(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 687 983**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.06.2013** **PCT/IB2013/055302**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014** **WO14009833**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2013** **E 13765778 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.06.2018** **EP 2872503**

(54) Título: **Moduladores de la ruta del complemento y usos de los mismos**

(30) Prioridad:

12.07.2012 US 201261670868 P
07.03.2013 US 201361774234 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.10.2018

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

HOMMEL, ULRICH;
LORTHIOIS, EDWIGE LILIANE JEANNE;
MAIBAUM, JUERGEN KLAUS;
OSTERMANN, NILS;
RANDL, STEFAN ANDREAS;
VULPETTI, ANNA y
ROGEL, OLIVIER

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 687 983 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

Moduladores de la ruta del complemento y usos de los mismos

Campo de la invención

La invención se refiere a la inhibición de la ruta alternativa del complemento, y en particular a la inhibición del factor D, en los pacientes que padezcan afecciones y enfermedades asociadas a la activación de la ruta alternativa del complemento, tales como degeneración macular relacionada con el envejecimiento, retinopatía diabética y enfermedades oftálmicas relacionadas.

El documento WO2006/039252 (D1) describe compuestos a base de indol siendo útiles para tratar afecciones tales como AMD, pero no menciona compuestos de la presente invención.

El documento US2012/004254 (D2) y el documento WO2010/066684 (D3) desvelan ambos compuestos que pueden ser útiles para tratar afecciones como AMD, sin embargo ambos fallan desvelando compuestos de la presente invención.

El documento WO2012/093101 (D4) desvela compuestos estando estrechamente relacionados con los compuestos de la presente invención y siendo útiles para tratar afecciones como AMD, sin embargo falla desvelando compuestos como se describen y se reivindican en la presente invención.

Antecedentes de la invención

El sistema de 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 ruta clásica, la ruta de lectina, y la ruta alternativa (V. M. Holers, En Clinical Immunology: Principles and Practice, Editorial R.R. Rich, Mosby Press; 1996, 363-391). Las moléculas a partir de microorganismos, anticuerpos o componentes celulares pueden activar estas rutas, dando como resultado la formación de complejos de proteasa conocidos como C3-convertasa y C5-convertasa. La ruta clásica es una cascada dependiente de calcio/magnesio, la cual es normalmente activada mediante la formación de complejos de antígeno-anticuerpo. También se puede activar de una manera independiente del anticuerpo por medio de la unión de la proteína C-reactiva que forma complejo con el ligando, y mediante muchos patógenos, incluyendo bacterias gram-negativas. La ruta alternativa es una cascada dependiente del magnesio que se activa mediante el depósito y la activación de C3 sobre ciertas superficies susceptibles (por ejemplo, los polisacáridos de la pared celular de levaduras y bacterias, y ciertos materiales biopoliméricos).

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

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 las anormalidades de la membrana de Bruch, el coroides, la retina neural y/o el epitelio del pigmento retinal. En el centro de la retina está la mácula lútea, la cual es de aproximadamente 1/3 a 1/2 cm de diámetro. La mácula proporciona una visión detallada, en particular en el centro (la fóvea), debido a que los conos son de una densidad más alta, y debido a la alta proporción de las células ganglionares a las células fotorreceptoras. Los vasos sanguíneos, las células ganglionares, las células de la capa nuclear interna, y las capas plexiformes se desplazan todos hacia un lado (en lugar de reposar encima de las células fotorreceptoras), dando de esta manera a la luz una trayectoria más directa hacia los conos. Debajo de la retina está el coroides, una parte del tracto uveal, y el epitelio pigmentado retiniano (RPE), el cual está entre la retina neural y el coroides. Los vasos sanguíneos coroidales proporcionan nutrición a la retina y a sus células visuales.

La degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD), la forma más prevaleciente de degeneración macular, está asociada con la pérdida progresiva de agudeza visual en la porción central del campo visual, los cambios en la visión a color, y la adaptación y sensibilidad anormal a la oscuridad. Se han descrito dos manifestaciones clínicas principales de la AMD como la forma seca o atrófica, y la forma neovascular o exudativa. La forma seca está asociada con la muerte celular atrófica de la retina central o la mácula, la cual se requiere para la visión fina utilizada para las actividades tales como la lectura, conducir, o reconocer caras. Aproximadamente del 10 al 20 % de estos pacientes con AMD progresan hasta la segunda forma de AMD, conocida como AMD neovascular (también denominada AMD húmeda).

La AMD neovascular se caracteriza por el crecimiento anormal de los vasos sanguíneos debajo de la mácula y filtración vascular, lo cual da como resultado el desplazamiento de la retina, hemorragia, y escarificación. Esto da como resultado un deterioro de la vista durante un período desde semanas hasta años. Los casos de AMD neovascular se originan a partir de la AMD seca intermedia o avanzada. La forma neovascular cuenta por el 85 % de la ceguera legal debido a la AMD. En la AMD neovascular, a medida que los vasos sanguíneos anormales dejan salir fluido y sangre, se forma tejido cicatricial que destruye la retina central.

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

La evidencia genética humana implica la implicación del sistema de complemento, en particular de la ruta alternativa, en la patogénesis de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD). Se han encontrado asociaciones significativas entre la AMD y los polimorfismos en el factor de complemento H (CFH) (Edwards AO y col, Complement factor H polimorphism and age-related macular degeneration. Science. 15 de Abril de 2005; 308(5720): 421-4; Hageman GS y colaboradores, A common haplotye in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci EUA, 17 de Mayo de 2005; 102(20): 7227-32; Haines JL y colaboradores, Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. Science. 15 de Abril de 2005; 308(5720): 419-21; Klein RJ y colaboradores, Complement factor H polimorphism in age-related macular degeneration. Science. 15 de Abril de 2005; 308(5720): 385-9; Lau LI y colaboradores, Association of the Y402H polimorphism in complement factor H gene and neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. Invest Ophtalmol Vis Sci. Agosto de 2006; 47(8): 3242-6; Simonelli F y colaboradores, Polimorphism p.402Y>H in the complement factor H protein is a risk factor for age related macular degeneration in an Italian population. Br J Ophtalmol. Septiembre de 2006; 90(9): 1142-5; y Zareparsi S y colaboradores, Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration. Am J Hum Genet. Julio de 2005; 77(1): 149-53), en el factor de complemento B (CFB), y en el complemento C2 (Gold B y colaboradores, Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. Nat Genet. Abril de 2006; 38(4): 458-62, y Jakobsdottir J y colaboradores, C2 and CFB genes in age-related maculopathy and joint action with CFH and LOC387715 genes. PLoS One. 21 de Mayo de 2008; 3(5): e2199), y más recientemente en el complemento C3 (Despriet DD y colaboradores, Complement component C3 and risk of age-related macular degeneration. Ophtalmology. Marzo de 2009; 116(3): 474-480.e2; Maller JB y colaboradores, Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. Nat Genet. Octubre de 2007; 39(10): 1200-1, y Park KH y colaboradores, Complement component 3 (C3) haplotypes and risk of advanced age-related macular degeneration. Invest Ophftalmol Vis Sci. Julio de 2009; 50(7): 3386-93. Publicación Electrónica 21 de Febrero de 2009). Tomadas juntas, las variaciones genéticas en los componentes de la ruta alternativa CFH, CFB, y C3 pueden predecir el resultado clínico en casi el 80 % de los casos.

Actualmente no existe ninguna terapia médica probada para la AMD seca y muchos pacientes con AMD neovascular llegan a ser legalmente ciegos a pesar de la terapia actual con los agentes contra VEGF, tales como Lucentis. Por consiguiente, sería deseable proporcionar agentes terapéuticos para el tratamiento o la prevención de las enfermedades mediadas por el complemento y en particular para el tratamiento de AMD.

Sumario de la invención

La presente invención describe compuestos que modulan, y preferentemente inhiben, la activación de la ruta alternativa del complemento. La presente invención describe compuestos que modulan, y preferentemente inhiben, la actividad del factor D y/o la activación de la ruta del complemento mediada por el factor D. Dichos moduladores del factor D son preferentemente inhibidores del factor D de alta afinidad que inhiben la actividad catalítica del factor D de complemento, tales como el factor D de primate y en particular el factor D humano.

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

Se describen en el presente documento moduladores del factor D de Fórmula (V) o Fórmula (VI), como se define en la siguiente descripción, y sales de los mismos. Se describe además una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la definición de la Fórmula (V) o Fórmula (VI) y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

También se define una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la definición de la Fórmula (V) o Fórmula (VI) y uno o más agentes terapéuticamente activos.

También se describen compuestos de Fórmula (V) o Fórmula (VI) para su uso en métodos para el tratamiento o la prevención de las enfermedades mediadas por el complemento, comprendiendo el método las etapas de identificar un paciente que necesite de una terapia de modulación del complemento, y administrar un compuesto de Fórmula (V) o de Fórmula (VI).

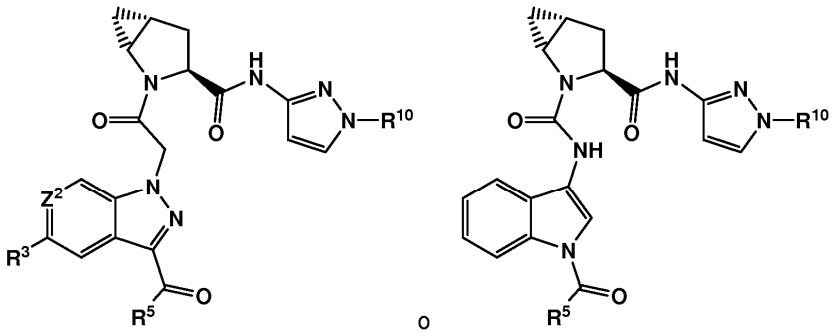
Las enfermedades mediadas por el complemento incluyen enfermedades oftálmicas (incluyendo degeneración macular relacionada con el envejecimiento temprana o neovascular y atrofia geográfica), enfermedades autoinmunes (incluyendo artritis, artritis reumatoide), enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares.

Otros aspectos de la invención se discuten más adelante.

Descripción detallada de la invención

Como se observa anteriormente, la presente invención describe compuestos que modulan la activación del factor D y/o la transducción de señales mediada por el factor D del sistema de complemento. Dichos compuestos pueden utilizarse *in vitro* o *in vivo* para modular (preferentemente inhibir) la actividad del factor D en una diversidad de contextos.

En una primera realización, la invención proporciona compuestos y sales de los mismos, representados por la Fórmula (V) o (VI):



(V) o (VI)

en los que

Z^2 es CR^2 o N;
R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4, o halógeno;
R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4, o pirimidinilmetoxi;
R^5 es metilo o amino; y
R^{10} es alquilo C_1-C_4, cicloalquil C_3-C_6-metilo o haloalquilo C_1-C_2.

