3 [M-H] ⁻ ; t_R (f): 3.19 min.
61		[(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(2[C4], 4, 5[A3], 7); 575.2 [M+H] ⁺ , 598.2 [M+Na] ⁺ ; t_R (f): 3.44 min.
62		(3,3-difluoro-ciclobutilmetil)-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	(4, 5[A3], 7); 539.3 [M+H] ⁺ , 537.3 [M-H] ⁻ , 583.3 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (f): 3.12 min.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t_R (condiciones de HPLC)
63		[(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(2[C4], 4, 5[A3], 7); 588.1 [M+H] ⁺ , 586.2 [M-H] ⁻ ; t_R (f): 4.00 min.
64		[(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(2[C4], 4, 5[A3], 7); 573.2-575.1 [M+H] ⁺ ; t_R (f): 3.71 min.
65		(3-metil-ciclobutilmetil)-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 (mezcla de 4 diastereoisómeros)	(2[C6], 4, 5[A3], 7); 534.2 [M+NH ₄] ⁺ , 561.2 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (f): 3.56 min.
66		[(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(2[C4], 4, 5[A3], 7); 573.1 [M+H] ⁺ , 617.2 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (f): 3.97 min.
67		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(2,2-Difluoro-ciclopropilmetil)-carbamoi]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxílico	(2[C2], 5[A6]) 418.0 [M+H] ⁺ , 440.0 [M+Na] ⁺ ; t_R (b): 2.80 min.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t_R (condiciones de HPLC)
68		((S)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(4, 5[A2], 9[Método 4]); 450.0-452.0 [M+H] ⁺ ; t_R (d): 3.20 min.
69		((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(4, 5[A2], 9[Método 4]); 450.0-452.0 [M+H] ⁺ ; t_R (d): 3.18 min.
70		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((S)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico	(4, 5[A6], 9[Método 5]); 450.0 [M+H] ⁺ , 471.9 [M+Na] ⁺ ; t_R (b): 3.00 min.
71		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((S)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	(4, 5[A7], 9[Método 6]); 451.0 [M+H] ⁺ , 449.0 [M-H] ⁻ ; t_R (b): 2.54 min.
72		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	(4, 5[A7], 9[Método 6]); 451.0 [M+H] ⁺ ; t_R (b): 2.52 min.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t _R (condiciones de HPLC)
73		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1R,3R) o (1S,3S)-2,2-Dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 1	(2[C3], 5[A6], 9 [Método 7]); 464.0 [M+H] ⁺ , 486.0 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 4.14 min.
74		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1R,3R) o (1S,3S)-2,2-Dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxílico -Dia 2	(2[C3], 5[A6], 9 [Método 7]); 463.9 [M+H] ⁺ , 486.0 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 4.13 min.
75		((1R,3R) o (1S,3S)-2,2-dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-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 - Dia 1	(2[C3], 5[A3], 8, 9 [Método 8]); 571.0 [M+H] ⁺ , 593.0 [M+Na] ⁺ ; t _R (d): 3.29 min.
76		((1R,3R) o (1S,3S)-2,2-dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-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 - Dia 2	(2[C3], 5[A3], 8, 9 [Método 8]); 571.0 [M+H] ⁺ , 592.9 [M+Na] ⁺ ; t _R (d): 3.27 min.
77		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1R,3S) o (1S,3R)-2,2-Dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 1	(2[C3], 5[A6], 8, 9 [Método 9]); 463.9 [M+H] ⁺ , 486.0 [M+Na] ⁺ ; t _R (d): 3.15 min.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t_R (condiciones de HPLC)
78		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1R,3S) o (1S,3R)-2,2-Dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 2	(2[C3], 5[A6], 8, 9 [Método 9]); 464.0 [M+H] ⁺ , 486.0 [M+Na] ⁺ ; t_R (d): 3.15 min.
79		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1R,3S) o (1S,3R)-2,2-Dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico - Dia 1	(2[C3], 5[A7], 8, 9 [Método 10]); 465.0 [M+H] ⁺ ; t_R (d): 2.70 min.
80		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1R,3S) o (1S,3R)-2,2-Dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico - Dia 2	(2[C3], 5[A7], 8, 9 [Método 10]); 465.0 [M+H] ⁺ ; t_R (d): 2.69 min.
81		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1R,3R) o (1S,3R)-2,2-Dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico - Dia 1	(2[C3], 5[A7], 8, 9 [Método 11]); 465.0 [M+H] ⁺ , 487.0 [M+Na] ⁺ ; t_R (d): 2.70 min.
82		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1R,3R) o (1S,3S)-2,2-Dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico - Dia 2	(2[C3], 5[A7], 8, 9 [Método 11]); 465.0 [M+H] ⁺ , 486.9 [M+Na] ⁺ ; t_R (d): 2.69 min.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t_R (condiciones de HPLC)
83		amida del ácido 1-(2-((1R,2S,5S)-2-(((S)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoiil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico	(5[A6], 9 [Método 12]); 467.1-469.3 [M+H] ⁺ , 494.2-496.3 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 3.86 min.
84		amida del ácido 1-(2-((1R,2S,5S)-2-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoiil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico	(5[A6], 9 [Método 12]); 467.2-469.2 [M+H] ⁺ , 494.1-496.2 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 3.84 min.
85		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((2-Metil-ciclopentilmetil)-carbamoiil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico - Dia 1	(5[A7], 9 [Método 13]); 425.3 [M+H] ⁺ , 469.4 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 3.42 min.
86		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((2-Metil-ciclopentilmetil)-carbamoiil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)-1 H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico - Dia 2	(5[A7], 9 [Método 13]); 425.3 [M+H] ⁺ , 469.4 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 3.40 min.
87		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((2-Metil-ciclopentilmetil)-carbamoiil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico - Dia 3	(5[A7]), 9 [Método 13]; 425.3 [M+H] ⁺ , 469.6 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 3.37 min.

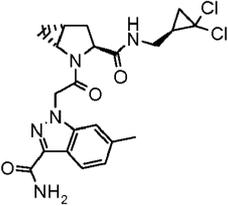
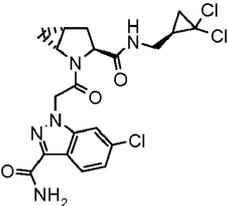
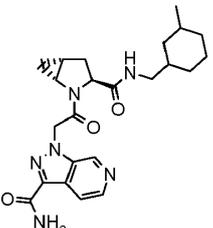
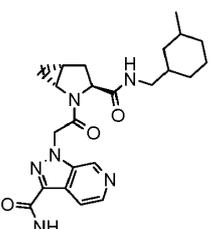
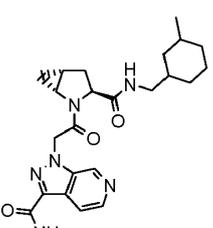
Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t_R (condiciones de HPLC)
88		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(2-Metil-ciclopentilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico - Día 4	(5[A7], 9 [Método 13]); 425.3 [M+H] ⁺ , 469.3 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 3.35 min.
89		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(3-Metil-ciclopentilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxílico - Día 1	(5[A6], 9 [Método 14]); 424.3 [M+H] ⁺ , 468.3 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (f): 3.57 min.
90		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(3-Metil-ciclopentilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxílico - Día 2 y Día 3	(5[A6], 9 [Método 14]); 424.3 [M+H] ⁺ , 468.3 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (f): 3.56 min
91		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(3-Metil-ciclopentilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxílico - Día 4	(5[A6], 9 [Método 14]); 424.3 [M+H] ⁺ , 468.4 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (f): 3.57 min
92		((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(5[A2], 9 [Método 15]); 450.0-452.0 [M+H] ⁺ , 494.0-496.0 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (d):
			3.78 min

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t_R (condiciones de HPLC)
93		((S)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-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	(5[A3], 9 [Método 15]); 556.9 [M+H] ⁺ , 601.2 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 4.17 min
94		((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-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	(5[A3], 9 [Método 15]); 558.1 [M+H] ⁺ , 603.1 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 4.17 min
95		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico	(5[A8], 9 [Método 15]); 451.0 [M+H] ⁺ , 495.1-497.0 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (d): 2.49 min
96		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5,6-difluoro-1H-indazol-3-carboxílico	(5[A9], 9 [Método 15]); 486.0 [M+H] ⁺ , 530.0-532.0 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 4.18 min
97		amida del ácido 5-Cloro-1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico	(5[A9], 9 [Método 15]); 483.9 [M+H] ⁺ , 528.0-530.0 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 4.24 min

