

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 491**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)

A61K 31/401 (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/IB2013/055292**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014 WO14002051**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2013 E 13765773 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 2867226**

54 Título: **Moduladores de la vía del complemento y sus usos**

30 Prioridad:

28.06.2012 US 201261665465 P

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

25.04.2019

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

ALTMANN, EVA;

HOMMEL, ULRICH;

LORTHOIS, EDWIGE LILIANE JEANNE;

MAIBAUM, JUERGEN KLAUS;

OSTERMANN, NILS;

QUANCARD, JEAN;

RANDL, STEFAN ANDREAS;

VULPETTI, ANNA y

ROGEL, OLIVIER

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 710 491 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 vía del complemento y sus usos

5 CAMPO DE LA INVENCION.

10 La invención se refiere a la inhibición de la vía alternativa del complemento y, en particular, a la inhibición del factor D, en pacientes que padecen afecciones y enfermedades asociadas con la activación de la vía alternativa del complemento, como la degeneración macular relacionada con la edad, la retinopatía diabética y enfermedades oftálmicas relacionadas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION.

15 El sistema del complemento es un componente crucial del sistema de inmunidad innata, y comprende un grupo de proteínas que normalmente están presentes en un estado inactivo. Estas proteínas se organizan en tres vías de activación: la clásica, la lectina y las vías alternativas (V. M. Holers, en *Clinical Immunology: Principles and Practice*, ed. R. R. Rich, Mosby Press; 1996, 363–391). Las moléculas de microorganismos, anticuerpos o componentes celulares pueden activar estas vías, lo que produce la formación de complejos de proteasas conocidos como la C3–convertasa y la C5–convertasa. La vía clásica es una cascada dependiente de calcio/magnesio, que normalmente se activa por la formación de complejos de antígeno–anticuerpo. También puede activarse de manera independiente del anticuerpo mediante la unión de la proteína C reactiva acomplejada al ligando, y mediante muchos patógenos, incluidas las bacterias gram–negativas. La vía alternativa es una cascada dependiente de magnesio que se activa por deposición y activación de C3 en ciertas superficies sensibles (por ejemplo, polisacáridos de la pared celular de levaduras y bacterias, y ciertos materiales biopolímeros).

25 El factor D puede ser un objetivo adecuado para la inhibición de esta amplificación de las vías del complemento, debido a que su concentración en plasma en humanos es muy baja (alrededor de 1,8 µg/ml), y se ha demostrado que es la enzima limitante para la activación de la vía del complemento alternativa (P. H. Lesavre y H. J. Müller–Eberhard. *J. Exp. Med.*, 1978; 148: 1498–1510; J. E. Volanakis y otros, *New Eng. J. Med.*, 1985; 312: 395–401).

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

35 La degeneración macular relacionada con la edad (AMD, conforme a sus siglas en inglés), la forma más prevalente de degeneración macular, se asocia con una pérdida progresiva de la agudeza visual en la porción central del campo visual, cambios en la visión del color y adaptación y sensibilidad anormales a la oscuridad. Se han descrito dos manifestaciones clínicas principales de AMD, como la forma seca o atrófica y la forma neovascular o exudativa. La forma seca se asocia con la muerte celular atrófica de la retina central o mácula, que se requiere para la visión fina utilizada para actividades como leer, conducir o reconocer rostros. Alrededor del 10–20% de estos pacientes con AMD progresan a la segunda forma de AMD, conocida como AMD neovascular (también conocida como AMD húmeda).

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

45 Los nuevos vasos sanguíneos en la AMD neovascular generalmente se derivan de la coroides, y se conocen como neovascularización coroidea (CNV, conforme a sus siglas en inglés). La patogénesis de los nuevos vasos coroideos es escasamente entendida, pero se cree que factores como la inflamación, la isquemia y la producción local de factores angiogénicos son importantes. Un estudio publicado sugiere que la CNV es causada por la activación del complemento en un modelo de láser de ratón (Bora P. S., *J. Immunol.* 2005; 174; 491–497).

50 La evidencia genética humana implica la participación del sistema del complemento, en particular, la vía alternativa, en la patogénesis de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). Se han encontrado asociaciones significativas entre la AMD y los polimorfismos en el factor H del complemento (CFH) (Edwards AO, et al. "Polimorfismo