En una segunda realización, se proporcionan compuestos de la realización uno, cuyos compuestos se seleccionan del grupo que consiste en:

1-(2-oxo-2-((1R,3S,5R)-3-(1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il-carbamoil)-2-azabiciclo-[3.1.0]-hexan-2-il)-etil)-1H-indazol-3-carboxamida;
1-(2-oxo-2-((1R,3S,5R)-3-((1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il)-carbamoil)-2-azabiciclo-[3.1.0]-hexan-2-il)-etil)-1H-pirazolo-[3,4-c]-piridin-3-carboxamida;
(1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-1H-pirazolo-[3,4-c]-piridin-1-il)-acetil)-N-(1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il)-2-azabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-carboxamida;
1-(2-((1R,3S,5R)-3-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il-carbamoil)-2-azabiciclo-[3.1.0]-hexan-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxamida; y
(1R,3S,5R)-N2-(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-N3-(1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il)-2-azabiciclo-[3.1.0]-hexan-2,3-dicarboxamida, o una sal de las mismas.

Algunos de los compuestos listados anteriormente se han preparado en una forma enantiopura (es decir, mayor de aproximadamente el 80 %, mayor del 90 % o mayor del 95 % de pureza enantiomérica). Otros compuestos se han aislado como las mezclas de estereoisómeros, por ejemplo, las mezclas diaestereoisoméricas de dos o más diaestereoisómeros. Cada compuesto aislado como una mezcla de estereoisómeros se ha marcado como mezcla en la lista anterior.

Para los propósitos de interpretar esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y siempre que sea apropiado, los términos utilizados en el singular también incluirán el plural y *viceversa*.

Como se utiliza en el presente documento, el término “alquilo” se refiere a un resto hidrocarburo ramificado o no ramificado, completamente saturado, que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se disponga de otra manera, alquilo se refiere a las fracciones de 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, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, butilo terciario, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metil-hexilo, 2,2-dimetil-pentilo, 2,3-dimetil-pentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo. Como se utiliza en el presente documento, el término “alquileno” se refiere a un grupo alquilo divalente, como se define anteriormente en el presente documento, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. Comprende de 1 a 20 átomos de carbono, A menos que se disponga de otra manera, alquileno se refiere a las fracciones que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileno incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, *n*-propileno, isopropileno, *n*-butileno, *sec*-butileno, isobutileno, *terc*-butileno, *n*-pentileno, isopentileno, neopentileno, *n*-hexileno, 3-metil-hexileno, 2,2-dimetil-pentileno, 2,3-dimetil-pentileno, *n*-heptileno, *n*-octileno, *n*-nonileno, *n*-decileno. Como se usa en el presente documento, el término “halo-alquilo” se refiere a un alquilo como se define en la presente, que está sustituido por uno o más grupos halógeno como se definen en la presente. El halo-alquilo puede ser monohalo-alquilo, dihalo-alquilo o polihalo-alquilo, incluyendo perhalo-alquilo. Un monohalo-alquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos dihalo-alquilo y polihalo-alquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno, o una combinación de diferentes grupos halógeno dentro del alquilo. Típicamente, el polihalo-alquilo contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halógeno. Los ejemplos no limitantes de halo-alquilo incluyen fluoro-metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, cloro-metilo, dicloro-metilo, tricloro-metilo, pentafluoro-etilo, heptafluoro-propilo, difluoro-cloro-metilo, dicloro-fluoro-metilo, difluoro-etilo, difluoro-propilo, dicloro-etilo y dicloro-propilo. Un perhalo-alquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno.

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

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

Los ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo o tetrahidro-naftilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes, tales como alquilo, trifluoro-metilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, acilo, alquil-C(O)-O-, aril-O-, heteroaril-O-, amino, tiol, alquil-S-, aril-S-, nitro, ciano, carboxilo, alquil-O-C(O)-, carbamoílo, alquil-S(O)-, sulfonilo, sulfonamido, fenilo, y heterociclilo.

Como se utiliza en el presente documento, el término "alcoxilo" se refiere a alquil-O-, en donde el alquilo se define anteriormente en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, terbutoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi-, y similares. Típicamente, los grupos alcoxilo tienen de aproximadamente 1 a 7, más preferiblemente de aproximadamente 1 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término “heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromático, saturado o insaturado, por ejemplo, el cual es un sistema de anillos monocíclico de 4, 5, 6, o 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros, o tricíclico de 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros, y contiene al menos un heteroátomo seleccionado a partir de O, S y N, en donde los átomos de N y S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación. El grupo heterocíclico se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos fusionados o puenteados, así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos de los heterociclos incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidro-pirano, dihidro-pirano, oxatiolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano y tiomorfolina. El término “heterociclilo" se refiere además a los grupos heterocíclicos, como se definen en el presente documento, sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de los grupos que consisten en los siguientes:

(a) alquilo;
(b) hidroxi (o hidroxi protegido);
(c) halo;
(d) oxo, es decir, =O;
(e) amino, alquil-amino, o dialquil-amino;
(f) alcoxi;
(g) cicloalquilo;
(h) carboxilo;
(i) heterociclo-oxilo, en donde heterociclo-oxilo denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente de

oxígeno;
(j) alquil-O-C(O)-;
(k) mercapto;
(l) nitro;
(m) ciano;
(n) sulfamoílo o sulfonamido;
(o) arilo;
(p) alquil-C(O)-O-;
(q) aril-C(O)-O-;
(r) aril-S-;
(s) ariloxilo;
(t) alquil-S-;
(u) formilo, es decir, HC(O)-;
(v) carbamoílo;
(w) aril-alquil-; y
(x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquil-amino, dialquil-amino, o halógeno.

Como se utiliza en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a los grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tri-cíclicos, saturados o insaturados de 3 a 12 átomos de carbono. A menos que se disponga de otra manera, cicloalquilo se refiere a los grupos hidrocarburo cíclicos que tienen entre 3 y 9 átomos de carbono del anillo, o entre 3 y 7 átomos de carbono del anillo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno, o dos, o tres, o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo, halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxilo, alquil-C(O)-, acil-amino, carbamoílo, alquil-NH-, $(alquil)_2N$-, tiol, alquil-S-, nitro, ciano, carboxilo, alquil-O-C(O)-, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoílo, sulfamido, y heterociclilo. Los grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. Los grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidro-indilo, tetrahidro-naftilo, decahidro-naftilo, biciclo-[2.1.1]-hexilo, biciclo-[2.2.1]-heptilo, bi-ciclo-[2.2.1]-heptenilo, 6,6-dimetil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, 2,6,6-tri-metil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, biciclo-[2.2.2]-octilo. Los grupos hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen adamantilo. Como se usa en el presente documento, el término “ariloxilo" se refiere tanto a un grupo -O-arilo como a un grupo -O-heteroarilo, en donde arilo y heteroarilo se definen en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico o bicíclico o tricíclico de 5 a 14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados a partir de N, O S. Típicamente, el heteroarilo es un sistema de anillos de 5 a 10 miembros (por ejemplo, un monociclo de 5 a 7 miembros, o un biciclo de 8 a 10 miembros), o un sistema de anillos de 5 a 7 miembros. Los 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.

El término “heteroarilo" también se refiere a un grupo en donde un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos de arilo, cicloalifático, o heterociclilo, en donde el radical o el punto de unión está sobre el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8- indolizinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8- purinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-quinolizinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolinilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-ftalazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-naftiridinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 6-, o 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-4aH-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 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-pirimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, o 10-fenantrolinilo, 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-, o 4-tieno-[2,3-b]-furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, u 11-7H-pirazino-[2,3-c]-carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, o 7-2H-furo-[3,2-b]-piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, u 8-5H-pirido-[2,3-d]-o-oxazinilo, 1-, 3-, o 5-1H-pirazolo-[4,3-d]-oxazolilo, 2-, 4-, o 54H-imidazo-[4,5-d]-tiazolilo, 3-, 5-, u 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]-cinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10, u 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, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-benzoxapinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-benzoxazinilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, u 11-1H-pirrolo-[1,2-b][2]-benzazapinilo. Los grupos heteroarilo fusionados típicos incluyen, pero no se limitan a, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 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.

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

(a) alquilo;

(b) hidroxi (o hidroxi protegido);
(c) halo;
(d) oxo, es decir, =O;
(e) amino, alquil-amino, o dialquil-amino;
(f) alcoxilo;
(g) cicloalquilo;
(h) carboxilo;
(i) heterociclo-oxilo, en donde heterociclo-oxilo denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente de oxígeno;
(j) alquil-O-C(O)-;
(k) mercapto;
(l) nitro;
(m) ciano;
(n) sulfamoílo o sulfonamido;
(o) arilo;
(p) alquil-C(O)-O-;
(q) aril-C(O)-O-;
(r) aril-S-;
(s) ariloxilo;
(t) alquil-S-;
(u) formilo, es decir, HC(O)-;
(v) carbamoílo;
(w) aril-alquil-; y
(x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquil-amino, dialquil-amino, o halógeno.

Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

Como se usa en el presente documento, el término “opcionalmente sustituido”, a menos que se especifique de otra manera, se refiere a un grupo que está no sustituido o está sustituido por uno o más, típicamente 1, 2, 3 o 4, sustituyentes que no sean de hidrógeno adecuados, cada uno de los cuales se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en:

(a) alquilo;
(b) hidroxi (o hidroxi protegido);
(c) halo;
(d) oxo, es decir, =O;
(e) amino, alquil-amino, o dialquil-amino;
(f) alcoxilo;
(g) cicloalquilo;
(h) carboxilo;
(i) heterociclo-oxilo, en donde heterociclo-oxilo denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente de oxígeno;
(j) alquil-O-C(O)-;
(k) mercapto;
(l) nitro;
(m) ciano;
(n) sulfamoílo o sulfonamido;
(o) arilo;
(p) alquil-C(O)-O-;
(q) aril-C(O)-O-;
(r) aril-S-;
(s) ariloxilo;
(t) alquil-S-;
(u) formilo, es decir, HC(O)-;
(v) carbamoílo;
(w) aril-alquil-; y
(x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquil-amino, dialquil-amino, o halógeno.