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t_R (condiciones de HPLC)
98		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5-fluoro-1H-indazol-3-carboxílico	(5[A9], 9 [Método 15]); 468.0 [M+H] ⁺ , 512.0-514.0 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 4.01 min
99		((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(3-fluoro-piridin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(5[A3], 9 [Método 15]); 574.0 [M+H] ⁺ ; t_R (b): 3.58 min
100		((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(1-pirimidin-2-il-etoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(5[A3], 9 [Método 15]); 571.2 [M+H] ⁺ ; t_R (b): 4.28 min
101		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((S)-2,2-Dicloro-3,3-dimetil-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	(2[C2], 5[A7], 9 [Método 16]); 478.9 [M+H] ⁺ , 523.0-525.1 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 3.58 min
102		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-3,3-dimetil-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	(2[C2], 5[A7], 9 [Método 16]); 478.9 [M+H] ⁺ , 523.0-525.1 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 3.59 min

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t_R (condiciones de HPLC)
103		((S)-2,2-dicloro-3,3-dimetil-ciclopropilmetil)-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[C2], 5[A3], 9 [Método 16]); 585.0 [M+H] ⁺ , 629.0-631.0 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 4.56 min
104		((R)-2,2-dicloro-3,3-dimetil-ciclopropilmetil)-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[C2], 5[A3], 9 [Método 16]); 585.1 [M+H] ⁺ , 629.0-631.0 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 4.57 min
105		((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(tiazol-4-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(5[A3], 9 [Método 15]); 562.0 [M+H] ⁺ ; t_R (b): 4.48 min
106		((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(tiazol-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(5[A3], 9 [Método 15]); 562.0 [M+H] ⁺ ; t_R (b): 4.56 min
107		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-3,3-dimetilciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxílico	(2[C2], 5[A6], 9 [Método 16]); 478.0-480.0 [M+H] ⁺ , 522.1 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 4.43 min

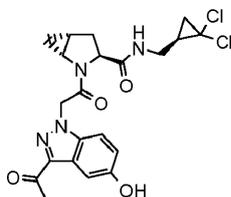
Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t_R (condiciones de HPLC)
108		((1R,3S) o (1S,3R)-2,2-dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico - Dia 1	(2[C3], 5[A3], 9 [Método 17]); 571.0-573.0 [M+H] ⁺ , 615.1-617.0 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (d): 3.27 min
109		((1R,3S) o (1S,3R)-2,2-dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-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 - Dia 2	(2[C3], 5[A3], 9 [Método 17]); 571.0-573.0 [M+H] ⁺ , 615.1-617.0 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (d): 3.28 min
110		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoyl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-3-carboxílico	(5[A10], 9 [Método 15]); 558.0 [M+H] ⁺ , 556.0 [M-H] ⁻ ; t_R (b): 3.77 min
111		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoyl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5,7-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	(5[A7], 9 [Método 15]); 479.5-480.1 [M+H] ⁺ , 524.0-525.1 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 3.15 min.
112		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoyl)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-7-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	(5[A7], 9 [Método 15]); 465.0 [M+H] ⁺ , 509.0-511.1 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 3.08 min.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t_R (condiciones de HPLC)
113		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoi]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-6-metil-1H-indazol-3-carboxílico	(5[A11], 6, 9 [Método 15]); 481.2-483.2 [M+NH ₄] ⁺ , 508.1-510.2 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (c): 1.81 min
114		amida del ácido 6-Cloro-1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoi]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico	(5[A11], 6, 9 [Método 15]); 484.1-486.1 [M+H] ⁺ , 528.1-530.0 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (c): 1.91 min
115		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(3-metilciclohexilmetil)-carbamoi]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico - Dia 1	(5[A7], 9 [Método 18]); 439.4 [M+H] ⁺ , 483.4 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 3.66 min
116		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(3-metilciclohexilmetil)-carbamoi]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico - Dia 2	(5[A7], 9 [Método 18]); 439.4 [M+H] ⁺ , 483.5 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 3.65 min
117		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(3-metilciclohexilmetil)-carbamoi]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico - Dia 3	(5[A7], 9 [Método 18]); 439.4 [M+H] ⁺ , 483.4 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 3.69 min

Ejemplo	Estructura	Nombre	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t_R (condiciones de HPLC)
118		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(3-metilciclohexilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico - Día 4	(5[A7], 9 [Método 18]); 439.4 [M+H] ⁺ , 483.5 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 3.69 min
119		(3-metilciclohexilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico - Día 1	(5[A2], 9 [Método 18]); 438.1 [M+H] ⁺ , 482.2 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 4.08 min
120		(3-metilciclohexilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico - Día 2	(5[A2], 9 [Método 18]); 438.1 [M+H] ⁺ , 482.2 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (b): 4.07 min
121		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etil-2,2,2-D3-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico	(2[C4], 4, 5[A6], 7) 467.2/469.1 [M+H] ⁺ , 484.2/486.1 [M+Na] ⁺ , 511.1/513.2 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (k): 3.21 min

(1) El derivado del ácido sustituido usado en el paso A se preparó como se describe en la Parte B [Esquema]; (2) El derivado de amina sustituido usado en el paso A se preparó como se describe en la Parte C [Esquema]; (3) Se usó T₃P en lugar de HBTU en el paso A y la reacción se realizó en CH₂Cl₂; (4) se usó TFA en CH₂Cl₂ en lugar de HCl (4 M / dioxano) en dioxano en la etapa B; (5) El derivado del ácido sustituido usado en el paso C se preparó como se describe en la Parte A [Esquema]; (6) se usó T₃P en lugar de HBTU en el paso C y la reacción se realizó en CH₂Cl₂; (7) se usó CH₂Cl₂ en lugar de DMF en el paso A; (8) se usó CH₃CN en lugar de DMF en el paso A; (9) Para la condición de separación, véase la sección Separación [Método]; (10) Se preparó usando el diastereoisómero correspondiente de 2-amino-2-(2,2-dicloro-ciclopropil)-etanol descrito en el Esquema C5.

Ejemplo 122: ((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-5-hidroxi-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

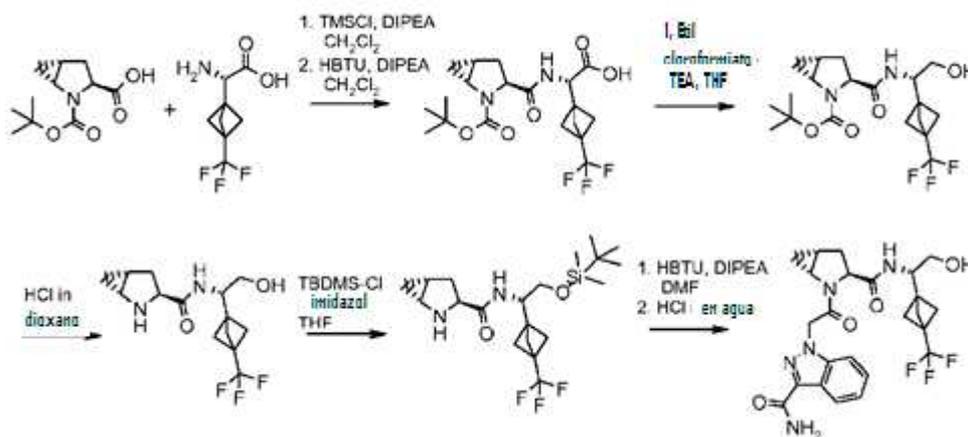


- 5 A una solución de ((1R, 3S, 5R) -2- (2- (3-acetil-5- (benciloxi) -1H-indazol-1-il) acetil)-N-(((R) -2) 2-diclorociclopropil) metil) -2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (80 mg, 0.144 mmol) en TFA (1 ml) a 0 °C se añadió tioanisol (0.170 ml, 1.44 mmol), luego la mezcla de reacción se llevó hasta TA y se agitó durante 18 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Waters Sunfire C18 OBD, 5 µm, 30x100 mm, flujo: 40 ml/min, eluyente: 5-100 % CH₃CN/H₂O/20 min, 100% CH₃CN/2 min, CH₃CN y H₂O que contiene TFA al 0,1%). Las fracciones puras se combinaron y liofilizaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. MS (LC/MS): 465.0 [M+H]⁺, 487.0 [M+Na]⁺, 465.0 [MH]⁻; t_R (condiciones b): 3,98 min.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-5-(benciloxi)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(((R)-2,2-diclorociclopropil)metil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida

- 15 Se preparó como se describe en el esquema D3, con ácido 2- (3-acetil-5- (benciloxi) -1H-indazol-1-il)acético (preparado como se describe en la Parte A) en lugar del ácido (3-carbamoil-indazol-1-il) -acético en la etapa C. MS (LC/MS): 555.0 [M+H]⁺, 578.0 [M+Na]⁺, 599.0 [M + HCOO]⁻; t_R (condiciones b): 5.18 min

Ejemplo 123: amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(S)-2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-biciclo[1.1.1]pent-1-il)-etil]carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico



- 20 A. tert-butil éster del ácido (1R,3S,5R)-3-[[S)-Carboxi-(3-trifluorometil-biciclo[1.1.1]pent-1-il)-metil]-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico

- 25 Una solución del ácido (S) -2-amino-2- (3- (trifluorometil) biciclo[1.1.1] pentan-1-il)acético (300 mg, 1.43 mmol), DIPEA (1 ml, 5.74 mmol) y cloruro de trimetilsililo (0,4 ml, 3,16 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se agitó a TA durante 1 h. Una solución de éster activo preformado de 2-tert-butil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (1.50 mmol), (preparado a partir de 2-tert-butil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico (342 mg, 1.50 mmol), HBTU (598 mg, 1.58 mmol) y DIPEA (0.276 ml, 1,58 mmol) en CH₂Cl₂ (5,00 ml) se agitó durante 30 mEn una TA) se añadió a la solución del ácido (S) -2-amino-2- (3- (trifluorometil) biciclo[1.1.1] pentan-1-il)acético y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en HCl acuoso 1 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases), se concentraron y el producto se purificó por HPLC preparativa (Waters Sunfire, C18-OBD, 5 µm, 30x100 mm, eluyente: CH₃CN al 5% al 100% en H₂O en 18 min, CH₃CN y H₂O que contiene 0,1% de TFA, flujo: 40 ml/min). La liofilización de las fracciones puras proporcionó el compuesto del título. MS (UPLC/MS): 419,2 [M+H]⁺; t_R (HPLC, condiciones h): 0,92 min.

B. tert-butil éster del ácido (1R,3S,5R)-3-[(S)-2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-biciclo[1.1.1]pent-1-il)-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico

5 A una solución agitada de tert-butil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -3-[(S) -carboxi- (3-trifluorometil-biciclo[1.1.1] pent-1-il) -metil] -carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (310 mg, 0.74 mmol) en THF seco (3.7 ml) bajo una atmósfera de argón se añadió TEA (0.20 ml, 1.48 mmol) y clorofornato de etilo (0.085 ml, 0,89 mmol) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. El precipitado se filtró y se lavó con THF. El filtrado se enfrió hasta 0 °C y se añadió una suspensión de NaBH₄ (30,8 mg, 0,81 mmol) en THF (3,70 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h. Se añadió una suspensión adicional de NaBH₄ (30,8 mg, 0,81 mmol) en THF (3,70 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La reacción se detuvo con NH₄Cl saturado acuoso y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron. El producto se usó sin purificación adicional. MS (UPLC/MS): 405,2 [M+H]⁺; t_R (HPLC, condiciones h): 0,95 min.

C. clorhidrato de [(S)-2-hidroxi-1-(3-trifluorometil-biciclo[1.1.1]pent-1-il)-etil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

15 Una solución de tert-butil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -3-[(S) -2-hidroxi-1- (3-trifluorometil-biciclo[1.1.1] pent-1-il) -etilcarbamoil] -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (60 mg, 0.15 mmol) en HCl 4M en dioxano se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto se usó sin purificación adicional. MS (UPLC/MS): 303,3 [M-H]⁻; t_R (HPLC, condiciones h): 0,56 min.

D. [(S)-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1-(3-trifluorometil-biciclo[1.1.1]pent-1-il)-etil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

20 A una solución de clorhidrato de [(S)-2-hidroxi-1-(3-trifluorometil-biciclo[1.1.1]pent-1-il)-etil]-amida del ácido (1R, 3S, 5R) -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3- carboxílico (40 mg, 0,13 mmol) en THF (438 µL) se añadieron TBDMS-Cl (21,79 mg, 0,14 mmol) e imidazol (9,84 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Se añadió TBDMS-Cl (21,79 mg, 0,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (separador de fases) y se concentró. MS (UPLC/MS): 419,3 [M+H]⁺; t_R (HPLC, condiciones h): 1,06 min.

E. amida del ácido 1-(2-[(1R,3S,5R)-3-[(S)-2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-biciclo[1.1.1]pent-1-il)-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico

30 Una solución de [(S)-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1-(3-trifluorometil-biciclo[1.1.1]pent-1-il)-etil]-amida del ácido (1R, 3S, 5R) -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (63,7 mg, 0,09 mmol), ácido (3-carbamoil-indazol-1-il) -acético (preparado como se describe en la Parte A, 30,0 mg, 0,14 mmol), HBTU (41,6 mg, 0,11 mmol) y DIPEA (0,048 ml, 0,27 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a TA durante la noche. El producto se purificó por HPLC preparativa (XBridge C18 OBD, 5 µm, 30x100, 5% a 100% de CH₃CN en H₂O en 12 min, CH₃CN y H₂O contenían 7,3 mM de NH₃, flujo 45 ml/min). Las fracciones puras se concentraron. El residuo se recogió en HCl 1 N (0,275 ml), se agitó durante 2 h a TA y posteriormente se liofilizó. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ y salmuera, se secó (separador de fases) y concentró. El producto se disolvió en CH₃CN/H₂O y se liofilizó. MS (UPLC/MS): 506,2 [M+H]⁺; t_R (condiciones f de HPLC): 3,22 min.

Sección de separación

Método 1:

40 La mezcla del Ejemplo 17 y el Ejemplo 18 se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparativa (columna: Chiralpak AD, 20 µm, 390 x 76,5 mm; eluyente: heptano: EtOH: MeOH 75:15:15, tasa de flujo: 80 ml/min) para dar el Ejemplo 17-Día 1: t_R (Chiralpak AD-H, 5 µM, 250 x 4,6 mm, heptano: EtOH: MeOH 75:15:15, tasa de flujo: 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 13,49 min y Ejemplo 18-Día 2: t_R (Chiralpak AD-H, 5 µM, 250 x 4,6 mm, heptano: EtOH: MeOH 75:15:15, tasa de flujo: 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 20,54 min.

Método 2:

45 La mezcla del Ejemplo 19 y el Ejemplo 20 se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparativa (columna: Chiralpak IC, 250 x 20 mm; eluyente: heptano: i-PrOH: EtOAc 75:15:15, tasa de flujo: 12 ml/min) para dar el Ejemplo 19-Día 1: t_R (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, heptano: i-PrOH: EtOAc 75:15:15, tasa de flujo: 1 ml/min, detección: UV a 310 nm): 12,21 min y Ejemplo 20 Día 2: t_R (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, heptano: i-PrOH: EtOAc 75:15:15, tasa de flujo: 1 ml/min, detección: UV a 310 nm): 15,06 min.

Método 3:

50 La mezcla del Ejemplo 21 y el Ejemplo 22 se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparativa (columna: Chiralpak AD, 20 µm, 500 x 48 mm; eluyente: EtOH 100%, tasa de flujo: 100 ml/min) para dar el Ejemplo 21-Diámetro

1: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, EtOH 100, tasa de flujo: 0,5 ml/min, detección: UV a 210 nm): 19,75 min y Ejemplo 22-Dia2: t_R (Chiralpak AD -H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, EtOH 100, tasa de flujo: 0,5 ml/min, detección: UV a 210 nm): 25,21 min.

Método 4:

5 La mezcla del Ejemplo 68 y el Ejemplo 69 se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparativa (columna: Chiralpak AD, 20 μ m, 500 x 50 mm; eluyente: heptano: EtOH 30:70, tasa de flujo: 50 ml/min) para dar Ejemplo 68: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, EtOH 100, tasa de flujo: 0,8 ml/min, detección: UV a 210 nm): 11,36 min y Ejemplo 69: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, EtOH 100%, tasa de flujo: 0,8 ml/min, detección: UV a 210 nm): 16,3 min.

10 Método 5:

15 La mezcla de amida del ácido 1- (2- {1R, 3S, 5R} -3-(((S) -2,2-dicloro-ciclopropilmetil) -carbamoil] -2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il) -2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico y amida del ácido 1-(2-{1R,3S,5R} -3-(((R) -2,2-dicloro-ciclopropilmetilo)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico se separó en sus diastereoisómeros mediante SFC quiral preparativa (columna: Chiralpak AD-H, 250 x 30 mm; eluyente: scCO₂: MeOH: IPA 60: 40: 1, tasa de flujo: 100 ml/min, presión: 120 bar) para dar el Ejemplo 70: t_R (SFC, Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, scCO₂: MeOH: IPA 65: 35: 1, tasa de flujo: 3 ml/min, detección: UV a 215 nm, presión: 150 bar): 3,73 min y Ejemplo 31: t_R (SFC, Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, scCO₂: MeOH: IPA 65: 35: 1, tasa de flujo: 3 ml/min, detección: UV a 215 nm, presión: 150 bar): 6,30 min.