del factor H del complemento y degeneración macular relacionada con la edad". *Science*. 2005 15 de abril; 308 (5720): 421–4; Hageman GS, et al. "Un haplotipo común en el factor regulador del complemento H (HF1/CFH) predispone a los individuos a la degeneración macular relacionada con la edad". *Proc Natl Acad Sci US A*. 2005 May 17; 102 (20): 7227–32; Haines JL et al., "La variante del factor H del complemento aumenta el riesgo de degeneración macular relacionada con la edad". *Science*. 15 de abril de 2005; 308 (5720): 419–21; Klein RJ, et al., "El polimorfismo del factor H del complemento en la degeneración macular relacionada con la edad". *Science* 2005 15 de abril; 308 (5720): 385–9; Lau LI, et al. "Asociación del polimorfismo Y402H en el gen del factor H del complemento y degeneración macular relacionada con la edad neovascular en pacientes chinos". *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Agosto; 47 (8): 3242–6; Simonelli F, et al., "Polimorfismo p.402Y> H en la proteína del factor H del complemento es un factor de riesgo para la degeneración macular relacionada con la edad en una población italiana". *Br J Ophthalmol*. Septiembre de 2006; 90 (9): 1142–5; y Zareparsy S, et al. "Asociación fuerte de la variante Y402H en el factor de complemento H en 1q32 con sensibilidad a la degeneración macular relacionada con la edad". *Am J Hum Genet*. Julio de 2005; 77 (1): 149–53. El factor B de complemento (CFB) y complemento C2 (Gold B, et al. "La variación en el factor B (BF) y los genes del componente del complemento 2 (C2) se asocian con la degeneración macular relacionada con la edad". *Nat Genet*. 2006 Apr; 38 (4): 458–62; y Jakobsdottir J, et al., "Genes C2 y CFB en maculopatía relacionada con la edad y acción conjunta con los genes CFH y LOC387715". *PLoS One*. 2008 mayo 21; 3 (5): e2199), y más recientemente, en el complemento C3 (Despriet DD, et al. Componente de complemento C3 y riesgo de degeneración macular relacionada con la edad". *Ophthalmology*. Marzo 2009; 116 (3): 474–480.e2; Maller JB, et al. "La variación en el factor 3 del complemento se asocia con el riesgo de la degeneración macular relacionada con la edad". *Nat Genet*. 2007 Oct; 39 (10): 1200–1 y Park KH, et al. "Haplotipos del componente de complemento 3 (C3) y riesgo de degeneración macular relacionada con la edad". *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Jul; 50 (7): 3386–93. Epub 2009, 21 de febrero. Tomadas en conjunto, las variaciones genéticas en los componentes de la vía alternativa CFH, CFB y C3, pueden predecir el resultado clínico en casi el 80% de casos.

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

30 D1 (WO 2006/039252) divulga compuestos a base de indol que se dirigen a CXCR4, útiles para el tratamiento de afecciones tales como la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), pero no menciona los compuestos de la presente invención.

35 D2 (US 2012/004245) y D3 (WO 2010/066684) divulgan compuestos que se dirigen típicamente al receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, conforme a sus siglas en inglés), que pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones tales como la AMD; sin embargo, ni D2 ni D3 divulgan los compuestos de la presente invención.

40 D4 (WO 2012/093101) divulga compuestos de indol o análogos útiles para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad, pero no divulga los compuestos aquí reivindicados.

COMPENDIO DE LA INVENCION.

45 La presente invención proporciona compuestos que modulan, y preferentemente, inhiben, la activación de la vía alternativa del complemento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona compuestos que modulan, y preferentemente inhiben, la actividad del Factor D y/o la activación de la vía 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 de los Factores D del complemento, como el Factor D de primate y particularmente el Factor D humano.

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

55 Se describen métodos para tratar o prevenir enfermedades mediadas por el complemento, donde el método comprende las etapas de identificar a un paciente que necesita la terapia de modulación del complemento, y administrar un compuesto de la invención. Las enfermedades mediadas por el complemento incluyen enfermedades oftálmicas (que incluyen degeneración macular relacionada con la edad temprana o neovascular y atrofia geográfica), enfermedades autoinmunitarias (incluidas la artritis, artritis reumatoide), enfermedades respiratorias y enfermedades cardiovasculares.

60 Otros aspectos de la invención se discuten a continuación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION.

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

- 5 En una primera forma de realización, se proporciona un compuesto o su sal que se selecciona del grupo que consiste en:
- 10 ((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 10 ((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 10 ((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 15 ((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 15 ((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 20 amida del ácido 5,6-Dimetoxi-1-{2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- 20 amida del ácido 5,6-Dimetoxi-1-{2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,2R)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- 20 ((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 25 amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 25 ((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (2S,3S,4S)-1-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 ((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-5,6-dimetoxi-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 30 amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- 30 amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxílico;
- 30 amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico;
- 35 amida del ácido 5-Metil-1-{2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 35 amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-4-Fluoro-2-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico;
- 40 amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-4-Fluoro-2-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxílico;
- 40 amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-4-Fluoro-2-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- 45 amida del ácido 5-Etil-1-{2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 45 amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-6,7-dihidro-1H-5,8-dioxa-1,2-diaza-ciclopenta[b]naftaleno-3-carboxílico;
- 50 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,2R)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 50 ((1R,2S)-1-metil-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 50 ((1S,2R)-1-metil-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 55 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,2R)-1-Metil-2-fenil-ciclopropil carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- 55 amida del ácido 5,6-Difluoro-1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- 60 amida del ácido 5-Fluoro-1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- 60 amida del ácido 5-Cloro-1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- 60 ((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5S)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 60 ((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5S)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 65 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-((1R,2S)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;