Como se usa en el presente documento, el término “isómeros” se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma Fórmula molecular pero que difieren en el arreglo y en la configuración de los átomos. También como se usa en el presente documento, el término “un isómero óptico" o "un estereoisómero” se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluye a los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un

átomo de carbono. Por consiguiente, la invención incluye enantiómeros, diaestereómeros o racematos del compuesto. “Enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo que no se pueden sobreponer una en la otra. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica”. El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. El asterisco (*) indicado en el nombre de un compuesto designa a una mezcla racémica. "Diaestereoisómeros” son los estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar mediante cualquiera de R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, pueden ser designados como (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que rotan la luz polarizada en el plano en la longitud de onda de la línea de sodio D. Algunos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*). La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las formas ópticamente puras, y las mezclas de intermedios. Los isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando las técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

Como se usa en el presente documento, la frase “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a las sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de los grupos amino y/o carboxilo, o grupos similares a los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoro-acetato. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, el 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 metan-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido toluen-sulfónico, ácido sulfosalicílico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, las sales de amonio y de los metales a partir de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo las aminas sustituidas que se presentan naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropil-amina, benzatina, colinato, dietanol-amina, dietil-amina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto progenitor, una fracción básica o ácida, mediante los métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, o bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K), o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, es recomendable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea practicable. Las listas de las sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en “Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Cualquier Fórmula dada en el presente documento también pretende representar las formas no marcadas así como las formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen las estructuras ilustradas por las Fórmulas dadas en la presente, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno,

oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I, respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente marcados como se definen en la presente, por ejemplo, aquéllos en donde están presentes los isótopos radioactivos, tales como ^{3}H, ^{13}C, y ^{14}C. Estos compuestos isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con ^{14}C), en los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo ^{2}H o ^{3}H), en las técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT), incluyendo los ensayos de distribución del fármaco o del sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, puede ser particularmente deseable un compuesto de ^{18}F o marcado para los estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de esta invención se pueden preparar en términos generales llevando a cabo los procedimientos que se dan a conocer en los esquemas o en los Ejemplos y preparaciones que se describen más adelante, mediante la utilización de un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible para sustituir a un reactivo no isotópicamente marcado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^{2}H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la invención. La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se usa en el presente documento, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3 500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), de al menos 4 000 (60 % de incorporación de deuterio), de al menos 4 500 (67,5 % de incorporación de deuterio), de al menos 5 000 (75 % de incorporación de deuterio), de al menos 5 500 (82,5 % de incorporación de deuterio), de al menos 6 000 (90 % de incorporación de deuterio), de al menos 6 333,3 (95 % de incorporación de deuterio), de al menos 6 466,7 (97 % de incorporación de deuterio), de al menos 6 600 (99 % de incorporación de deuterio), o de al menos 6 633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio).

En ciertas realizaciones, la deuteración selectiva de los compuestos de invención incluyen la deuteración de R^{10} cuando cada una de estas variables es alquilo (por ejemplo, CD_3) o halo-alquilo (por ejemplo, CD_2CF_3). Los compuestos isotópicamente marcados de la invención se pueden preparar en general mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes, utilizando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos, inherentemente o por diseño, con los disolventes (incluyendo agua). Por consiguiente, se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo las sales del mismo) con una o más moléculas de solvente. Estas moléculas de solvente son aquéllas comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que se sabe que son innocuas para un receptor, por ejemplo, agua, etanol, sulfóxido de dimetilo, acetona y otros disolventes orgánicos comunes. El término "hidrato" se refiere a un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquéllos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Los compuestos de la invención que contengan grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar co-cristales con los formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la invención mediante los procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto en solución de los compuestos de la Fórmula (I) con el formador de co-cristales bajo afecciones de cristalización, y el aislamiento de los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquéllos descritos el documento WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además co-cristales que cuales comprenden un compuesto de la invención. Como se usa en el presente documento, la frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, y similares, y combinaciones de los mismos, como serían conocidos por los expertos en este campo (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289-1329). Excepto hasta donde cualquier vehículo convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

La frase "una cantidad terapéuticamente eficaz" 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, la reducción o inhibición de la actividad de una enzima o de una proteína, o que mitigará los síntomas, aliviará las

afecciones, hará más lento o retardará el progreso de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término “una cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para: (1) al menos aliviar parcialmente, inhibir, prevenir, y/o mitigar una condición o un trastorno o una enfermedad o un proceso biológico (por ejemplo, la regeneración del tejido y la reproducción) (i) mediado por el factor D, o (ii) asociado con la actividad del factor D, o (iii) caracterizado por una 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 de complemento, y en particular reducir o inhibir la generación de C3a, iC3b, C5a o el complejo de ataque de membrana generado por la activación de la ruta alternativa del complemento. En otra realización no limitante, el término “una cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad del factor D y/o la ruta alternativa del complemento; o para reducir o inhibir al menos parcialmente la expresión del factor D y/o la ruta alternativa del complemento. El significado del término “una cantidad terapéuticamente eficaz” es como se ilustra en la realización anterior para el factor D y/o para la ruta alternativa del complemento.

Como se usa en el presente documento, el término “sujeto” se refiere a un animal. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos, hombres o mujeres), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En todavía otras realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Como se usa en el presente documento, el término “inhibir”, "inhibición", o "inhibiendo” se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dados, o a una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico.

Como se usa en el presente documento, el término “tratar”, “tratando", o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una realización, a mitigar la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad, o de al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, “tratar”, "tratando", o "tratamiento" se refiere a aliviar o mitigar al menos un parámetro físico, incluyendo aquéllos que no puedan ser discernibles por el paciente. En todavía otra realización, “tratar”, "tratando", o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambas. En todavía otra realización, “tratar”, "tratando", o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el establecimiento o desarrollo o progreso de la enfermedad o del trastorno.

Como se usa en el presente documento, un sujeto está “en necesidad de” tratamiento, si este sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente, o en su calidad de vida, a partir de dicho tratamiento.

Como se usa en el presente documento, el término "un”, "uno”, "el”, y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones), se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho por el contexto.

Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho de otra manera por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o del lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como”) proporcionados en la presente, pretende meramente iluminar mejor la invención, y no presenta una limitación sobre el alcance de la invención reivindicada de otra manera.

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

De acuerdo con lo anterior, como se usa en el presente documento, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles rotámeros, atropisómeros, tautómeros, o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*), diaestereómeros, isómeros ópticos (antípodas), o racematos sustancialmente puros, o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla de isómeros resultantes se puede separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos diaestereómeros, racematos puros o sustancialmente puros,

por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria.

Cualquier racemato resultante de los productos finales o intermedios se puede resolver en los antípodas ópticos mediante los métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, se puede emplear una fracción básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionaria 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 se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

Los compuestos de la presente invención se obtienen en forma libre, o como una sal de los mismos. Cuando están presentes tanto un grupo básico como un grupo ácido en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwiteriónicas.

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

Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no sea un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otra manera. La protección de los grupos funcionales mediante estos grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de disociación se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (Editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de química orgánica), Houben Weyl, 4a. Edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhidrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden remover fácilmente (es decir, sin la presentación de reacciones secundarias indeseadas), por ejemplo, mediante solvólisis, reducción, fotólisis, o de una manera alternativa, bajo afecciones fisiológicas (por ejemplo, mediante disociación enzimática).

Las sales de los compuestos de la presente invención que tengan al menos un grupo formador de sales, se pueden preparar de una manera conocida por los expertos en este campo. Por ejemplo, las sales de los compuestos de la presente invención que tengan grupos ácidos se pueden formar, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con compuestos de metales, tales como las sales de metales alcalinos de los ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal sódica del ácido 2-etil-hexanoico, con compuestos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos orgánicos, tales como los hidróxidos, carbonatos, o carbonatos ácidos correspondientes, tales como hidróxido, carbonato, o carbonato ácido de sodio o de potasio, con los compuestos de calcio correspondientes, o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, utilizándose preferentemente cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen de la manera acostumbrada, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Las sales internas de los compuestos de la presente invención que contengan grupos formadores de sales ácidos y básicos, por ejemplo, un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, se pueden formar, por ejemplo, mediante la neutralización de las sales, tales como las sales de adición de ácido, hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante el tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales se pueden convertir en los compuestos libres de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en este campo. Las sales de metales y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante el tratamiento con ácidos adecuados, y las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante el tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros que se puedan obtener de acuerdo con la invención se pueden separar de una manera conocida por los expertos en este campo en los isómeros individuales; los diaestereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, mediante división entre mezclas de disolventes polifásicas, mediante recristalización, y/o mediante separación cromatográfica, por ejemplo, sobre gel de sílice o, por ejemplo, mediante cromatografía de líquidos a presión media sobre una columna de fase inversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y la separación de la mezcla de diaestereoisómeros que se pueda obtener de esta manera, por ejemplo, por medio de cristalización fraccionaria, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los intermedios y los productos finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo, empleando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-)cristalización. Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados anteriormente en el presente documento y posteriormente en el presente documento.

Todas las etapas del proceso anteriormente mencionadas se pueden llevar a cabo en las afecciones de reacción que sean conocidas por los expertos en este campo, incluyendo aquéllas mencionadas de una manera específica, en ausencia, o, por costumbre, en la presencia de disolventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, disolventes o diluyentes que sean inertes hacia los reactivos utilizados y los disuelvan, en ausencia o en la presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo, en la forma de H+, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos, a temperatura reducida, normal, o elevada, por ejemplo, en un intervalo de temperatura de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 190 °C, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 150 °C, por ejemplo de -80 °C a -60 °C, a temperatura ambiente, de -20 °C a 40 °C, o a la temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, en donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

En todas las fases de las reacciones, las mezclas de isómeros que se formen se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo diaestereoisómeros o enantiómeros, o en cualesquiera mezclas de isómeros deseadas, por ejemplo, racematos o mezclas de diaestereoisómeros, por ejemplo, de una manera análoga a los métodos descritos bajo "Etapas Adicionales del Proceso".

Los disolventes a partir de los cuales se pueden seleccionar aquellos disolventes que sean adecuados para cualquier reacción particular, incluyen aquéllos mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanoatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil-éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano 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 de ácido, tales como dimetil-formamida o dimetil-acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o *N*-metil-pirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos del ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metil-ciclohexano, o las mezclas de estos disolventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique de otra manera en la descripción de los procesos. Estas mezclas de disolventes también se pueden utilizar en el procesamiento, por ejemplo, mediante cromatografía o división.