Método 6:

20 La mezcla de amida del ácido 1- (2- {1R, 3S, 5R} -3-(((S) -2,2-dicloro-ciclopropilmetil) -carbamoil] -2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il) -2-oxo-etil) -1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico y amida del ácido 1- (2-({1R, 3S, 5R} -3-[(2,2-dicloro-ciclopropilmetil) -carbamoil] -2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il) -2-oxo-etil) -1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparativa (columna: Chiralpak AD-H, 250 x 20 mm; eluyente: EtOH: MeOH 70:30, tasa de flujo: 9 ml/min) para dar el Ejemplo 71: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, EtOH: MeOH 50:50, tasa de flujo: 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 5,67 min y Ejemplo 72: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, EtOH: MeOH 50:50, tasa de flujo: 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 9,52 min.

Método 7:

30 La mezcla de amida del ácido 1-(2-({1R, 3S, 5R} -3-(((1R, 3R) y (1S, 3S) -2,2-dicloro-3-metil-ciclopropilmetil) -carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il) -2-oxo-etil) -1H-indazol-3-carboxílico se separó en sus diastereoisómeros mediante SFC quiral preparativa (columna: Chiralpak AD-H, 250 x 30 mm; eluyente: scCO₂: MeOH 65:35, tasa de flujo: 120 ml/min, presión: 150 bar) para dar el Ejemplo 73: t_R (SFC, Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, scCO₂: MeOH 70:30, tasa de flujo: 3 ml/min, detección: UV a 215 nm, presión: 150 bar): 5,51 min y Ejemplo 74: t_R (SFC, Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, scCO₂: MeOH 70:30, tasa de flujo: 3 ml/min, detección: UV a 215 nm, presión: 150 bar): 6,07 min.

35 Método 8:

40 La mezcla de ((1R, 3R) 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 o (1S, 3S) -2,2-dicloro-3-metil-ciclopropilmetil) -amida se separó en sus diastereoisómeros mediante SFC quiral preparativa (columna: Chiralpak AD-H, 250 x 30 mm; eluyente: scCO₂: MeOH 50:50, tasa de flujo: 80 ml/min, presión: 120 bar) para dar el Ejemplo 75: t_R (SFC, Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, scCO₂: MeOH 50:50, tasa de flujo: 3 ml/min, detección: UV a 325 nm, presión: 150 bar): 4,16 min y Ejemplo 76: t_R (SFC, Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, scCO₂: MeOH 50:50, tasa de flujo: 3 ml/min, detección: UV a 325 nm, presión: 150 bar): 9,97 min.

Método 9:

45 La mezcla de amida del ácido 1-(2-({1R, 3S, 5R} -3-(((1R, 3S) o (1S,3R)-2,2-dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-carbamoil] -2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il) -2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico se separó en sus diastereoisómeros mediante HPLC quiral preparativa (columna: Chiralpak AD-H, 250 x 20 mm; eluyente: heptano: EtOH: MeOH 75:15:10, tasa de flujo: 11 ml/min) para dar el Ejemplo 77: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, heptano: EtOH: MeOH 75:15:10, tasa de flujo: 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 16,54 min y Ejemplo 78: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, heptano: EtOH: MeOH 75: 15:10, tasa de flujo: 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 20,15 min

50 Método 10:

La mezcla de amida del ácido 1-(2-{1R,3S,5R}-3-(((1R, 3S) y (1S, 3R) -2,2-dicloro-3-metil-ciclopropilmetil) -carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico se separó en sus diastereoisómeros mediante SFC quirál preparativa (columna : Chiralpak AD-H, 250 x 30 mm; eluyente: scCO₂: i-PrOH: IPA 70: 30: 0,3, tasa de flujo: 90 ml/min, presión: 120 bar) para dar el Ejemplo 79: t_R (SFC, Chiralpak AD -H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, scCO₂: i-PrOH: IPA 65: 35: 0,35, tasa de flujo: 3 ml/min, detección: UV a 308 nm, presión: 150 bar): 4,95 min y Ejemplo 80 : t_R (SFC, Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, scCO₂: i-PrOH: IPA 65: 35: 0,35, tasa de flujo: 3 ml/min, detección: UV a 308 nm, presión 150 bar): 6,89 min.

Método 11:

La mezcla de amida del ácido 1-(2-{1R,3S,5R}-3-(((1R,3R) y (1S,3S) -2,2-dicloro-3-metil-ciclopropilmetil) -carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quirál preparativa (columna : Chiralpak IA, 20 µm, 200 x 50 mm; eluyente: heptano: DMME: MeOH: DEA 50: 40: 10: 0,05, tasa de flujo: 70 ml/min) para dar el Ejemplo 81: t_R (Chiralpak IA, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano: DMME: MeOH: DEA 50: 40: 10: 0,05), tasa de flujo: 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 7,35 min y Ejemplo 82: t_R (Chiralpak IA, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano: DMME: MeOH: DEA 50: 40: 10: 0,05, tasa de flujo: 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 8,47 min.

Método 12:

La mezcla del Ejemplo 83 y el Ejemplo 84 se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quirál preparativa (columna: Chiralpak AD, 20 µm, 500 x 48 mm; eluyente: heptano: EtOH: MeOH 60:20:20, tasa de flujo: 90 ml/min) para dar el Ejemplo 83: t_R (Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano: EtOH 60:40, tasa de flujo: 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 9,29 min y Ejemplo 84 : t_R (Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano: EtOH 60:40, tasa de flujo: 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 12,75 min.

Método 13:

La mezcla de amida del ácido 1-(2-{1R, 3S, 5R}-3-[(2-metil-ciclopropilmetil) -carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quirál preparativa (columna: Chiralpak AD, 20µm, 500 x 50 mm; eluyente Heptano: EtOH: MeOH: CH₃CN 31: 30: 30: 9, tasa de flujo: 80 ml/min luego con Chiralpak AD-H, 5µm, 250 x 20 mm; eluyente: heptano: EtOH: CH₃CN 50: 45: 5, tasa de flujo: 6-9 ml/min) para dar el Ejemplo 85-Día 1: t_R (Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano: EtOH: CH₃CN 50: 45: 5, tasa de flujo: 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 14,59 min, Ejemplo 86-Día 2: t_R (Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano: EtOH: CH₃CN 50: 45: 5, tasa de flujo: 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 16,45 min, Ejemplo 87-Día 3: t_R (Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano: EtOH: CH₃CN 50: 45: 5, tasa de flujo: 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 21,98 min y Ejemplo 88-Día 4: t_R (Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano: EtOH: CH₃CN 50: 45: 5, tasa de flujo: 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 25,95 min.

Método 14:

La mezcla de amida del ácido 1-(2-{1R, 3S, 5R}-3-[(3-metil-ciclopropilmetil) -carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo -etil)-1H-indazol-3-carboxílico se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quirál preparativa (columna: Chiralpak AD, 20µm, 500 x 48 mm; eluyente: heptano: EtOH: MeOH 50:30:20, tasa de flujo : 90 ml/min) para dar el Ejemplo 91-Día 4: t_R (Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano: EtOH: MeOH 70:20:10, tasa de flujo: 1 ml/min, detección: UV a 300 nm): 26,14 min. La mezcla de los otros 3 diastereoisómeros se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quirál preparativa (columna: Chiralpak AD, 20 µm, 500 x 48 mm; eluyente: heptano: EtOH: MeOH 70:20:10, tasa de flujo: 90 ml/min) para dar el Ejemplo 89-Día 1: t_R (Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano: EtOH: MeOH 70:20:10, tasa de flujo: 1 ml/min, detección: UV a 300 nm) : 17,18 min y Ejemplo 90-Día 2 y Día 3: t_R (Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano: EtOH: MeOH 70:20:10, tasa de flujo: 1 ml/min, detección: UV a 300 nm): 18,91 min.

Método 15:

La mezcla de tert-butil éster del ácido (1R,3S,5R) -3-(((S) -2,2-dicloro-ciclopropilmetil) -carbamoil] -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico y tert-butil éster del ácido (1R, 3S, 5R)-3-(((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil) -carbamoil] -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quirál preparativa (columna: Chiralpak AS, 20 µm, 500 x 50 mm; eluyente: heptano: i-PrOH 40:60, tasa de flujo: 60 ml/min) para dar tert-butil éster del ácido (1R,3S,5R) -3-(((S) -2,2-dicloro-ciclopropilmetil) -carbamoil] -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico: t_R (Chiralpak AS-H , 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano: i-PrOH 40:60, tasa de flujo: 0,8 ml/min, detección: UV a 210 nm): 9,78 min y tert-butil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -3-(((R) -2,2-dicloro-ciclopropilmetil) -carbamoil] -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico: t_R (Chiralpak AS-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano: i-PrOH 40:60, tasa de flujo: 0,8 ml/min, detección: UV a 210 nm): 24,22 min.