- [(1R,2S)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5S)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 5 [2-(4-difluorometoxi-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,2S)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 10 amida del ácido 1-(2-[(2S,4R)-4-Fluoro-2-[(1R,2S)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-[(2S,4R)-4-Fluoro-2-[(1S,2R)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,2S)-2-Fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 15 amida del ácido 1-(2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2R)-2-Fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- ((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 20 ((1S,2S)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- ((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- ((1S,2S)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 25 amida del ácido 1-(2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2R)-2-Fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,2S)-2-Fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 30 amida del ácido 1-(2-[(1R,3S,5R)-3-[(1R,2S)-2-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-[(1R,3S,5R)-3-[(1S,2R)-2-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-[(1R,3S,5R)-3-[(1S,2S)-2-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 35 amida del ácido 1-(2-[(1R,3S,5R)-3-[(1R,2R)-2-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- [(1R,2S)-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 40 [(1S,2R)-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- [(1R,2S)-2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 45 [(1S,2R)-2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-[(1R,3S,5R)-3-[(1R,2S)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- ((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxílico;
- 50 ((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxílico;
- ((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2S,5S)-3-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico;
- ((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2S,5S)-3-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico;
- 55 [(1R,2S)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- [(1S,2R)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 60 [(1R,2S)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- [(1R,2S)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-[(1R,3S,5R)-3-[(1R,2S)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 65 amida del ácido 1-(2-[(1R,3S,5R)-3-[(1R,2S)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-5-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;

- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1S,2R)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 5 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-(2-Fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((2S,4R)-4-Fluoro-2-((1R,2S)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 10 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-(4-Cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 15 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1R,2R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1S,2S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 20 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1S,2R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 25 amida del ácido 1-(2-Oxo-2-((1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-fenil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-Oxo-2-((1R,3S,5R)-3-((1S,3S)-3-fenil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 30 amida del ácido 1-(2-Oxo-2-((1R,3S,5R)-3-((1R,3R)-3-fenil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-Oxo-2-((1R,3S,5R)-3-((1S,3R)-3-fenil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 35 amida del ácido 1-(2-Oxo-2-((1R,3S,5R)-3-((1S,3S)-3-fenil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-Oxo-2-((1R,3S,5R)-3-((1R,3R)-3-fenil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-Oxo-2-((1R,3S,5R)-3-((1S,3R)-3-fenil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico; y
- ácido 3-Acetil-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-6-carboxílico.

Los compuestos que siguen se obtuvieron como una mezcla de dos o cuatro diastereómeros.

- 40 [2-(3-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- [2-(3,4-dimetil-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- 45 (3-fenil-ciclobutil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- [3-(2-fluoro-fenil)-ciclobutil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- (4-fenil-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico; y
- 50 amida del ácido 1-(2-Oxo-2-((1R,3S,5R)-3-((-3-fenil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico.

- 55 Algunos de los compuestos enumerados anteriormente se han preparado en forma enantiopura (es decir, superior a alrededor del 80%, superior al 90% o superior al 95% de pureza enantiomérica). Otros compuestos se han aislado como mezclas de estereoisómeros, por ejemplo, mezclas diastereoisoméricas de dos o más diastereómeros. Cada compuesto aislado como una mezcla de estereoisómeros se ha marcado como una mezcla en el listado anterior.

- 60 En una forma de realización, la invención proporciona una combinación, particularmente, una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención o cualquiera de los compuestos descritos específicamente de la invención y uno o más agentes terapéuticamente activos (preferentemente seleccionados de los enumerados a continuación).

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

- 65 Como se usa en este documento, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la disposición y configuración de los átomos. También como se usa en el presente

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

Tal como se usa en el presente documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

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

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas formas de realización, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen 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 que incluyen aminas sustituidas naturalmente, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto parental, un resto básico o ácido, por métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K), o haciendo reaccionar formas de bases libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo es deseable, cuando sea posible. Se pueden encontrar listados de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20^a edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en el "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use", de Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento, excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionados. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl, ¹²⁵I respectivamente. La invención describe

diversos compuestos marcados isotópicamente como se definen en el presente documento, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos, tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Dichos compuestos marcados con isótopos son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios de reacción cinéticos (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o imágenes, como la tomografía por emisión de positrones (PET, conforme a sus siglas en inglés) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, conforme a sus siglas en inglés), que incluyen los ensayos de distribución de tejidos de sustratos o fármacos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y los profármacos de estos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y las preparaciones descritos a continuación, sustituyendo con un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible, un reactivo no marcado isotópicamente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida in vivo, o requisitos de dosificación reducidos, o una mejora en el índice terapéutico. La concentración de un isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se usa en este documento, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denomina deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de por lo menos 3500 (incorporación de deuterio al 52,5% en cada átomo de deuterio designado), por lo menos 4000 (incorporación de deuterio al 60%), por lo menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), por lo menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), por lo menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), por lo menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), por lo menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), por lo menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), por lo menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o por lo menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