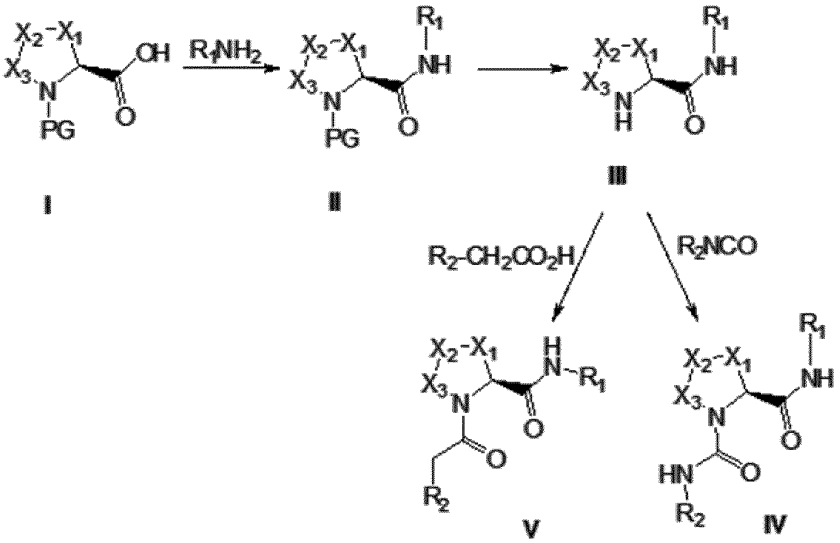
Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o sus cristales, por ejemplo, pueden incluir al solvente utilizado para la cristalización. Puede haber diferentes formas cristalinas presentes.

La invención se refiere también a las formas del proceso en donde un compuesto que se pueda obtener como un intermediario en cualquier etapa del proceso se utiliza como material de partida y se llevan a cabo los pasos restantes del proceso, o en donde se forma un material de partida bajo las afecciones 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 se produce un compuesto que se pueda obtener mediante el proceso de acuerdo con la invención bajo las afecciones del proceso y se procesa adicionalmente *in situ*.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes de deshidratación, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención, son cualquiera de los que se encuentran disponibles en el mercado o los que se puedan producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weyl, 4ª Edición 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21).

Típicamente, los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.

Un compuesto de Fórmula IV o V, por ejemplo, se puede preparar a partir de un aminoácido protegido por nitrógeno (N) correspondiente como se describe a continuación:



Mediante la reacción de un aminoácido protegido por nitrógeno (N) I, en donde PG es un grupo protector o un derivado reactivo del mismo, con un compuesto de amino, bajo afecciones de condensación, para obtener un compuesto de la Fórmula II. Remover el grupo protector y hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula III con un isocianato para obtener un compuesto de la Fórmula IV o con un ácido o con un derivado reactivo del mismo, bajo afecciones de condensación, para obtener un compuesto de la Fórmula V. También se describe cualquier variante de los presentes procesos, en donde se utiliza como material de partida un producto intermediario que se pueda obtener en cualquier etapa de los mismos, y se llevan a cabo los pasos restantes, o en donde los materiales de partida se forman *in situ* bajo las afecciones de reacción, o en donde los componentes de la reacción se utilizan en la forma de sus sales como los materiales ópticamente puros.

Los compuestos de la invención e intermedios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con los métodos generalmente conocidos por los expertos en la materia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares, tales como administración oral, administración parenteral, y administración oftálmica, etc. En adición, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden configurar en forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (incluyendo, sin limitación, soluciones, suspensiones, emulsiones, cada una de las cuales puede ser adecuada para su administración oftálmica). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a las operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización, y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes, o agentes reguladores convencionales, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y reguladores del pH, etc.

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

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también,
c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona; si se desea,
d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o
e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Los comprimidos se pueden recubrir con película o se pueden recubrir entéricamente de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas u oleaginosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elíxires. Las composiciones pretendidas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la materia para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservantes, para

proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Las tabletas pueden contener al principio activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la elaboración 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, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Las tabletas son no recubiertas o son recubiertas mediante técnicas conocidas para demorar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de demora de tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en donde el principio activo se mezcla con agua o un medio oleaginoso, por ejemplo aceite de cacahuate, parafina líquida, o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios convenientemente se preparan a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación, o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0,1 al 75 %, o contienen de aproximadamente el 1 al 50 % del principio activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para suministro transdérmico incluyen disolventes farmacéuticamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles, o formulaciones en rociables, por ejemplo para el suministro mediante aerosol. Estos sistemas de suministro tópico serán en particular apropiados para aplicación oftálmica, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades de los ojos, por ejemplo, para el uso terapéutico o profiláctico en el tratamiento de degeneración macular relacionada con el envejecimiento y otros trastornos oftálmicos mediados por el complemento. Pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, reguladores del pH, y conservantes.

Como se usa en el presente documento, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. De una manera conveniente se pueden suministrar en la forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o bien como una partícula componente mezclada, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco, o como una presentación de aspersión en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aspersiones, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar bajo afecciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualesquiera conservantes, reguladores, o propulsores que puedan ser deseables.

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

Los polvos y pulverizadores pueden contener, en adición a un compuesto de esta invención, excipientes, tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio, y polvo de poliamida, o las mezclas de estas sustancias. Las aspersiones pueden contener adicionalmente los propulsores acostumbrados, tales como cloro-fluoro-hidrocarburos e hidrocarburos no sustituidos volátiles, tales como butano y propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Estas formas de dosificación se pueden hacer mediante la disolución o dispersión del compuesto en el medio apropiado. También se puede utilizar potenciadores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de este flujo se puede controlar mediante la provisión de una membrana de control de velocidad, o bien la dispersión del compuesto activo en una matriz polimérica o en un gel.

Dentro del alcance de esta invención también se contemplan las formulaciones oftálmicas, los ungüentos para los ojos, polvos, soluciones, y similares.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras, las cuales comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan una baja humedad, y afecciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De conformidad con lo anterior, las composiciones anhidras preferentemente se empacan utilizando materiales que se sepa que impiden la exposición al agua, de tal modo que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos del empaque adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, frascos), paquetes de burbujas, y paquetes de tiras.

La invención describe además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como un principio activo. Estos agentes, que son referidos en la presente como “estabilizantes”, incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores del pH, o reguladores de sales, etc.

Usos profilácticos y terapéuticos

Los compuestos de la invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, propiedades moduladoras del factor B, propiedades moduladoras de la ruta de complemento, y propiedades de modulación de la ruta alternativa de complemento, por ejemplo, como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo* proporcionadas en las siguientes secciones y, por consiguiente, se indican para terapia.

Se describen los compuestos de la invención para su uso en métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno asociado con un aumento en la actividad del complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad eficaz de los compuestos de la invención.

Se describen los compuestos de la invención para su uso en un método para el tratamiento o la prevención de la degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD), mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad eficaz del compuesto de la invención.

La presente invención proporciona además un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con el complemento, en la que dicha enfermedad o trastorno se selecciona de uveítis, degeneración macular de adultos, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis de Birdshot, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación post-operativa, y oclusión de la vena retinal.

Los ejemplos adicionales de las enfermedades o los trastornos relacionados con el complemento conocidos incluyen: trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de una activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xeno-injerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante la terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, lesión térmica, incluyendo quemaduras o congelación, miocarditis, afecciones de reperfusión post-isquémicas, infarto de miocardio, angioplastia de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación cardiopulmonar o derivación renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de la arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del inmunocomplejo y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, y regeneración neural. En adición, otras enfermedades relacionadas con el complemento conocidas son enfermedades y trastornos pulmonares, tales como disnea, hemóptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvos, polvos inertes y minerales (por ejemplo, silicio, polvo de carbón, berilio, y asbestos), fibrosis pulmonar, enfermedades por polvos orgánicos, lesión química (debida a gases y productos químicos irritantes, 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, congelación), asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmunológica de Pauci, inflamación asociada con el inmunocomplejo, uveítis (incluyendo enfermedad de Behcet y otros sub-tipos de uveítis), síndrome anti-fosfolípidos.

Alguna enfermedad o un trastorno relacionado con el complemento es asma, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad cardíaca autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, lesiones por isquemia-reperfusión, síndrome de Barraquer-Simons, hemodiálisis, vasculitis de anca, crioglobulinemia, lupus sistémico, lupus eritematoso, soriasis, esclerosis múltiple, trasplante, enfermedades del sistema nervioso central, tales como enfermedad de Alzheimer y otras afecciones neurodegenerativas, síndrome urémico atípicamente hemolítico (aHUS), glomerulonefritis (incluyendo glomerulonefritis proliferativa de membrana), enfermedad de depósito denso, enfermedades cutáneas con ampollas (incluyendo penfigoide bulloso, pénfigo, y epidermólisis bullosa), penfigoide cicatricial ocular o MPGN II.

Otro uso es el tratamiento de glomerulonefritis. Los síntomas de glomerulonefritis incluyen, pero no se limitan a, proteinuria; velocidad de filtración glomerular reducida (GFR); cambios de electrolitos del suero, incluyendo azotemia (uremia, nitrógeno de urea en sangre (BUN) excesivo), y retención de sal que conduce a retención de agua que da como resultado hipertensión y edema; hematuria y sedimentos urinarios anormales, incluyendo vaciados de glóbulos rojos; hipoalbuminemia; hiperlipidemia; y lipiduria. Otro uso se refiere al tratamiento de hemoglobinuria nocturna paroxismal (PNH) mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de la presente invención con o sin la administración concomitante de un inhibidor del complemento C5 o de un inhibidor de la convertasa C5, tal como Soliris.

Un uso aún adicional se refiere a compuestos de la invención para su uso en métodos para reducir la disfunción de los sistemas inmunológicos y/o hemostáticos asociada con la circulación extracorpórea. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en cualquier procedimiento que involucre circular la sangre del paciente desde un vaso sanguíneo del paciente, a través de un conducto, y de regreso hasta un vaso sanguíneo del paciente, teniendo el conducto una superficie luminal que comprende un material capaz de provocar al menos una de la activación del complemento, la activación de las plaquetas, la activación de los leucocitos, o la adhesión de plaquetas-leucocitos. Estos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, todas las formas de ECC, así como los procedimientos que involucran la introducción de un órgano, tejido, o vaso artificial o extraño en el circuito sanguíneo de un paciente. De una manera más particular, estos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, los procedimientos de trasplante, incluyendo los procedimientos de trasplante de riñón, hígado, pulmón, o corazón, y los procedimientos de trasplante de las células de los islotes.

En otras realizaciones, los compuestos de la invención son adecuados para utilizarse en el tratamiento de las enfermedades y los trastornos asociados con el metabolismo de los ácidos grasos, incluyendo obesidad y otros trastornos metabólicos.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar en ampolletas de sangre, kits de diagnóstico, y otro equipo utilizado en la recolección y muestreo de sangre. El uso de los compuestos de la invención en estos kits de diagnóstico puede inhibir la activación *ex vivo* de la ruta de complemento asociada con el muestreo de sangre.

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 a 1,000 miligramos de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50 a 70 kilogramos, o de aproximadamente 1 a 500 miligramos, o de aproximadamente 1 a 250 miligramos, o de aproximadamente 1 a 150 miligramos, o de aproximadamente 0.5 a 100 miligramos, o de aproximadamente 1 a 50 miligramos de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, de la composición farmacéutica, o de las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, de la edad y condición individual, del trastorno o enfermedad que se esté tratando, o de la gravedad de la misma. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los ingredientes activos necesaria para prevenir, tratar, o inhibir el progreso del trastorno o de la enfermedad.