Método 16:

La mezcla de tert-butil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -3-[[((R) -2,2-dicloro-3,3-dimetil-ciclopropilmetil) -carbamoil] -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico y tert-butil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -3-[[((S) -2,2-dicloro-3,3-dimetil-ciclopropilmetil) -carbamoil] -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparativa (columna: Chiralpak AD, 20 μ m, 393 x 76,5 mm; eluyente: heptano: i-PrOH 85:15, tasa de flujo: 60 ml/min) para dar tert-butil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -3-[[((R) -2,2-dicloro-3,3-dimetil-ciclopropilmetil)-carbamoil] -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico: t_R (Chiralpak AD, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, heptano: i-PrOH 85:15, tasa de flujo: 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 6,22 min y tert-butil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -3-[[((S) -2,2-dicloro-3,3-dimetil-ciclopropilmetil) -carbamoil] -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico: t_R (Chiralpak AD, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, heptano: i-PrOH 85:15, tasa de flujo: 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 7,14 min.

10 Método 17:

La mezcla de tert-butil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -3-[[((1R, 3S) y (1S, 3R) -2,2-dicloro-3-metil-ciclopropilmetil) -carbamoil] -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico se separó en sus diastereoisómeros mediante SFC quiral preparativa (columna: Chiralcel OD-H, 250 x 30 mm; eluyente: scCO₂: MeOH 95: 5, tasa de flujo: 80 ml/min, presión: 150 bar) para dar tert-butil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -3-[[((1R, 3S) o (1S, 3R) -2,2-dicloro-3-metil-ciclopropilmetil) -carbamoil] -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico: t_R (SFC, Chiralcel OD-H, 250 x 4.6 mm, scCO₂: MeOH 95: 5, tasa de flujo: 3 ml/min, detección: UV a 215 nm, presión: 150 bar): 3,47 min y tert-butil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -3-[[((1R, 3S) o (1S, 3R) -2,2-dicloro-3-metil-ciclopropilmetil) -carbamoil] -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico: t_R (SFC, Chiralcel OD-H, 250 x 4.6 mm, scCO₂: MeOH 95 : 5, tasa de flujo: 3 ml/min, detección: UV a 215 nm, presión: 150 bar): 4,49 min.

20 Método 18:

La mezcla de tert-butil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -3-[[3-metil-ciclohexilmetil) -carbamoil] -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparativa (columna: Chiralpak IA, 5 μ m, 250 x 20 + 250 x 10 mm; eluyente: TBME: CH₃CN 92: 8, tasa de flujo: 6 ml/min) para dar tert-butil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -3-[[3-metilciclohexilmetil)-carbamoil] -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico-Dia1: t_R (Chiralpak IA, 5 μ m, 250 x 4.6 mm, TBME: CH₃CN 92: 8, tasa de flujo: 1 ml/min, detección: UV a 215 nm): 43.80 min, tert-butil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -3-[[3-metil-ciclohexilmetil) -carbamoil] -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico-Dia2: t_R (Chiralpak IA, 5 μ m, 250 x 4.6 mm, TBME: CH₃CN 92: 8, tasa de flujo: 1 ml/min, detección: UV a 215 nm): 51.68 min, tert-butil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -3-[[3-metilciclohexilmetil) -carbamoil] -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico Dia 3: t_R (Chiralpak IA, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, TBME: CH₃CN 92: 8, tasa de flujo: 1 ml/min, detección: UV a 215 nm): 49,42 min y tert-butil éster del ácido (1R, 3S, 5R) -3-[[3-Metil-ciclohexilmetil) -carbamoil] -2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico- Dia 4: t_R (Chiralpak IA, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, TBME: CH₃CN 92: 8, tasa de flujo: 1 ml/min, detección: UV a 215 nm): 60,84 min.

Datos de ¹H RMN para compuestos seleccionados:

Ejemplo 6 : ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.20 (s, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 6.03 (d, 1 H), 5.69 (d, 1 H), 4.24 (m, 1 H), 3.73 (t, 1 H), 3.44 - 3.61 (m, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 2.10 - 2.27 (m, 2 H), 1.85 (m, 1 H), 1.64 (m, 3 H), 1.56 (m, 1 H), 1.23 (m, 1 H), 0.99 - 1.18 (m, 5 H), 0.95 (d, 3 H), 0.75 - 0.93 (m, 3 H)

Ejemplo 22 : ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.44 (d, 1 H), 8.05 - 8.12 (m, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 6.01 (d, 1 H), 5.67 (d, 1 H), 4.20 (dd, 1 H), 3.70 (t, 1 H), 3.04 - 3.16 (m, 1 H), 2.76 - 2.89 (m, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 2.03 - 2.28 (m, 2 H), 1.77 - 1.90 (m, 1 H), 0.97 - 1.58 (m, 10 H), 0.93 (s, 3 H), 0.80 - 0.86 (m, 1 H), 0.76 (s, 3 H)

Ejemplo 31 : ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.18 (d, 1 H), 8.11 (bs., 1 H), 7.63 (m, 2 H), 7.43 (t, 1 H), 7.36 (bs., 1 H), 7.26 (t, 1 H), 5.74 (d, 1 H), 5.46 (d, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 3.66 - 3.73 (m, 1 H), 3.14 - 3.26 (m, 2 H), 2.08 - 2.28 (m, 2 H), 1.85 (m, 2 H), 1.65 (m, 1 H), 1.32 (t, 1 H), 0.97 - 1.04 (m, 1 H), 0.68 - 0.75 (m, 1 H)

Ejemplo 44 : ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.28 (d, 1 H), 8.19 (d, 1 H), 7.94 - 8.09 (m, 2 H), 7.67 (bs., 1 H), 6.07 (d, 1 H), 5.78 (d, 1 H), 4.25 (dd, 1 H), 3.73 - 3.85 (m, 1 H), 3.47 - 3.53 (m, 1 H, under H₂O residual peak), 2.94 (s, 3 H), 2.24 - 2.38 (m, 1 H), 2.06 - 2.18 (m, 1 H), 1.84 - 1.95 (m, 2 H), 1.70 (dd, 1 H), 1.41 (t, 1 H), 1.04 - 1.19 (m, 4 H), 0.64 - 0.75 (m, 1 H)

Ejemplo 45 : ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.13 (bs., 1 H), 7.98 - 8.10 (m, 2 H), 7.70 (bs., 1 H), 6.08 (d, 1 H), 5.77 (d, 1 H), 4.24 (dd, 1 H), 3.73 - 3.83 (m, 1 H), 2.97 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 2.31 (dd, 1 H), 2.07 - 2.19 (m, 1 H), 1.84 - 1.96 (m, 2 H), 1.70 (dd, 1 H), 1.41 (t, 1 H), 1.03 - 1.18 (m, 4 H), 0.65 - 0.76 (m, 1 H)

Ejemplo 52 : ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.17 (d, 1 H), 8.11 (bs., 1 H), 7.62 (d, 2 H), 7.42 (t, 1 H), 7.37 (bs., 1 H), 7.26 (t, 1 H), 5.70 (d, 1 H), 5.43 (d, 1 H), 4.79 (d, 1 H), 4.26 (dd, 1 H), 3.43 - 3.56 (m, 3 H), 3.23 (t, 2 H), 2.20 - 2.31 (m, 1H), 2.10 (dd, 1 H), 1.80 - 1.93 (m, 1 H), 1.64 (dd, 1 H), 1.32 (t, 1 H), 1.15 (t, 1 H), 0.91 (d, 1 H)

Ejemplo 53 : ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.85 (d, 2 H), 7.92 - 7.99 (m, 1 H), 7.45 - 7.57 (m, 3 H), 5.77 (d, 1 H), 5.38 - 5.50 (m, 3 H), 4.21 (dd, 1 H), 3.70 - 3.76 (m, 1 H), 3.50 - 3.59 (m, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.24 - 2.32 (m, 1 H), 2.15 (dd, 1 H), 1.91 - 2.01 (m, 1 H), 1.86 (m, 1 H), 1.74 (dd, 1H), 1.44 (t, 1 H), 1.26 (d, 1 H), 1.13 (d, 3 H), 0.99 - 1.07 (m, 1 H), 0.82 (m, 1 H)