Los compuestos marcados con isótopos pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos utilizando un reactivo marcado con isótopo apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Los compuestos de la presente invención pueden, inherentemente o por diseño, formar solvatos con solventes (incluida el agua). Por lo tanto, se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluidas sus sales) con una o más moléculas de disolvente. Dichas moléculas de disolvente son aquellas usadas comúnmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para un receptor, por ejemplo, agua, etanol, dimetilsulfóxido, acetona y otros disolventes orgánicos comunes. El término "hidrato" se refiere a un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de la invención que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptadores para enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de la invención mediante procedimientos conocidos de formación de cocristales. Tales procedimientos incluyen molienda, calentamiento, cosublimación, cofusión, o contacto en solución de compuestos de la invención con el formador de cocrystal en condiciones de cristalización, y aislamiento de los cocristales formados de este modo. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona además cocristales que comprenden un compuesto de la invención.

Como se usa en el presente documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de disgregación, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes y sus combinaciones, como conocerán los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289–1329). Excepto en la medida en que cualquier portador convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "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 médica o biológica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de una actividad de enzima o proteína, o la mejora de los síntomas, el alivio de las afecciones, el retraso o la ralentización de la progresión de la enfermedad, o la prevención de una enfermedad, etc. En una forma de realización no limitativa, 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) por lo menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una afección, un trastorno o una enfermedad o un proceso biológico (por ejemplo, regeneración y reproducción de tejidos) (i) mediado por Factor D, o (ii) asociado con la actividad del Factor D, o (iii)

5 caracterizado por la actividad (normal o anormal) de la vía alternativa del complemento; o (2) reducir o inhibir la actividad del Factor D; o (3) reducir o inhibir la expresión del Factor D; o (4) reducir o inhibir la activación del sistema del complemento, y particularmente, reducir o inhibir la generación de C3a, iC3b, C5a o el complejo de ataque a la membrana generado por la activación de la vía alternativa del complemento. En otra forma de realización no limitativa, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, un tejido, un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para por lo menos parcialmente reducir o inhibir la actividad del Factor D y/o la vía alternativa del complemento; o por lo menos parcialmente reducir o inhibir la expresión del Factor D y/o la vía alternativa del complemento. El significado del término "una cantidad terapéuticamente eficaz" es como se ilustra en la forma de realización anterior para el Factor D y/o la vía alternativa del complemento.

10 Como se usa en este documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves. En ciertas formas de realización, el sujeto es un primate. En otras formas de realización más, el sujeto es un humano.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término "inhibir" o "inhibición" se refiere a la reducción o supresión de una determinada afección, síntoma, trastorno o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad de inicio de una actividad o proceso biológico.

20 Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una forma de realización, a mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o por lo menos uno de sus síntomas clínicos). En otra forma de realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar por lo menos un parámetro físico, incluidos aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En aún otra forma de realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), ya sea fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambos. En otra forma de realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o del trastorno.

25 Como se usa en este documento, un sujeto "necesita" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en la calidad de vida, a partir de dicho tratamiento.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término "un", "una", "el/la" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse de modo que cubran tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario aquí, o que claramente sea contradicho por el contexto.

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

40 Por consiguiente, como se usa en este documento, un compuesto de la presente invención puede presentarse en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o sus mezclas, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans) sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o sus mezclas.

45 Cualquier mezcla resultante de isómeros se puede separar sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional.

50 Cualquier racemato resultante de productos finales o intermedios se puede resolver en las antípodos ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de sus sales diastereoméricas, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear, por lo tanto, un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccional 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 de alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

55 Los compuestos de la presente invención se obtienen en forma libre, como una de sus sales.

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

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

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

25 Las sales de los compuestos de la presente invención que tienen por lo menos un grupo formador de sal se pueden preparar de una manera conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las sales de compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos pueden formarse, por ejemplo, tratando los compuestos con compuestos metálicos, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal de sodio del ácido 2-etilhexanoico, con compuestos orgánicos de metales alcalinos o alcalinotérreos, como los correspondientes hidróxidos, carbonatos o hidrogenocarbonatos, como hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, con los correspondientes compuestos de calcio, o con amoníaco, o una amina orgánica adecuada, donde se usan preferentemente cantidades estequiométricas o solo un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen de manera habitual, por ejemplo, tratando los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Pueden formarse sales internas de compuestos de la presente invención que contienen grupos formadores de sales ácidos o básicos, por ejemplo, un grupo carboxi libre y un grupo amino libre, por ejemplo, por la neutralización de sales, tales como sales de adición de ácido, hasta el punto isoeléctrico, por ej., con bases débiles, o por tratamiento con intercambiadores de iones.