Las propiedades de dosificación anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando convenientemente 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 la forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea enteralmente, parenteralmente, de una manera conveniente intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el intervalo de concentraciones de entre aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo,* dependiendo de la vía de administración, puede estar en el intervalo de entre aproximadamente 0.1 y 500 mg/kg, o de entre aproximadamente 1 y 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 se puede administrar ya sea de una manera simultánea con, o antes o después de, uno o más agentes terapéuticos diferentes. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.

Se describe un producto que comprende un compuesto de Fórmula (V) o Fórmula (VI) y al menos otro agente terapéutico, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en terapia. La terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la ruta alternativa del complemento. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de Fórmula (V) o Fórmula (VI) y el otro agente o agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de Fórmula (V) o Fórmula (VI) y el otro agente o agentes terapéuticos en una forma separada, por ejemplo, en forma de un kit.

Se describe además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y otro agente o agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente.

Se describe además un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención. El kit comprende medios para conservar por separado estas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido, o un paquete de lámina dividido. Un ejemplo de este kit es un paquete de burbuja, como se utiliza típicamente para el envase de comprimidos o cápsulas. El kit como se describe se puede utilizar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas una contra la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende instrucciones para su administración.

En las terapias de combinación descritas en el presente documento, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por los mismos o diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden juntar en una terapia de combinación: (i) antes de liberar el producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprenda el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en los pacientes mismos, por ejemplo, durante la administración en secuencia del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

De conformidad con lo anterior, la invención describe un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la ruta alternativa del complemento, en donde el medicamento se prepara para su administración con otro agente terapéutico. También se describe otro agente terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la ruta alternativa del complemento, en donde el medicamento se administra con un compuesto de la invención.

La invención también describe un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la ruta alternativa del complemento, en donde el compuesto de la invención se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también describe otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de 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 su administración con un compuesto de la invención. La invención también describe un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento de 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 describe otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de 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 describe un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada la ruta alternativa del complemento y/o el factor D, en donde el paciente ha sido tratado anteriormente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también describe otro agente terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la ruta alternativa del complemento y/o el factor D, en donde el paciente ha sido tratado anteriormente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con un compuesto de la invención.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar solas o en combinación con otras moléculas que se sepa que tienen un efecto benéfico sobre la adhesión retinal o el tejido retinal dañado, incluyendo las moléculas capaces hacer la reparación y regeneración del tejido y/o de inhibir la inflamación. Los ejemplos de los co-factores útiles incluyen los agentes contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (tales como un anticuerpo o FAB contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), por ejemplo, Lucentis o Avastin), el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), el factor neurotrófico ciliar (CNTF), axoquina (una muteína del factor neurotrófico ciliar (CNTF)), el factor inhibidor de leucemia (LIF), neurotrofina-3 (NT-3), neurotrofina-4 (NT-4), el factor de crecimiento de nervios (NGF), el factor de crecimiento tipo insulina II, prostaglandina E2, el factor de sobrevivencia de 30 kD, taurina, y vitamina A. Otros co-factores útiles incluyen los co-factores aliviadores de síntomas, incluyendo los agentes antisépticos, antibióticos, antivirales y antifúngicos, y los analgésicos y anestésicos. Los agentes adecuados para el tratamiento de combinación con los compuestos de la invención incluyen los agentes conocidos en la materia

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 de complemento mayores que las esperadas para el uso combinado de los dos agentes). También se describe un compuesto de la invención para su uso en una terapia de combinación para la prevención y/o el tratamiento de AMD u otra enfermedad ocular relacionada con el complemento, como se describe anteriormente, con un agente anti-angiogénico, tal como anti-VEGF (incluyendo Lucentis y Avastin) o terapia fotodinámica (tal como verteporfina). También se describe un compuesto de la invención para su uso en una terapia de combinación para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad autoinmune, como se describe anteriormente, con un agente modulador de las células-B o de las células-T (por ejemplo ciclosporina o análogos de la misma, rapamicina, RAD001 o análogos del mismo). En particular, para la terapia de esclerosis múltiple, se puede incluir la combinación de un compuesto de la invención y un segundo agente para MS seleccionado de fingolimod, cladribina, tisarbi, laquinimod, rebif, avonex. En una realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la invención, para su uso como un medicamento.

La presente invención describe los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno asociado con un aumento en la actividad del complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad eficaz de los compuestos de la invención. Algunos usos son para el tratamiento de las enfermedades asociadas con un aumento en la actividad del ciclo de amplificación C3 de la ruta de complemento. Se describen ciertos usos para el tratamiento o la prevención de las enfermedades mediadas por el complemento, en donde la activación del complemento es inducida por las interacciones de anticuerpo-antígeno, por un componente de una enfermedad autoinmune, o por un daño isquémico.

La presente invención también describe los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD). El uso en el tratamiento o en la prevención de la AMD incluye, pero no se limita a, los usos en el tratamiento o en la prevención de uno o más síntomas o aspectos de la AMD seleccionados de formación de drusas oculares, inflamación de los ojos o del tejido de los ojos, pérdida de las células foto-receptoras, pérdida de la visión (incluyendo pérdida de la agudeza visual o del campo visual), neovascularización (incluyendo neovascularización coroidal (CNV)), desprendimiento retinal, degeneración de los foto-receptores, degeneración del epitelio pigmentado retinal (RPE), degeneración retinal, degeneración corio-retinal, degeneración de conos, disfunción retinal, daño retinal en respuesta a la exposición a la luz, daño de la membrana de Bruch, y/o pérdida de la función del epitelio pigmentado retinal (RPE).

El compuesto de la invención también puede ser para su uso, entre otras cosas, en la prevención del establecimiento de la AMD, en la prevención del progreso de la AMD temprana hasta las formas avanzadas de AMD, incluyendo AMD neovascular o atrofia geográfica, en la ralentización y/o la prevención del progreso de la atrofia geográfica, para tratar o prevenir el edema macular a partir de la AMD u otras afecciones (tales como retinopatía diabética, uveítis, o trauma post-quirúrgico o no quirúrgico), en la prevención o la reducción de la pérdida de la visión a partir de la AMD y en la mejora de la visión perdida debido a AMD previamente existente, temprana o avanzada. También se puede utilizar en combinación con terapias contra el VEGF para el tratamiento de los pacientes con AMD neovascular, o para la prevención de la AMD neovascular. También se describen compuestos de la invención para su uso en métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad eficaz de los compuestos de la invención, en donde esta enfermedad o trastorno se selecciona a partir de uveítis, degeneración macular de adultos, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis de Birdshot, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, y oclusión de la vena retinal. También se describen usos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento, que incluyen: trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de una activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xeno-injerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante la terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de las enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, lesión térmica, incluyendo quemaduras o congelación, miocarditis, afecciones de reperfusión post-isquémicas, infarto de miocardio, angioplastia de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación cardiopulmonar o derivación renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de la arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del inmunocomplejo y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, y regeneración neural. En adición, otras enfermedades relacionadas con el complemento conocidas son las enfermedades y los trastornos pulmonares, tales como disnea, hemóptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvos, polvos inertes y minerales (por ejemplo, silicio, polvo de carbón, berilio, y asbestos), fibrosis pulmonar, enfermedades por polvos orgánicos, lesión química (debida a gases y productos químicos irritantes, 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,

congelación), asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmunológica de Pauci, inflamación asociada con el inmunocomplejo, uveítis (incluyendo enfermedad de Behcet y otros sub-tipos de uveítis), síndrome anti-fosfolípidos.

Específicamente, la presente invención describe el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con el complemento, en donde esta enfermedad o trastorno es asma, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad cardíaca autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, lesiones por isquemia-reperfusión, síndrome de Barraquer-Simons, hemodiálisis, lupus sistémico, lupus eritematoso, soriasis, esclerosis múltiple, trasplante, enfermedades del sistema nervioso central, tales como enfermedad de Alzheimer y otras afecciones neurodegenerativas, síndrome urémico atípicamente hemolítico (aHUS), glomerulonefritis (incluyendo glomerulonefritis proliferativa de membrana), enfermedades cutáneas con ampollas (incluyendo penfigoide bulloso, pénfigo, y epidermólisis bullosa), penfigoide cicatricial ocular o MPGN II. Los compuestos de la invención son también para su uso en el tratamiento de glomerulonefritis. Los síntomas de la glomerulonefritis incluyen, pero no se limitan a, proteinuria; velocidad de filtración glomerular reducida (GFR); cambios de electrolitos del suero, incluyendo azotemia (uremia, nitrógeno de urea en sangre (BUN) excesivo), y retención de sal que conduce a retención de agua que da como resultado hipertensión y edema; hematuria y sedimentos urinarios anormales, incluyendo vaciados de glóbulos rojos; hipoalbuminemia; hiperlipidemia; y lipiduria. En una realización específica, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de hemoglobinuria nocturna paroxismal (PNH) mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de la presente invención con o sin la administración concomitante de un inhibidor del complemento C5 o de un inhibidor de la convertasa C5, tal como Soliris.

La presente invención describe los compuestos de la invención para su uso en la reducción de la disfunción de los sistemas inmunológicos y/o hemostáticos asociada con la circulación extracorpórea. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en cualquier procedimiento que involucre circular la sangre del paciente desde un vaso sanguíneo del paciente, a través de un conducto, y de regreso hasta un vaso sanguíneo del paciente, teniendo el conducto una superficie luminal que comprenda un material capaz de provocar al menos una de la activación del complemento, la activación de las plaquetas, la activación de los leucocitos, o la adhesión de plaquetas-leucocitos. Estos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, todas las formas de ECC, así como los procedimientos que involucran la introducción de un órgano, tejido, o vaso artificial o extraño en el circuito sanguíneo de un paciente. De una manera más particular, estos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, los procedimientos de trasplante, incluyendo los procedimientos de trasplante de riñón, hígado, pulmón, o corazón, y los procedimientos de trasplante de las células de los islotes.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no se deben interpretar como limitaciones sobre la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados (°C). Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo 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 mediante los métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas empleadas son aquéllas convencionales en este campo.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes de deshidratación, disolventes, y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son cualquiera de los que se encuentran disponibles en el mercado, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weyl, 4ª Edición 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo, como se muestra en los siguientes ejemplos. Entre otras, se pueden emplear las siguientes pruebas *in vitro*.