- Ejemplo 56** : ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.67 (d, 1 H), 8.11 - 8.19 (m, 1 H), 7.58 - 7.67 (m, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 5.81 (d, 1 H), 5.51 (d, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.25 (dd, 1 H), 3.67 - 3.74 (m, 1 H), 3.22 - 3.27 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 2.10 - 2.29 (m, 2 H), 1.80 - 1.91 (m, 2 H), 1.67 (dd, 1 H), 1.34 (t, 1 H), 0.97 - 1.07 (m, 1 H), 0.69 - 0.75 (m, 1 H)
- 5 **Ejemplo 58** : ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.88 (d, 0.4 H) 8.12 - 8.24 (m, 1.6 H) 7.35 - 7.70 (m, 4 H) 7.24 - 7.32 (m, 1 H) 5.29 - 5.70 (m, 2.6 H) 5.04 (d, 0.4 H) 4.88 (t, 0.4 H) 4.38 (t, 0.6 H) 3.44 - 4.28 (m, 3 H) 2.04 - 2.85 (m, 2 H) 1.84 - 2.00 (m, 1 H) 1.64 - 1.82 (m, 1 H) 1.54 (t, 0.4 H) 1.42 (t, 0.6 H) 1.25 (d, 1.2 H) 1.12 (d, 1.8 H)
- Ejemplo 59** : ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.81 (d, 0.5 H) 8.16 - 8.26 (m, 1.5 H) 7.35 - 7.74 (m, 4 H) 7.23 - 7.33 (m, 1 H) 5.19 - 5.65 (m, 2.5 H) 4.98 - 5.11 (m, 1 H) 4.61 (d, 0.5 H) 4.36 - 4.46 (m, 0.5 H) 3.95 - 4.26 (m, 2 H) 3.47 - 3.78 (m, 1.5 H) 3.47 (s, 1.5H) 3.44 (s, 1.5H) 1.84 - 2.02 (m, 1 H) 1.65 - 1.80 (m, 1 H) 1.53 (t, 0.5 H) 1.38 (t, 0.5 H) 1.25 (d, 1.5 H) 1.12 (d, 1.5H)
- 10 **Ejemplo 61** : ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.48 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 5.82 (d, 1 H), 5.53 (d, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.22 (dd, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.69 - 3.74 (m, 1 H), 3.49 - 3.58 (m, 1 H), 2.62 (s, 3 H), 2.27 (dd, 1 H), 2.09 - 2.20 (m, 1 H), 1.95 (td, 1 H), 1.82 - 1.90 (m, 1 H), 1.73 (dd, 1 H), 1.44 (t, 1 H), 1.12 (d, 3 H), 1.00 - 1.06 (m, 1 H), 0.79 - 0.84 (m, 1 H)
- 15 **Ejemplo 62** : ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.85 (d, 2 H), 7.99 (t, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.48 (t, 1 H), 7.22 (dd, 1 H), 5.79 (d, 1 H), 5.50 (d, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 4.19 (dd, 1 H), 3.66 - 3.74 (m, 1 H), 3.17 - 3.29 (m, 1 H), 3.04 - 3.17 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 2.47 - 2.53 (m, 2 H, under DMSO residual peak), 2.17 - 2.33 (m, 4 H), 2.05 - 2.17 (m, 1 H), 1.77 - 1.91 (m, 1 H), 0.95 - 1.07 (m, 1 H), 0.73 - 0.83 (m, 1 H)
- 20 **Ejemplo 63** : ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.96 (d, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 5.83 (d, 1 H), 5.53 (d, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 4.22 (dd, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.69 - 3.75 (m, 1 H), 3.49 - 3.58 (m, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.27 (dd, 1 H), 2.13 - 2.18 (m, 4 H), 1.83 - 1.99 (m, 2 H), 1.73 (dd, 1 H), 1.44 (t, 1 H), 1.13 (d, 3 H), 0.99 - 1.06 (m, 1 H), 0.79 - 0.84 (m, 1 H)
- 25 **Ejemplo 70** : ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.18 (d, 1 H), 8.11 (bs., 1 H), 7.64 (m, 2 H), 7.41 - 7.47 (m, 1 H), 7.37 (bs., 1 H), 7.27 (t, 1 H), 5.74 (d, 1 H), 5.45 (d, 1 H), 4.22 (m, 1 H), 3.66 - 3.73 (m, 1 H), 3.15 - 3.35 (m, 2 H, under H_2O residual peak), 2.24 (m, 1 H), 2.06 - 2.18 (m, 1 H), 1.78 - 1.90 (m, 2 H), 1.64 (dd, 1 H), 1.34 (t, 1 H), 0.97 - 1.04 (m, 1 H), 0.71 (m, 1 H)
- 30 **Ejemplo 93** : ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.85 (d, 2 H), 8.12 (bs, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.47 (t, 1 H), 7.24 (dd, 1 H), 5.81 (d, 1 H), 5.50 (d, 1 H), 4.24 (dd, 1 H), 3.67 - 3.74 (m, 1 H), 3.28 - 3.39 (m, 2 H, under H_2O residual peak), 3.28 (d, 1 H), 3.17 (dt, 1 H), 2.54 - 2.61 (m, 3 H), 2.20 - 2.29 (m, 1 H), 2.10 - 2.18 (m, 1 H), 1.79 - 1.90 (m, 2 H), 1.66 (dd, 1 H), 1.35 (t, 1 H), 0.97 - 1.06 (m, 1 H), 0.75 - 0.82 (m, 1 H)
- 35 **Ejemplo 94** : ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.85 (d, 2 H), 8.13 (bs, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.47 (t, 1 H), 7.22 (dd, 1 H), 5.81 (d, 1 H), 5.51 (d, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 4.25 (dd, 1 H), 3.67 - 3.75 (m, 1 H), 3.21 - 3.29 (m, 2 H), 2.54 - 2.60 (m, 3 H), 2.20 - 2.28 (m, 1 H), 2.11 - 2.20 (m, 1 H), 1.80 - 1.91 (m, 2 H), 1.67 (dd, 1 H), 1.34 (t, 1 H), 1.02 (dt, 1 H), 0.76 - 0.82 (m, 1 H)
- 40 **Ejemplo 99** : ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.47 (dt, 1 H), 8.13 (bs, 1 H), 7.81 (t, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.62 - 7.66 (m, 1 H), 7.53 (dt, 1 H), 7.17 - 7.24 (m, 1 H), 5.82 (d, 1 H), 5.51 (d, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 4.25 (dd, 1 H), 3.68 - 3.74 (m, 1 H), 3.17 - 3.30 (m, 2 H), 2.58 - 2.64 (m, 3 H), 2.20 - 2.28 (m, 1 H), 2.10 - 2.20 (m, 1 H), 1.80 - 1.92 (m, 2 H), 1.66 (dd, 1 H), 1.30 - 1.36 (m, 1 H), 0.98 - 1.06 (m, 1 H), 0.76 - 0.82 (m, 1 H)
- 45 **Ejemplo 100** : ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.81 (d, 2 H), 8.11 (bs, 1 H), 7.57 (dd, 1 H), 7.39 - 7.46 (m, 2 H), 7.16 (dd, 1 H), 5.77 (dd, 1 H), 5.55 (q, 1 H), 5.47 (dd, 1 H), 4.24 (dd, 1 H), 3.65 - 3.73 (m, 1 H), 3.15 - 3.29 (m, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.23 (dd, 1 H), 2.10 - 2.19 (m, 1 H), 1.79 - 1.91 (m, 2 H), 1.58 - 1.77 (m, 4 H), 1.33 (td, 1 H), 0.96 - 1.06 (m, 1 H), 0.76 - 0.82 (m, 1 H)
- Ejemplo 110** : ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.85 (d, 2 H), 8.13 (bs., 1 H), 7.44 - 7.61 (m, 4 H), 7.29 (bs., 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 5.71 (d, 1 H), 5.43 (d, 1 H), 5.33 (s, 2 H), 4.24 (dd, 1 H), 3.63 - 3.75 (m, 1 H), 3.16 - 3.31 (m, 2 H), 2.05 - 2.31 (m, 2 H), 1.78 - 1.93 (m, 2 H), 1.67 (dd, 1 H), 1.33 (t, 1 H), 0.98 - 1.06 (m, 1 H), 0.69 - 0.75 (m, 1 H)
- 50 **Ejemplo 111** : ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.16 (bs., 1 H), 8.04 (bs., 1 H), 7.82 - 7.98 (m, 1 H), 7.64 (bs., 1 H), 6.05 (d, 1 H), 5.73 (d, 1 H), 4.25 (dd, 1 H), 3.72 - 3.82 (m, 1 H), 3.23 - 3.34 (m, 1 H), 3.10 - 3.20 (m, 1 H), 2.92 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 2.24 - 2.36 (m, 1 H), 2.08 - 2.18 (m, 1 H), 1.79 - 1.94 (m, 2 H), 1.68 (dd, 1 H), 1.34 (t, 1 H), 1.02 - 1.12 (m, 1 H), 0.69 (m, 1 H)
- Ejemplo 112**: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.28 (d, 1 H), 8.17 (d, 2 H), 7.96 (m, 1 H), 7.66 (bs., 1 H), 6.07 (d, 1 H), 5.76 (d, 1 H), 4.25 (dd, 1 H), 3.73 - 3.87 (m, 1 H), 3.22 - 3.34 (m, 2 H), 3.09 - 3.22 (m, 1 H), 2.93 (s, 3 H), 2.20 - 2.40 (m, 1 H), 2.04 - 2.20 (m, 1 H), 1.76 - 1.96 (m, 2 H), 1.67 (dd, 1 H), 1.34 (t, 1 H), 0.98 - 1.11 (m, 1 H), 0.62 - 0.80 (m, 1 H).
- 55 Datos de inhibición del factor D usando el Método 1 para determinar los valores de IC_{50}