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

40 Las mezclas de isómeros que se pueden obtener de acuerdo con la invención se pueden separar de una manera conocida por los expertos en la técnica en isómeros individuales; los diastereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, mediante la partición entre mezclas de disolventes polifásicos, la recristalización y/o la separación cromatográfica, por ejemplo, sobre gel de sílice o, por ejemplo, la cromatografía líquida de 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 diastereoisómeros que se obtiene de este modo, por ejemplo, mediante cristalización fraccional, o por cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

50 Los intermediarios y los productos finales se pueden elaborar y/o purificar de acuerdo con métodos estándares, por ejemplo, utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)cristalización.

Lo siguiente se aplica, en general, a todos los procesos mencionados aquí anteriormente y a continuación.

55 Todas las etapas de proceso mencionadas anteriormente se pueden llevar a cabo en condiciones de reacción que conocen los expertos en la técnica, incluidos los mencionados específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de disolventes o diluyentes, incluidos, por ejemplo, disolventes o diluyentes que son inertes hacia los reactivos usados y los disuelven, en ausencia o en presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo, intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo, en la forma H⁺, de acuerdo con la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos, a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo, en un rango de temperatura de alrededor de -100 °C a alrededor de 190 °C, incluyendo, por ejemplo, de alrededor de -80 °C a alrededor de 150 °C, por ejemplo, de -80 a -60 °C, a temperatura ambiente, de -20 a 40 °C o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, donde corresponda bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

65 En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman se pueden separar en isómeros individuales, por ejemplo, diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla deseada de isómeros, por

ejemplo, racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo, de manera análoga a los métodos descritos en "Pasos de proceso adicionales".

5 Los disolventes a partir de los cuales pueden seleccionarse dichos disolventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alquilo inferior–alcanoatos inferiores, por ejemplo, acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo, éter dietílico o éteres cíclicos, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, como benceno o tolueno, alcoholes, como metanol, etanol o 1 o 2–propanol, nitrilos, como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas, como dimetilformamida o dimetil acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo, piridina o *N*-metilpirrolidin–2–ona, anhídridos de ácido carboxílico, como anhídridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo, anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano o mezclas de estos solventes, por ejemplo, soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procesos. Dichas mezclas de disolventes también se pueden usar para elaborar, por ejemplo, mediante cromatografía o partición.

10 15 Los compuestos, incluidas sus sales, también pueden obtenerse en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, el disolvente utilizado para la cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas.

20 La invención se refiere también a aquellas formas del proceso en las que se utiliza un compuesto obtenible como intermediario en cualquier etapa del proceso, como material de partida, y se llevan a cabo las etapas restantes del proceso, o en las que se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción, o se utiliza en forma de un derivado, por ejemplo, en forma protegida o en forma de sal, o un compuesto que se puede obtener mediante el proceso de acuerdo con la invención se produce bajo las condiciones del proceso y se procesa adicionalmente *in situ*.

25 Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica (Houben–Weyl 4^a edición, 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

30 Típicamente, los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas proporcionados a continuación.

35 La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en la que se utiliza un producto intermedio obtenible en cualquiera de sus etapas como material de partida, y se llevan a cabo las etapas restantes, o donde los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o donde los componentes de la reacción se utilizan en forma de sus sales o materiales ópticamente puros.

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

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede formularse para vías de administración particulares, tales como la administración oral, administración parenteral y administración oftálmica, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse en forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, comprimidos), píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (incluidas, sin limitación, soluciones, suspensiones, emulsiones, cada una de las cuales puede ser adecuada para administración oftálmica). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes o agentes tamponantes, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

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

55 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 calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos, también:

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

d) disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

65 e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.

Los comprimidos pueden estar recubiertos con película o recubiertos entéricamente de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

5 Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, comprimidos de disolución bucal, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente agradables y sabrosas. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. 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 desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma de acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no están recubiertos, o están recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente 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 las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

25 Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen alrededor de 0,1–75%, o contienen alrededor de 1–50%, del ingrediente activo.

35 Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un portador adecuado. Los portadores adecuados para administración transdérmica incluyen disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al pasaje a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos tienen la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente, una barrera que controla la tasa para suministrar el compuesto desde la piel del huésped a una tasa controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y los medios para asegurar el dispositivo a la piel.

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

50 Como se usa en el presente documento, una aplicación tópica también puede referirse a una inhalación o a una aplicación intranasal. Pueden suministrarse convenientemente en forma de polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mixto, por ejemplo con fosfolípidos) desde un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización en aerosol desde un recipiente presurizado, una bomba, un pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

55 Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón o propelente que pueda ser deseable.

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

65 Los polvos y las pulverizaciones pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias. Además, las pulverizaciones pueden contener propulsores habituales, como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, como el butano y el propano.

5 Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de un compuesto de la presente invención al organismo. Dichas formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. Los mejoradores de la absorción también se pueden usar para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa de dicho flujo puede controlarse proporcionando una membrana de control de la tasa, o dispersando el compuesto activo en una matriz o un gel poliméricos.

10 Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, soluciones también se contemplan dentro del alcance de esta invención.