Ensayo del factor de complemento humano D: Método 1

El factor D humano recombinante (expresado en *E. coli* y purificado empleando los métodos convencionales) en una concentración de 10 nM se incuba con el compuesto de prueba en diferentes concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en regulador Hepes 0,1 M, pH de 7,5, que contiene $MgCl_2$ 1 mM, NaCl 1 M y CHAPS al 0,05 %. Se agregan un sustrato sintético de Z-Lys-tiobencilo y 2,4-dinitro-bencen-sulfonil-fluoresceína en concentraciones finales de 200 µM y 25 µM, respectivamente. El aumento en la fluorescencia se registra a una excitación de 485 nanómetros y a una emisión de 535 nanómetros, en un espectrofluorímetro de microplacas. Los valores IC_{50} se calculan a partir del porcentaje de inhibición de la actividad del factor de complemento D como una función de la concentración del compuesto de prueba.

Ensayo del factor de complemento humano D: Método 2

El factor D humano recombinante (expresado en *E. coli* y purificado empleando los métodos convencionales) en una concentración de 10 nM se incuba con el compuesto de prueba en diferentes concentraciones durante 1 hora a

temperatura ambiente en suero regulado con fosfato (PBS) 0,1 M, pH de 7,4, que contiene $MgCl_2$ 7,5 mM y CHAPS al 0,075 % (p/v). Se agrega un complejo de sustrato de factor de veneno de cobra y factor de complemento humano B, hasta una concentración final de 200 nM. Después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente, la reacción enzimática se detiene mediante la adición de regulador de carbonato de sodio 0,1 M, pH de 9,0, que contiene NaCl 0,15 M y EDTA 40 mM. El producto de la reacción, Ba, se cuantificó por medio de un ensayo inmunosorbente enlazado a enzimas. Los valores IC_{50} se calculan a partir del porcentaje de inhibición de la actividad del factor D como una función de la concentración del compuesto de prueba.

Los siguientes ejemplos, mientras que representan las realizaciones preferidas de la invención, sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance.

Abreviaturas:

abs.	absoluto
Ac	acetilo
AcOH	ácido acético
aq.	acuoso
cc	concentrado
c-hexano	ciclohexano
CSA	ácido canfor-sulfónico
DBU	1,8-diazabiciclo-[5.4.0]-undec-7-eno
DCC	N,N'-diciclohexil-carbodi-imida
DCE	dicloro-etano
DEA	dietil-amina
DIBALH	hidruro de di-isobutil-aluminio
DIPEA	N,N-di-isopropil-etil-amina
DMAP	4-dimetil-amino-piridina
DME	dimetoxi-etano
DMF	dimetil-formamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
DPPA	difenil-fosforil-azida
EDCI	clorhidrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodi-imida
Et_3N	trietil-amina
Et_2O	dietil-éter
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Flujo	velocidad de flujo
h	hora u horas
HATU	hexafluoro-fosfato de 2-(1H-7-aza-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio - metanaminio
HMPA	hexametil-fosforamida
HOBt	1-hidroxi-benzotriazol
HBTU	tetrafluoro-borato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio
HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
i-PrOH	isopropanol
l	litro o litros
LC/MS	cromatografía de líquidos / espectrometría de masas
MesCl	cloruro de mesilo
min	minuto o minutos
ml	mililitros
MS	espectrometría de masas
NBS	N-bromo-succinimida
NMM	4-metil-morfolina
NMP	N-metil-2-pirrolidona
RMN	resonancia magnética nuclear
Pd/C	paladio sobre carbón
Prep	preparativa
TA	temperatura ambiente
sat.	saturado
TBAF	fluoruro de tetra-butil-amonio
TBDMS-Cl	cloruro de terbutil-dimetil-sililo
TBDMS	terbutil-dimetil-sililo
TBME	terbutil-metil-éter (TBME)
TFA	ácido trifluoro-acético
THF	tetrahidrofurano (THF)
TLC	cromatografía en capa fina

TMEDA tetrametil-etilen-diamina
t_R tiempo de retención

Marcas registradas: Celite = Celite® (The Celite Corporation) = auxiliar de filtración basado en tierra diatomácea.
Nucleosil = Nucleosil®, marca comercial registrada de Machery & Nagel, Düren, FRG para materiales de HPLC.
Membrana PTFE = Chromafil O-45/15MS Poli-tetrafluoro-etileno Machereynagel.

Las temperaturas se miden en grados Celsius. A menos que se indique de otra manera, las reacciones tienen lugar a TA bajo una atmósfera de nitrógeno.

Separador de fases: Separador de fases Biotage-Isolute (Parte Número: 120-1908-F para 70 ml, y Parte Número: 120-1909-J para 150 ml).
Condiciones de TLC: Los valores R_f para la TLC se miden en placas de TLC de 5 x 10 cm, gel de sílice F_{254}, Merck, Darmstadt, Alemania.

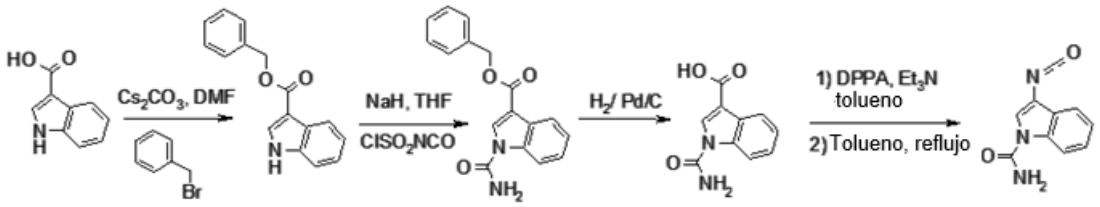
Condiciones de HPLC:

Las HPLC se llevaron a cabo utilizando un instrumento Agilent Series 1100 o 1200. Los espectros de masas y LC/MS se determinaron utilizando un instrumento Agilent Serie 1100.

a: Waters Symmetry C18, 3,5 micras, 2,1 x 50 milímetros, del 20 al 95 % de CH_3CN/H_2O/3,5 minutos, 95 % de CH_3CN/2 minutos, CH_3CN y H_2O conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 %, flujo: 0,6 ml/min.
b: Agilent Eclipse XDB-C18; 1,8 micras; 2,1 x 30 milímetros, del 5 al 100 % de CH_3CN/H_2O/3 minutos, 100 % de CH_3CN/0,75 minutos, CH_3CN y H_2O conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 %, flujo: 0,6 ml/min.
c: Agilent Eclipse XDB-C18; 1,8 micras; 2,1 x 30 milímetros, del 20 al 100 % de CH_3CN/H_2O/3 minutos, 100 % de CH_3CN/0,75 minutos, CH_3CN y H_2O conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 %, flujo: 0,6 ml/min.
d. Waters X-Bridge C18, 2,5 micras, 3 x 50 milímetros, del 10 al 98 % de CH_3CN en H_2O en 8,6 minutos, entonces 98 % de CH_3CN en H_2O durante 1,4 minutos, CH_3CN y H_2O ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 %, flujo: 1 ml/min, T = 40 °C.
e. Waters X-Bridge C18, 2,5 micras, 3 x 50 milímetros, del 10 al 98 % de CH_3CN en H_2O en 8,6 minutos, entonces 98 % de CH_3CN en H_2O durante 1,4 minutos, CH_3CN y H_2O ambos conteniendo NH_4OH 0,73 mM, flujo: 1 ml/min, T = 30 °C.
f. Waters XBridge C18, 2,5 micras, 3 x 30 milímetros, del 10 al 98 % de CH_3CN en H_2O en 3 minutos, 98 % de CH_3CN en H_2O durante 0,5 minutos, CH_3CN y H_2O conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 %, flujo: 1,4 ml/min, T = 40 °C.

Parte A: Síntesis de bloques de construcción de indol e indazol sustituidos:

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



A. Bencil-éster del ácido 1H-Indol-3-carboxílico

A una solución de ácido 1H-indol-3-carboxílico (5 g, 31 mmol) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (70 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno, a 0 °C, se le añadieron carbonato de cesio (11 g, 31 mmol), y bromuro de bencilo (4,05 ml, 34,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, y se vertió en agua. Se añadió EtOAc, y las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se absorbió en Et_2O, y el precipitado resultante se filtró 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]+, 525,1 [2M+Na]+, 250,1 [M-H]-; t_R (Condiciones **a** de HPLC) 3,77 minutos.

B. Bencil-éster del ácido 1-carbamoil-1H-indol-3-carboxílico

A una solución de bencil-éster del ácido 1H-Indol-3-carboxílico (3,5 g, 13,9 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (70 ml) a 5 °C, se le añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 557 mg, 13,9 mmol). La mezcla se agitó a 5 °C durante 30 minutos antes de la adición lenta por goteo de isocianato de cloro-sulfonilo (2,42 ml, 27,9 mmol) manteniendo la temperatura entre 5 °C y 10 °C. La solución amarilla pálida se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se añadió ácido acético (22,5 ml) (exotérmica), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas antes de la adición de hielo y agua (100 ml). La suspensión blanca espesa se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y el precipitado se filtró, se absorbió en metanol (MeOH), y se filtró nuevamente para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 8,64 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,42 (t, 2H), 7,36-7,30 (m, 3H), 5,38 (s, 2H).

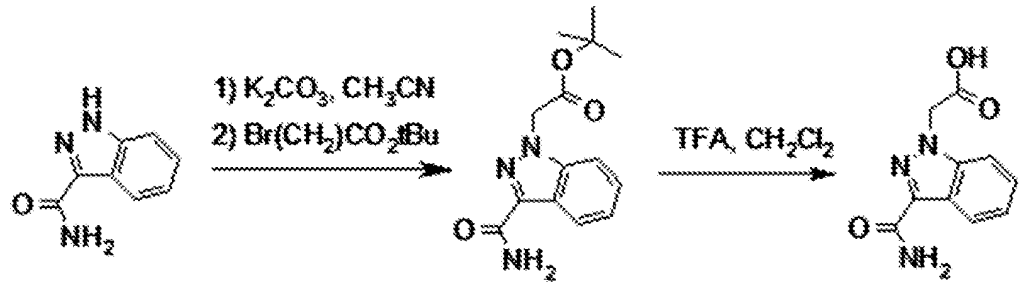
C. Ácido 1-carbamoil-1H-indol-3-carboxílico

El bencil-éster del ácido 1-carbamoil-1H-indol-3-carboxílico (1,33 g, 4,52 mmol) se disolvió en una mezcla de N,N-dimetil-formamida (DMF)/THF, 1:1 (28 ml), se añadió Pd/C (al 10 %, 250 mg), y la solución se desgasificó 3 veces reemplazando el aire con nitrógeno, y luego el nitrógeno con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche, y el catalizador se removió a través de un cojín de Celite, y se lavó con tetrahidrofurano (THF). Los disolventes se concentraron bajo un alto vacío, para dar un sólido amarillo, el cual se absorbió en Et_2O y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 12,6 (m, 1H), 8,54 (s a, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 2H).