ES 2 647 124 T3

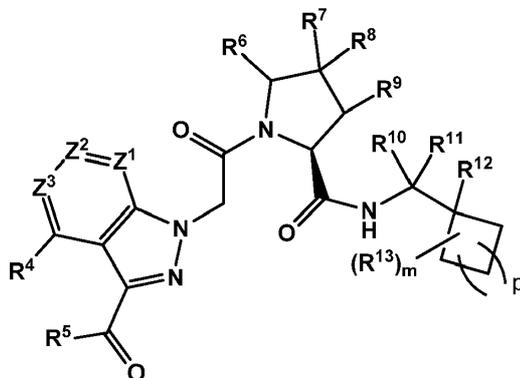
Ejemplo	IC ₅₀ (μM)	Ejemplo	IC ₅₀ (μM)	Ejemplo	IC ₅₀ (μM)
1	4.793	32	0.006	63	0.006
2	1.846	33	0.300	64	0.003
3	1.346	34	0.513	65	0.020
4	0.955	35	0.324	66	0.004
5	5.250	36	0.025	67	0.428
6	0.071	37	0.011	68	0.177
7	0.259	38	0.040	69	0.053
8	0.498	39	0.027	70	0.090
9	0.469	40	0.007	71	0.136
10	1.420	41	0.051	72	0.036
11	0.163	42	0.112	73	0.100
12	1.406	43	0.071	74	0.012
13	0.958	44	0.041	75	0.007
14	0.334	45	0.043	76	0.003
15	0.358	46	0.012	77	0.035
16	0.174	47	0.035	78	0.062
17	0.661	48	0.027	79	0.229
18	0.389	49	0.004	80	0.098
19	1.608	50	7.300	81	0.021
20	0.233	51	0.246	82	0.085
21	0.118	52	0.056	83	0.329
22	1.192	53	0.004	84	0.149
23	1.614	54	0.064	85	1.411
24	0.755	55	0.158	86	0.610
25	0.257	56	0.008	87	0.459
26	0.305	57	0.017	88	0.781
27	0.019	58	0.039	89	0.074

ES 2 647 124 T3

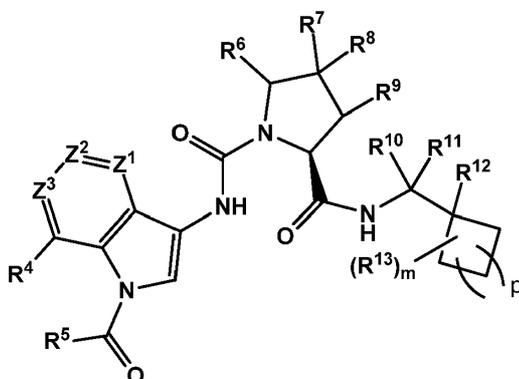
Ejemplo	IC ₅₀ (μM)	Ejemplo	IC ₅₀ (μM)	Ejemplo	IC ₅₀ (μM)
28	0.078	59	0.014	90	0.053
29	0.046	60	0.124	91	0.046
30	0.015	61	0.003	92	0.024
31	0.032	62	0.162	93	0.019
94	0.016	104	0.016	114	0.040
95	0.482	105	0.014	115	0.877
96	0.307	106	0.005	116	0.445
97	0.218	107	0.052	117	0.307
98	0.248	108	0.027	118	0.159
99	0.032	109	0.049	119	0.188
100	0.158	110	0.041	120	0.070
101	0.297	111	0.198	121	0.014
102	0.118	112	0.188	122	0.058
103	0.070	113	0.074	123	1.240

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal del mismo, de acuerdo con la fórmula (II) o fórmula (III):



(II)



(III),

5 en donde

m es un entero de entre 0 y $2p+4$;

p es 0, 1, 2, o 3;

Z¹ es C(R¹) o N;

Z² es C(R²) o N;

10 Z³ es C(R³) o N, en donde al menos uno de Z¹, Z² o Z³ no es N;

R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆alcoxi, haloC-C₆alquilo, haloC-C₆alcoxi C₁-C₆alcoxycarbonilo, CO₂H y C(O)NRARB;

15 R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, NRCRD, ciano, CO₂H, CONRARB, SO₂C₁-C₆alquilo, y SO₂NH₂, SO₂NRARB, C₁-C₆alcoxycarbonilo, -C(NRA)NRCRD, C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₁-C₆alcoxi, haloC₁-C₆alcoxi, C₂-C₆alquenilo, en donde cada alquilo, alquenilo, alcoxi y alquenilo está sin sustituir o sustituido con hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, tetrazol, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄haloalcoxi, CO₂H C₁-C₆alcoxycarbonilo, C(O)NRARB, NRCRD, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclo que tiene de 4 a 7 átomos en el anillo y 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O o S, heteroarilo que tiene 5 o 6 átomos en el anillo y 1,2 o 3 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O o S, y en donde los sustituyentes fenilo y heteroarilo opcionales se seleccionan de halógeno, hidroxilo, C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi y CO₂H;

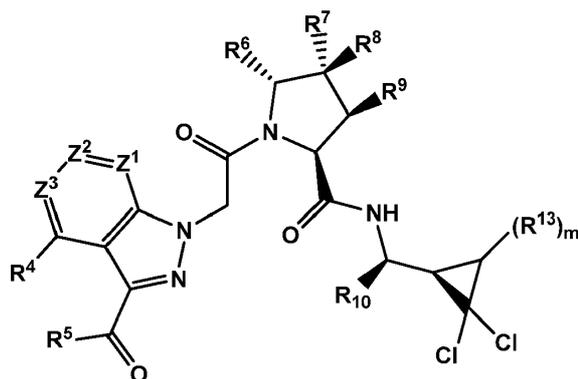
R⁴ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, y C₁-C₆alquilo;

R⁵ es amino, C₁-C₄alquilo, hidroximetilo, CH₂OMe, o mono-, di- y tri-fluorometilo, NHMe;

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno y halógeno;

25 R⁸ es hidrógeno, fluoro, C₁-C₄alquilo o hidroximetilo;

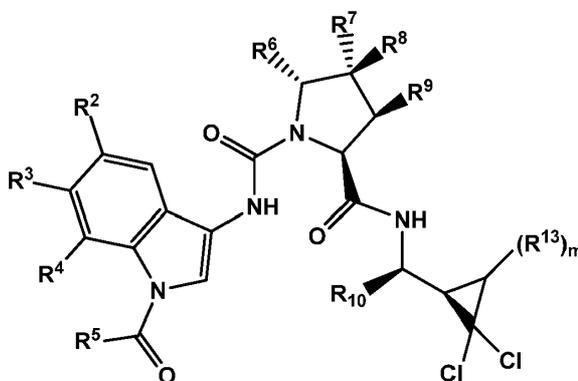
- R⁹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo o metoxi; o
- R⁶ y R⁷, tomados en combinación, forman un anillo de ciclopropano; o
- R⁸ y R⁹, tomados en combinación, forman un anillo de ciclopropano;
- R¹⁰ es hidrógeno, C₁-C₄alquilo, haloC₁-C₄alquilo, hidroxiloC₁-C₄alquilo o C₁-C₄alcoxiC₁-C₄alquilo;
- 5 R¹¹ es hidrógeno o C₁-C₄alquilo; o
- CR¹⁰R¹¹, tomados en combinación, forman un anillo de ciclopropilo geminal;
- R¹² se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y C₁-C₄alquilo;
- 10 R¹³ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄alquilo, halógeno, haloC₁-C₄alquilo, o dos R¹³ germinales, juntos forman un espiroC₃-C₆cicloalquilo, o dos R¹³ vecinales forman un doble enlace;
- RA y RB, cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alcoxiC₁-C₆alquilo, o hidroxiloC₁-C₆alquilo; y
- 15 RC y RD se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, y C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, C₁-C₆alcoxiC₁-C₆alquilo, hidroxiloC₁-C₆alquilo, o NRCRD, tomados en combinación, forman un heterociclo que tiene de 4 a 7 átomos en el anillo y 0 o 1 anillo adicional N, O o S átomos, cuyo heterociclo está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C₁-C₄alquilo, halógeno, hidroxilo, C₁-C₄alcoxi.
2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo, en donde al menos dos de Z¹, Z² y Z³ no son N.
- 20 3. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una sal del mismo, en donde
- R⁶ y R⁷ tomados en combinación forman un anillo de ciclopropano;
- R⁸ es hidrógeno, metilo o hidroximetilo; y
- R⁹ es hidrógeno.
4. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una sal del mismo, en donde
- 25 R⁶ y R⁷ are hidrógeno; y
- R⁸ y R⁹ tomados en combinación forman un anillo de ciclopropano.
5. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una sal del mismo, en donde
- R⁶ es hidrógeno;
- R⁸ es hidrógeno o metilo;
- 30 R⁷ es fluoro; y
- R⁹ es hidrógeno o metoxi.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal del mismo, en donde p es 0; m es 2 o 3 o 4; R¹⁰ es hidrógeno o metilo; y
- Dos R¹³ son flúor o cloro y uno o dos grupos R¹³ opcionales son C₁-C₄alquilo independientemente seleccionados.
- 35 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal del mismo, en donde p es 1, 2, o 3; m es 0 o 1; R¹⁰ es hidrógeno o metilo; y R¹³ es metilo.
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal del mismo, de acuerdo con la fórmula IIb:



(IIb),

en donde m es 0 o 1 o 2; y R¹³ es metilo.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal del mismo, de acuerdo con la fórmula IIIb:



(IIIb),

5 en donde m es 0 o 1 o 2; R¹⁰ es H o metilo y R¹³ es metilo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo, seleccionado del grupo que consiste en

ciclopropilmetil-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;

10 (2,2,3,3-tetrametil-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;

(espiro[3.5]non-7-ilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;

(4,4-dimetil-ciclohexilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;

15 ((S)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;

((R)-1-ciclohexil-etil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;

20 (3-metil-ciclobutilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;

(espiro[2.3]hex-5-ilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;

((S)-1-ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;

- (2,2-dietil-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- (2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 5 (2,2-dimetil-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- (2,2-dicloro-1-metil-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 10 (3-trifluorometil-ciclohexilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- (1-ciclohexil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- (2-fluoro-ciclohexilmetil)-amida ; (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 15 ((S)-3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-amida ; (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- ((R)-3,3-dimetil-ciclohexilmetil)-amida ; (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 20 ((S)-2,2-dimetil-ciclopentilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- ((R)-2,2-dimetil-ciclopentilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- ((S)-2,2-dimetil-ciclohexilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 25 ((R)-2,2-dimetil-ciclohexilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 30 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((R)-1-((S)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-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-((S)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-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-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-2-hidroxi-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 35 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-ciclohexilmetil-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[(ciclohex-3-enilmetil)-amida]; (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 40 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-(((R)-2,2-dicloro-3,3-dimetil-ciclopropilmetil)-amida]; (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-(((R)-1-ciclohexil-etil)-amida]; (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida]3-[(3-metil-ciclohexilmetil)-amida]; (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;

- 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida]3-[[R]-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etil-2,2,2-D3]-amida}; (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- amida del ácido 1-(2-[(1R,3S,5R)-3-[(R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil]-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 5 [(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-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)-1-((S)-2,2-dicloro-ciclopropil)-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;
- 10 [(S)-1-((S)-2,2-dicloro-ciclopropil)-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;
- [(S)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-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;
- amida del ácido 1-(2-[(1R,3S,5R)-3-[(R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 15 amida del ácido 1-(2-[(1R,3S,5R)-3-[(R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-[(1R,3S,5R)-3-[(R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- 20 amida del ácido 1-(2-[(1R,3S,5R)-3-[(R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-[(1R,3S,5R)-3-[(R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil]-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5-(tiazol-2-ilmetoxi)-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 6-Cloro-1-(2-[(2S,3S,4S)-2-[(R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil]-carbamoil]-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 25 amida del ácido 1-(2-[(2S,3S,4S)-2-[(R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil]-carbamoil]-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- ((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-(2-[3-acetil-5-(2-pirimidin-2-il-etil)-indazol-1-il]-acetil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-[(1R,3S,5R)-3-[(R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-7-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- 30 amida del ácido 1-(2-[(1R,3S,5R)-3-[(R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etil carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5,7-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- [(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 35 [(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-[(2S,3S,4S)-2-[(R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil]-carbamoil]-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-6-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 6-Cloro-1-(2-[(1R,3S,5R)-3-[(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 40 amida del ácido 1-(2-[(1R,3S,5S)-3-[(R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil]-carbamoil]-5-hidroximetilo-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-Ciclohexil-etilcarbamoil)-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-Ciclohexil-etilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- ((R)-2,2-dicloro-ciclopropil metil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(4-metil-pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 5 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5S)-3-((R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoil)-5-hidroximetilo-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((2S,4R)-2-((R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 10 amida del ácido 1-(2-((2S,3S,4S)-2-((R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etilcarbamoil)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((2S,4R)-2-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-4-fluoro-4-metilpirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- [(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 15 (3,3-difluoro-ciclobutilmetil)-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)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 20 [(R)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- (3-metil-ciclobutilmetil)-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)-1-((R)-2,2-dicloro-ciclopropil)-etil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-acetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 25 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((2,2-Difluoro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- ((S)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 30 ((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-(3-acetil-pirazolo[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-(((S)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-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)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- 35 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1R,3R)-2,2-Dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 40 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1S,3S)-2,2-Dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- (((1R,3R)-2,2-dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-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;
- (((1S,3S)-2,2-dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-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-(((1R,3S)-2,2-Dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-carbamoil)-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-(((1S,3R)-2,2-Dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 5 amida ; 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1R,3S)-2,2-Dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- amida ; 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1S,3R)-2,2-Dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- 10 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1R,3R)-2,2-Dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- amida ; 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1S,3S)-2,2-Dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,2S,5S)-2-(((S)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 15 amida del ácido 1-(2-((1R,2S,5S)-2-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1R,2S)-2-Metil-ciclopentilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- 20 amida ; 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1S,2R)-2-Metil-ciclopentilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- amida ; 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1S,2S)-2-Metil-ciclopentilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- amida ; 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1R,2R)-2-Metil-ciclopentilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- 25 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1S,3R)-3-Metil-ciclopentilmetil)-carbamoil)-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-(((1R,3S)-3-Metil-ciclopentilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 30 amida ; 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1S,3S)-3-Metil-ciclopentilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida ; 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1R,3R)-3-Metil-ciclopentilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- ((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 35 ((S)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-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)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-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;
- 40 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5,6-difluoro-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5-Cloro-1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil)-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)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5-fluoro-1H-indazol-3-carboxílico;
- ((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-(2-[3-acetil-5-(3-fluoro-piridin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 5 ((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-(2-[3-acetil-5-(1-pirimidin-2-il-etoxi)-indazol-1-il]-acetil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((S)-2,2-Dicloro-3,3-dimetil-ciclopropilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- 10 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-3,3-dimetil-ciclopropilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- ((S)-2,2-dicloro-3,3-dimetil-ciclopropilmetil)-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)-2,2-dicloro-3,3-dimetil-ciclopropilmetil)-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;
- 15 ((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-(2-[3-acetil-5-(tiazol-4-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- ((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-(2-[3-acetil-5-(tiazol-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 20 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-3,3-dimetil-ciclopropilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- ((1R,3S)-2,2-dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-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;
- ((1S,3R)-2,2-dicloro-3-metil-ciclopropilmetil)-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;
- 25 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5,7-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-7-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- 30 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-Dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-6-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 6-Cloro-1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 35 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1S,3R)-3-Metil-ciclohexilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- amida ; 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1R,3S)-3-Metil-ciclohexilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- amida ; 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1R,3R)-3-Metil-ciclohexilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- 40 amida ; 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1S,3S)-3-Metil-ciclohexilmetil)-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico;
- (3-metil-ciclohexilmetil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;

amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(R)-1-((R)-2,2-Dicloro-ciclopropil)-etil-2,2,2-D3-carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;

((R)-2,2-dicloro-ciclopropilmetil)-amida del ácido y (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-5-hidroxi-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;

5 amida. 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(S)-2-Hidroxi-1-(3-trifluorometil-biciclo[1.1.1]pent-1-il)-etil carbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico.

11. Una composición farmacéutica que comprende uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

10 12. Una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un segundo agente terapéuticamente activo.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para uso como medicamento.

15 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediado por activación del complemento o activación de la ruta alternativa del complemento, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocorioroditis en perdigonada, oftalmia simpática, penfigoide dicatrical ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación postoperatoria, oclusión de vena retiniana, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de la hemodiálisis, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante la terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia con balón, 20 síndrome post-bomba en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de la reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del complejo inmune y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis SLE, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia gravis, regeneración tisular, regeneración neuronal, disnea, hemoptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolismos 30 pulmonares e infartos, neumonía, enfermedades fibrogénicas del polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis Pauci-inmune, inflamación asociada al complejo inmune, síndrome de antifosfolípido, glomerulonefritis y obesidad.

35 15. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la enfermedad o trastorno es la degeneración macular relacionada con la edad.