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

15 Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o que contienen baja humedad, y condiciones de baja humedad o baja humectación. Una composición farmacéutica anhidra puede prepararse y almacenarse de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan utilizando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua, de manera que se pueden incluir en los equipos de formulación adecuados. Los ejemplos de empaques adecuados incluyen, entre otros, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, viales), paquetes de blíster y paquetes de tiras.

20 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la tasa a la que se descompondrá el compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Dichos agentes, a los que se hace referencia aquí como "estabilizadores", incluyen, sin limitación, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones de sal, etc.

Usos profilácticos y terapéuticos.

30 Los compuestos de la invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable exhiben valiosas propiedades farmacológicas, p. ej., propiedades de modulación del factor D, propiedades de modulación de la vía del complemento y propiedades de modulación de la vía alternativa del complemento, por ejemplo, como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo* que se proporcionan en las siguientes secciones y, por lo tanto, están indicados para la terapia.

35 La presente invención proporciona los compuestos de la invención para el uso en métodos para tratar una enfermedad o un trastorno asociado con una mayor actividad del complemento, mediante la administración, a un sujeto que lo necesita, de una cantidad eficaz de los compuestos de de la invención. En ciertos aspectos, se describen métodos para el tratamiento de enfermedades asociadas con el aumento de la actividad del bucle de amplificación C3 de la vía del complemento. En ciertos aspectos, se describen métodos para tratar o prevenir enfermedades mediadas por el complemento en las cuales la activación del complemento es inducida por interacciones de anticuerpo-antígeno, por un componente de una enfermedad autoinmunitaria, o por daño isquémico.

40 Específicamente, se describe un método para tratar o prevenir la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) administrando a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz del compuesto de la invención. En ciertos aspectos, los pacientes que están actualmente asintomáticos pero que están en riesgo de desarrollar un trastorno relacionado con la degeneración macular sintomática son adecuados para la administración de un compuesto de la invención. Los métodos para tratar o prevenir la AMD incluyen, entre otros, métodos para tratar o prevenir uno o más síntomas o aspectos de la AMD seleccionados de la formación de drusas oculares, inflamación del ojo o del tejido ocular, pérdida de células fotorreceptoras, pérdida de visión (incluida la pérdida de agudeza visual o del campo visual), neovascularización (incluida la CNV), desprendimiento de retina, degeneración de fotorreceptores, degeneración del RPE, degeneración de la retina, degeneración coriorretiniana, degeneración del cono, disfunción de la retina, daño retiniano en respuesta a la exposición a la luz, daño de la Membrana de Bruch, y/o pérdida de la función del RPE.

45 El compuesto de la invención puede usarse en métodos de prevención de la aparición de AMD, de prevención de la progresión de la AMD temprana a formas avanzadas de AMD que incluyen AMD neovascular o atrofia geográfica; de ralentización y/o prevención de la progresión de la atrofia geográfica, de tratamiento o prevención del edema macular de la AMD u otras afecciones (como retinopatía diabética, uveítis o traumatismos posquirúrgicos o no quirúrgicos), de prevención o reducción de la pérdida de la visión por AMD, y de mejora de la pérdida de visión debida a la AMD temprana o avanzada preexistente. También se puede usar en combinación con terapias anti-VEGF en métodos para el tratamiento de pacientes de AMD neovascular o para la prevención de AMD neovascular. La presente invención proporciona además métodos para tratar una enfermedad o un trastorno relacionado con el complemento, administrando a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de los compuestos de la invención, donde dicha enfermedad o dicho trastorno se selecciona de uveítis, degeneración macular del adulto, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis

intermedia, retinocoroiditis en perdigonada, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación posoperatoria, y oclusión venosa retiniana.

5 En algunos aspectos, la presente invención describe métodos para tratar una enfermedad o trastorno relacionado con el complemento administrando a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de los compuestos de la invención. Los ejemplos de enfermedades o trastornos relacionados con el complemento conocidos incluyen: trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de la activación inadecuada o indeseable del complemento, complicaciones de la hemodiálisis, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleuquina-2 durante la terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunitarias, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, lesión térmica que incluye quemaduras o congelamiento, miocarditis, afecciones posisquémicas de reperfusión, infarto de miocardio, angioplastia con balón, síndrome posbomba en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de la arteria mesentérica después de la reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o septicemia, trastornos del complejo inmunitario y enfermedades autoinmunitarias, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE, conforme a sus siglas en inglés), nefritis por SLE, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular y regeneración neural. Además, otras enfermedades relacionadas con el complemento conocidas son enfermedades pulmonares y trastornos como disnea, hemoptisis, ARDS (síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, conforme a sus siglas en inglés), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades de polvo fibrogénicas, minerales y polvos inertes (por ejemplo, silicio, polvo de carbón, berilio y amianto), fibrosis pulmonar, enfermedades del polvo orgánico, lesiones químicas (debido a sustancias químicas y gases irritantes, por ejemplo, cloro, fosgeno, dióxido de azufre, sulfuro de hidrógeno, dióxido de nitrógeno, amoníaco y ácido clorhídrico), lesión por humo, lesión térmica (p. ej., quemadura, congelación), asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmunitaria de Pauci, inflamación asociada al complejo inmunitario, uveítis (incluida la enfermedad de Behcet y otros subtipos de uveítis), síndrome antifosfolípido.