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

A una suspensión del ácido 1-carbamoil-1H-indol-3-carboxílico (1,31 g, 6,42 mmol) en tolueno (30 ml, también se puede utilizar CH_2Cl_2 en lugar de tolueno), bajo una atmósfera de nitrógeno, se le añadió Et_3N (893 microlitros, 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 temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó, el residuo se absorbió en CH_2Cl_2 y el precipitado se filtró para dar el Intermediario de acil-azida (565 mg). Se añadió tolueno (20 ml), y la suspensión se puso a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno, hasta la desaparición de la acil-azida mediante TLC (1 hora 30 minutos). El tolueno se concentró al vacío y el isocianato del título se utilizó directamente en el siguiente paso sin mayor purificación. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8,18 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,39 (s a, 2H).

<u>Esquema A2: Preparación de ácido (3-carbamoil-indazol-1-il)-acético</u>



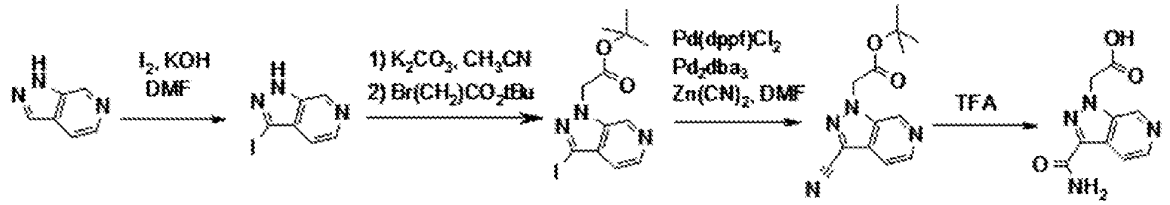
A. 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-acetato de terbutilo

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 CH_3CN (60 ml), se le añadió bromo-acetato de terbutilo (2,20 ml, 14,9 mmol) por goteo, a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se puso a reflujo durante 16 horas. La mezcla entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró, el sólido se lavó con CH_3CN y el filtrado se concentró al vacío. El aceite residual se utilizó directamente en el siguiente paso sin mayor purificación. MS (LC/MS): 276,0 [M+H]+; t_R (Condiciones b de HPLC): 3,22 minutos.

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

A una solución de 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-acetato de terbutilo (3,42 g, 12,4 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml), se le añadió ácido trifluoro-acético (TFA) (10 ml, 130 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el sólido residual se suspendió en metanol (MeOH), y se concentró nuevamente al vacío, para dar el compuesto del título. MS (UPLC/MS): 220 [M+H]+; t_R (Condiciones b de HPLC): 1,79 minutos.

Esquema A3: Preparación de ácido 2-(3-carbamoil-1H-pirazolo-[3,4-c]-piridin-1-il)-acético



A. 3-yodo-1H-pirazolo-[3,4-c]-piridina

A una solución de 1H-pirazolo-[3,4-c]-piridina [271-47-6] (4,00 g, 33,6 mmol) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (50 ml) se le 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 temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con tiosulfato de sodio al 10 % y agua, entonces se extrajo (3 veces) con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (separador de fases), y se concentraron al vacío. MS (LC/MS): 246,0 [M+H]+; t_R (Condiciones **b** de HPLC): 0,48 minutos.

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

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 CH_3CN (50 ml), se le añadió bromo-acetato de terbutilo (4,06 ml, 27,5 mmol) por goteo, a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró, el sólido se lavó con CH_3CN y el filtrado se concentró al vacío. El aceite residual se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre gel de sílice (EtOAc/c-hexano, 1:4, a 1:2, a 1:1), para dar el compuesto del título. MS (LC/MS): 360,0 [M+H]+; t_R (Condiciones **b** de HPLC): 2,93 minutos.

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

Una mezcla de 2-(3-yodo-1H-pirazolo-[3,4-c]-piridin-1-il)-acetato de terbutilo (3,76 g, 10,5 mmol), $Zn(CN)_2$ (1,35 g, 11,5 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (855 mg, 1,05 mili-moles), $Pd_2(dba)_3$ (959 mg, 1,05 mmol), agua (4 ml), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (30 ml), se agitó a 100 °C durante 16 horas bajo argón. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y entonces se lavó sucesivamente con agua, $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 veces), y salmuera, se secó (separador de fases), y se concentró al vacío. El aceite residual se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre gel de sílice (EtOAc/c-hexano, 1:1, entonces 100 % de EtOAc). MS (LC/MS): 259,0 [M+H]+; t_R (Condiciones **b** de HPLC): 3,10 minutos. La elución adicional de la columna con CH_2Cl_2/MeOH, 8:2, y la purificación subsiguiente mediante HPLC de preparación (Macherey-Nagel Nucleosil 100-10 C18, 5 micras, 40 x 250 mm, flujo: 40 ml/min, eluyente: del 5 al 100 % de CH_3CN/H_2O/20 minutos, 100 % de CH_3CN/2 minutos, CH_3CN y H_2O conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 %), proporcionó el 2-(3-carbamoil-1H-pirazolo-[3,4-c]-piridin-1-il)-acetato de terbutilo como un producto secundario. MS (LC/MS): 277,0 [M+H]+; t_R (Condiciones **b** de HPLC): 2,39 minutos.

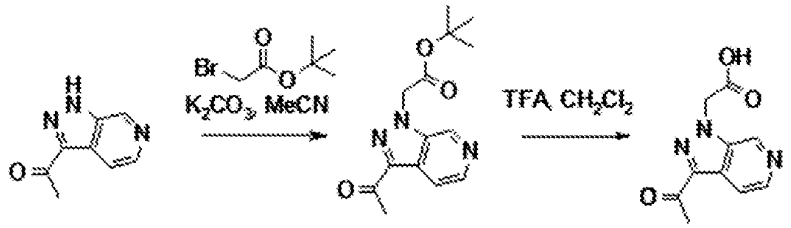
D. Ácido 2-(3-carbamoil-1H-pirazolo-[3,4-c]-piridin-1-il)-acético

Una solución de 2-(3-ciano-1H-pirazolo-[3,4-c]-piridin-1-il)-acetato de terbutilo (663 mg, 2,40 mmol) en ácido trifluoro-acético (TFA) (6 ml) se sometió a irradiación con microondas a 140 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el sólido residual se suspendió en metanol (MeOH) y los volátiles se removieron nuevamente al vacío, para dar el compuesto del título. MS: 221,0 [M+H]+; t_R (Condiciones **b** de HPLC): 0,23 minutos.

A partir del 2-(3-carbamoil-1H-pirazolo-[3,4-c]-piridin-1-il)-acetato de terbutilo:

A una solución del 2-(3-carbamoil-1H-pirazolo-[3,4-c]-piridin-1-il)-acetato de terbutilo (663 mg, 2,40 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml), se le añadió ácido trifluoro-acético (TFA) (10 ml, 130 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el sólido residual se suspendió en metanol (MeOH) y los volátiles se removieron nuevamente al vacío, para dar el compuesto del título.

Esquema A4: Preparación de trifluoro-acetato del ácido (3-acetil-pirazolo-[3,4-c]-piridin-1-il)-acético



A. Terbutil-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 14,4 mmol) en CH_3CN (50 ml) se le añadieron carbonato de potasio (3,99 g, 28,9 mmol), y bromo-acetato de terbutilo (2,34 ml, 15,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre gel de sílice (gradiente de c-hexano/EtOAc de 1:0 a 0:1), para dar el compuesto del título. TLC, Rf (EtOAc) = 0,7; MS: 276 [M+H]+; t_R (Condiciones **c** de HPLC): 2,06 minutos.

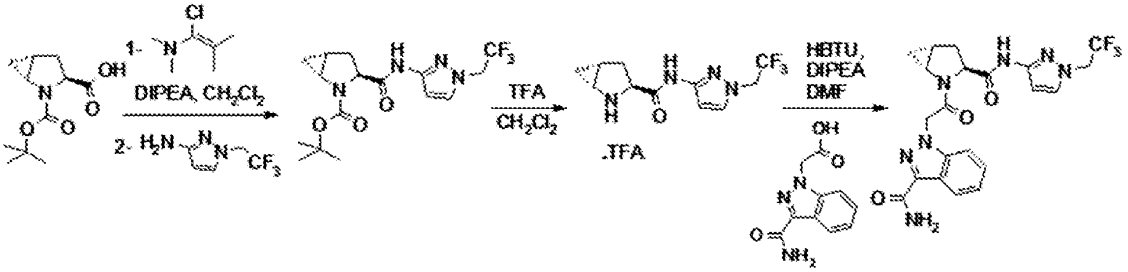
B. Trifluoro-acetato del ácido (3-acetil-pirazolo-[3,4-c]-piridin-1-il)-acético

El compuesto del título se preparó a partir del terbutil-éster del ácido (3-acetil-pirazolo-[3,4-c]-piridin-1-il)-acético de una manera similar a como se describe en el paso B, Esquema A2, para la preparación del ácido (3-carbamoil-indazol-1-il)-acético. MS: 220 [M+H]+; t_R (Condiciones **c** de HPLC): 0,69 minutos.

Parte B:Síntesis de los Ejemplos 1 a 5

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

Esquema D1: Protocolo general descrito para la preparación del Ejemplo 1: 1-(2-oxo-2-((1R,3S,5R)-3-(1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il-carbamoil)-2-azabiciclo-[3,1,0]-hexan-2-il)-etil)-1H-indazol-3-carboxamida



A. Terbutil-éster del ácido (1R,3S,5R)-3-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il-carbamoil]-2-aza-biciclo-[3,1,0]-hexan-2-carboxílico

A una solución del (1R,3S,5R)-2-terbutil-éster del ácido 2-aza-biciclo-[3,1,0]-hexan-2,3-dicarboxílico (250 mg, 1,10 mili-moles) en CH_2Cl_2 seco (6 ml), se le añadió 1-cloro-N,N,2-trimetil-propenil-amina (0,162 ml, 1,21 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La formación del Intermediario de cloruro de acilo se monitoreó mediante TLC después de apagar una alícuota con metanol (MeOH) para formar el metil-éster correspondiente. Después de completarse (2 horas), se añadió 1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il-amina (244 mg, 1,21 mili-moles), a 0 °C, seguida por di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0,576 ml, 3,30 mmol), y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se añadió metanol (MeOH), y la solución se concentró nuevamente. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea sobre gel de sílice (c-hexano/EtOAc, 1:0 a 0:1), para dar el compuesto del título. TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 1/1) = 0,25; MS (UPLC-MS): 375,2 [M+H]+, 373,3 [M-H]-; t_R (Condiciones **f** de HPLC): 1,93 minutos.

B. Trifluoro-acetato de (1R,3S,5R)-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-aza-biciclo-[3,1,0]-hexan-3-carboxílico

A una solución del (1R,3S,5R)-terbutil-éster del ácido 3-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il-carbamoil]-2-aza-biciclo-[3,1,0]-hexan-2-carboxílico (280 mg, 0,748 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml), se le añadió ácido trifluoro-acético (TFA) (0,576

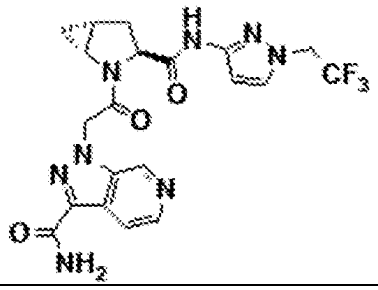
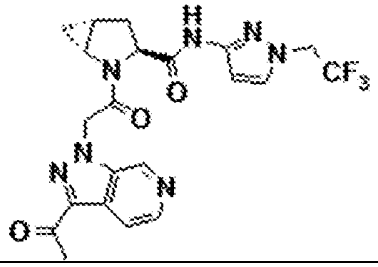
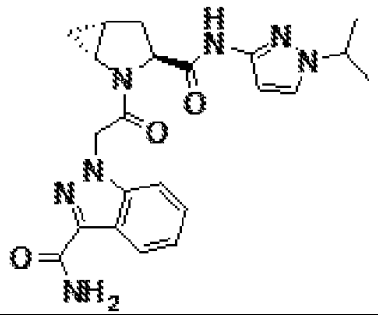
ml, 7,48 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se evaporaron, y el residuo bruto se secó bajo un alto vacío, para dar el compuesto del título, el cual se almacenó en el congelador y se utilizó sin mayor purificación en el siguiente paso. MS (UPLC/MS): 275,1 [M+H]+; t_R (Condiciones **f** de HPLC): 0,47 minutos.

C. Ejemplo 1: 1-(2-oxo-2-((1R,3S,5R)-3-(1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il-carbamoil)-2-azabiciclo-[3,1,0]-hexan-2-il)-etil)-1H-indazol-3-carboxamida

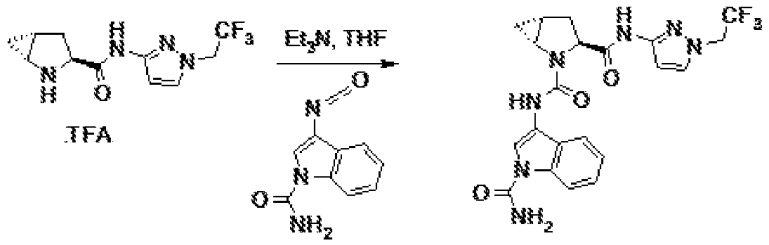
El ácido (3-carbamoil-indazol-1-il)-acético (35,6 mg, 0,162 mmol, preparado como se describe en la parte A), trifluoro-acetato de (1R,3S,5R)-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-aza-biciclo-[3,1,0]-hexan-3-carboxílico (90 mg, 0,162 mmol), y HBTU (92 mg, 0,243 mmol), se mezclaron en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0,8 ml). Se añadió di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (142 microlitros, 0,811 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC de preparación (Waters SunFire C18-ODB, 5 micras, 30 x 100 milímetros, eluyente: de 0 a 0,5 minutos con el 5 % de CH_3CN en H_2O, flujo: 5 ml/min; de 0,5 a 18,5 minutos con el 5 hasta el 100 % de CH_3CN en H_2O, flujo: 40 ml/min; de 18,5 a 20 minutos con el 100 % de CH_3CN, CH_3CN y H_2O ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 %), para dar el compuesto del título como un polvo blanco después de la neutralización (solución acuosa saturada de $NaHCO_3$) y de la extracción (CH_2Cl_2) de las fracciones purificadas. TLC, R_f (CH_2Cl_2/MeOH 9/1) = 0,25; MS (UPLC/MS): 476,2 [M+H]+, 474,1 [M+H]+, 520,2 [M+HCOO]-; t_R (Condiciones **e** de HPLC): 2,86 minutos.

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales descritos en el esquema D1 para el **Ejemplo 1,** *utilizando los bloques de construcción preparados en la parte A o disponibles en el mercado*:

Tabla 1:

Ej.	Estructura	Nombre	Caracterización: TLC, R_f (eluyente); MS (LC/MS); t_R (Afecciones de HPLC)
2		1-(2-oxo-2-((1R,3S,5R)-3-((1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il)-carbamoil)-2-azabiciclo-[3.1.0]-hexan-2-il)-etil)-1H-pirazolo-[3,4-c]-piridin-3-carboxamida	R_f (CH_2Cl_2/MeOH, 9:1) = 0,40; 477,2 [M+H]+, 475,2 [M+H]+, 521,2 [M+HCOO]-; t_R (d): 1,56 minutos.
3		(1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-1H-pirazolo-[3,4-c]-piridin-1-il)-acetil)-N-(1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il)-2-azabiciclo-[3.1.0] hexan-3-carboxamida	R_f (CH_2Cl_2/MeOH, 9:1) = 0,50; 476,2 [M+H]+, 474,2 [M+H]+, 520,3 [M+HCOO]-; t_R (d): 2,17 minutos.
4		1-(2-((1R,3S,5R)-3-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il-carbamoil)-2-azabiciclo-[3.1.0]-hexan-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxamida	R_f (AcOEt) = 0,15; 436,3 [M+H]+, 434,3 [M-H]-, 480,2 [M+HCOO]-; t_R (e): 2,74 minutos.

Esquema D2: Protocolo general descrito para la preparación del Ejemplo 5: (1R,3S,5R)-N2-(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-N3-(1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il)-2-azabiciclo-[3.1.0]-hexan-2,3-dicarboxamida



A una solución de trifluoro-acetato de (1R,3S,5R)-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2-aza-biciclo-[3,1,0]-hexan-3-carboxílico (100 mg, 0,18 mmol), y amida del ácido 3-isocianato-indol-1-carboxílico (33,6 mg, 0,18 mili-moles, preparado como se describe en la parte A) en tetrahidrofurano (THF) (2 ml), se le añadió Et_3N (0,126 ml, 0,90 mmol), bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 20 minutos, entonces se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante HPLC de preparación (Waters SunFire C18-ODB, 5 micras, 30 x 100 milímetros, eluyente: de 0 a 0,5 minutos con el 5 % de CH_3CN en H_2O, flujo: 5 ml/min; de 0,5 a 18,5 minutos con el 5 hasta el 100 % de CH_3CN en H_2O, flujo: 40 ml/min; de 18,5 a 20 minutos con el 100 % de CH_3CN, CH_3CN y H_2O ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 %), para dar el compuesto del título después de la neutralización (solución acuosa saturada de $NaHCO_3$) y de la extracción (CH_2Cl_2) de las fracciones purificadas. TLC, R_f (CH_2Cl_2/MeOH, 9:1) = 0,50; MS (UPLC/MS): 476,3 [M+H]+, 474,3 [M-H]-, 520,3 [M+HCOO]-; t_R (Condiciones **d** de HPLC): 3,06 minutos.

Datos de ^{1}H RMN para los compuestos seleccionados:

Ejemplo 1: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,54 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,57 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 5,49 (d, 1H), 5,01 (q, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 0,74 (m, 1H).

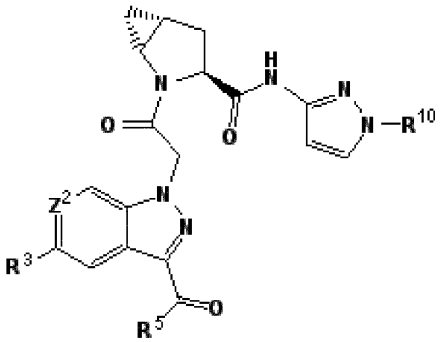
Ejemplo 5: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,49 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,62 (d, 1H), 5,02 (q, 2H), 4,27 (t, 1H), 3,91 (m, 1H), 2,33 (dd, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 0,84 (m, 1H), 0,53 (m, 1H).

Datos de inhibición del Factor D empleando el Método 1 para determinar los valores IC_{50}

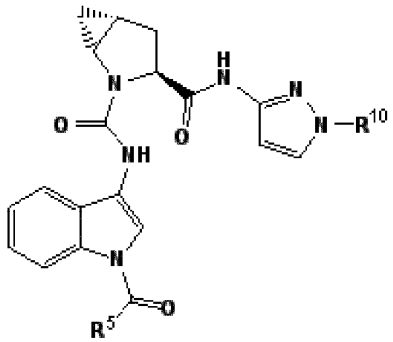
Ejemplo	IC_{50} (µM)	Ejemplo	IC_{50} (µM)
1	0,064	**4**	0,170
2	0,098	**5**	0,032
3	0,083		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula (V) o (VI):



o



(V) (VI)

en donde:

Z^2 es CR^2 o N;
R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4, o halógeno;
R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4, o pirimidinilmetoxi;
R^5 es metilo o amino; y
R^{10} es alquilo C_1-C_4, cicloalquil C_3-C_6-metilo, o halo-alquilo C_1-C_2.

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

1-(2-oxo-2-((1R,3S,5R)-3-(1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il-carbamoil)-2-azabiciclo-[3.1.0]-hexan-2-il)-etil)-1H-indazol-3-carboxamida;
1-(2-oxo-2-((1R,3S,5R)-3-((1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il)-carbamoil)-2-azabiciclo-[3.1.0]-hexan-2-il)-etil)-1H-pirazolo-[3,4-c]-piridin-3-carboxamida;
(1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-1H-pirazolo-[3,4-c]-piridin-1-il)-acetil)-N-(1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il)-2-azabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-carboxamida; y
(1R,3S,5R)-N2-(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-N3-(1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il)-2-azabiciclo-[3.1.0]-hexan-2,3-dicarboxamida.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo, que es la 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il-carbamoil)-2-azabiciclo-[3.1.0]-hexan-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxamida.

4. Una composición farmacéutica, la cual comprende uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

5. Una combinación farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y un segundo agente terapéuticamente activo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, para su uso como un medicamento.

7. Un compuesto de la reivindicación 1 a 3 para su uso en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación de la ruta alternativa del complemento, en donde la enfermedad o el trastorno se selecciona del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con el envejecimiento, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis por perdigones, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artrítica, inflamación post-operativa, oclusión venosa retinal, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de hemodiálisis, rechazo híper-agudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, miocarditis, afecciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia de globo, síndrome posterior al bombeo en derivación (bypass) cardiopulmonar o derivación (bypass) renal, ateroesclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos por inmunocomplejos y enfermedades

autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración del tejido, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvo, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, inmunovasculitis de Pauci, inflamación asociada con inmunocomplejo, síndrome anti-fosfolípidos, glomerulonefritis y obesidad.