30 En un aspecto preferido, se describen métodos para tratar una enfermedad o un trastorno relacionado con el complemento, administrando a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de los compuestos de la invención, donde dicha enfermedad o trastorno es asma, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad cardíaca autoinmunitaria, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, lesiones por isquemia-reperfusión, síndrome de Barraquer-Simons, hemodiálisis, lupus sistémico, lupus eritematoso, psoriasis, esclerosis múltiple, trasplante, enfermedades del sistema nervioso central como la enfermedad de Alzheimer y otras afecciones neurodegenerativas, síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS, por sus siglas en inglés), glomerulonefritis (que incluye glomerulonefritis proliferativa de membrana), enfermedades cutáneas de ampollado (que incluyen penfigoide ampollar, pénfigo y epidermolísis ampollosa), penfigoide cicatricial ocular o MPGN II.

40 En un aspecto específico, se describen métodos para tratar la glomerulonefritis administrando a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de la presente invención. Los síntomas de la glomerulonefritis incluyen, entre otros, proteinuria; tasa de filtración glomerular (GFR, conforme a sus siglas en inglés) reducida; cambios electrolíticos séricos, incluida azoemia (uremia, exceso de nitrógeno ureico en sangre – BUN) y retención de sal, lo que lleva a la retención de agua que produce hipertensión y edema; hematuria y sedimentos urinarios anormales, incluidos los cilindros de glóbulos rojos; hipoalbuminemia; hiperlipidemia; y lipiduria. En un aspecto específico, la presente invención describe métodos para tratar la hemoglobinuria nocturna paroxística (PNH, conforme a sus siglas en inglés) administrando a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de la presente invención, con o sin administración concomitante de un inhibidor del complemento C5 o Inhibidor de la convertasa C5 como Soliris.

50 En un aspecto específico, se describen métodos para reducir la disfunción de los sistemas inmunitario y/o hemostático asociada con la circulación extracorpórea, mediante la administración a un sujeto que lo necesita, de una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de la presente invención. Los compuestos de la presente invención pueden usarse en cualquier procedimiento que implique hacer circular la sangre del paciente desde un vaso sanguíneo del paciente, a través de un conducto, y nuevamente a un vaso sanguíneo del paciente, donde el conducto tiene una superficie luminal que comprende un material capaz de causar por lo menos uno de activación del complemento, activación de plaquetas, activación de leucocitos o adhesión de plaquetas-leucocitos. Tales procedimientos incluyen, sin limitación, todas las formas de ECC, así como los procedimientos que implican la introducción de un órgano, tejido o vaso artificial o extraño en el circuito sanguíneo de un paciente. Más particularmente, tales procedimientos incluyen, sin limitación, procedimientos de trasplantes que incluyen procedimientos de trasplante de riñón, hígado, pulmón o corazón y procedimientos de trasplante de células de islotes.

60 En otras formas de realización, los compuestos de la invención son adecuados para uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con el metabolismo de los ácidos grasos, incluida la obesidad y otros trastornos metabólicos.

65 En otra forma de realización, los compuestos de la invención se pueden usar en ampollas de sangre, equipos de diagnóstico y otros equipos usados en la recolección y toma de muestras de sangre. El uso de los compuestos de la

invención en dichos equipos de diagnóstico puede inhibir la activación *ex vivo* de la vía del complemento asociada con el muestreo de sangre.

5 La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede presentarse en dosis unitarias de alrededor de 1–1000 mg de ingredientes activos para un sujeto de alrededor de 50–70 kg, o alrededor de 1–500 mg o
 10 alrededor de 1–250 mg o alrededor de 1–150 mg o alrededor de 0,5–100 mg, o alrededor de 1–50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica o sus combinaciones depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado del individuo, el trastorno o la enfermedad que se trata o su gravedad. Un médico, clínico o veterinario con experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la
 15 cantidad efectiva 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 citadas anteriormente son demostrables en pruebas *in vitro* e *in vivo* que utilizan
 15 ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos, u órganos aislados, tejidos y preparaciones de estos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* enteralmente, parenteralmente, de manera conveniente, por vía intravenosa, por
 20 ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede oscilar entre alrededor de 10^{-3} y 10^{-9} concentraciones molares. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede variar según la vía de administración, entre alrededor de 0,1–500 mg/kg, o entre alrededor de 1–100 mg/kg.

20 La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar mediante los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo*.

25 El compuesto de la presente invención puede administrarse o bien simultáneamente con uno o más agentes terapéuticos adicionales, o antes o después de dichos agentes. 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.

30 En una forma de realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la invención y por lo menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una forma de realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la vía del complemento alternativa. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una
 35 composición que comprende el compuesto de la invención y los otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la invención y los otros agentes terapéuticos en forma separada, por ejemplo, en forma de un equipo. En una forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente.

40 En una forma de realización, la invención proporciona un equipo que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, por lo menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención. En una forma de realización, el equipo comprende medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un envase, una botella dividida o un paquete de lámina de aluminio dividida. Un ejemplo de equipo de este tipo es un paquete de
 45 blíster, como se usa típicamente para el envasado de comprimidos y cápsulas.

45 El equipo de la invención se puede usar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el equipo de la invención comprende típicamente instrucciones para la administración.

50 En las terapias de combinación descritas, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser fabricados y/o formulados por el mismo fabricante o por fabricantes diferentes. Además, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser juntados en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de la combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un equipo que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los propios médicos (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración;
 55 (iii) en los propios pacientes, por ej., durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

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

65 La invención también proporciona un compuesto de la invención para el uso en un método para tratar una enfermedad o afección mediada por la vía alternativa del complemento y/o el Factor D, donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro

agente terapéutico para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la vía alternativa del complemento y/o el Factor D, donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) con un compuesto de la invención.

5 Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse solas o en combinación con otras moléculas que se sabe
 tienen un efecto beneficioso sobre la unión retiniana o el tejido retiniano dañado, incluidas las moléculas capaces de
 reparar y regenerar tejidos y/o inhibir la inflamación. Los ejemplos de cofactores útiles incluyen agentes anti-VEGF
 10 (como un anticuerpo o FAB contra VEGF, por ejemplo, Lucentis o Avastin), factor de crecimiento de fibroblastos básico
 (bFGF, conforme a sus siglas en inglés), factor neurotrófico ciliar (CNTF, conforme a sus siglas en inglés), axoquina
 (una muteína de CNTF), factor inhibidor de la leucemia (LIF, conforme a sus siglas en inglés), neutrotrofina 3 (NT-3),
 neurotrofina-4 (NT-4), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento de tipo insulina II, prostaglandina
 E2, factor de supervivencia de 30 kD, taurina y vitamina A. Otros cofactores útiles incluyen cofactores que alivian los
 15 síntomas, que incluyen antisépticos, antibióticos, agentes antivirales y antifúngicos y analgésicos y anestésicos.
 Agentes adecuados para el tratamiento de combinación con los compuestos de la invención incluyen agentes
 conocidos en la técnica que son capaces de modular las actividades de los componentes del complemento.

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

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una terapia de combinación para el uso en la
 25 prevención y/o el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias como se describió anteriormente con un compuesto
 de la invención y un agente modulador de células B o células T (por ejemplo, ciclosporina o sus análogos, rapamicina,
 RAD001 o sus análogos y similares). En particular, para la esclerosis múltiple, la terapia puede incluir la combinación
 de un compuesto de la invención y un segundo agente para la EM seleccionado de fingolimod, cladribina, tysarbi,
 30 laquinimod, rebif, avonex.

En un aspecto, se describe un método para modular la actividad de la vía alternativa del complemento en un sujeto,
 donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo
 con la definición de la invención. La invención proporciona además métodos para modular la actividad de la vía
 35 alternativa del complemento en un sujeto mediante la modulación de la actividad del Factor D, donde el método
 comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la definición de
 la invención.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la definición de la invención, para
 40 el uso como medicamento.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la definición de la invención para
 el uso en un método para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediado por la activación
 del complemento. En particular, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la definición de la invención
 para el uso en un método para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediado por la activación de la vía
 45 alternativa del complemento.

En una forma de realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de la
 invención, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto
 50 caracterizado por la activación del sistema del complemento; más particularmente en la fabricación de un medicamento
 para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno en un sujeto, caracterizado por una activación excesiva de la
 vía alternativa del complemento.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la definición de la invención para
 el uso en un método para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, caracterizado por la
 55 activación del sistema del complemento. Más particularmente, la invención proporciona los compuestos
 proporcionados en el presente documento para el uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno
 caracterizado por una activación excesiva de la vía alternativa del complemento o el bucle de amplificación C3 de la
 vía alternativa. En ciertas formas de realización, el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno se selecciona de
 enfermedades de la retina (como la degeneración macular relacionada con la edad).

La presente invención proporciona los compuestos de la invención para el uso en el tratamiento de una enfermedad o
 un trastorno asociado con una mayor actividad del complemento, administrando a un sujeto que lo necesita una
 cantidad eficaz de los compuestos de la invención. En ciertos aspectos, se proporcionan los compuestos de la
 invención para el uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con el aumento de la actividad del bucle de
 60 amplificación C3 de la vía del complemento. En ciertas formas de realización, se proporcionan los compuestos de la
 invención para el uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades mediadas por el complemento, donde la

activación del complemento es inducida por interacciones anticuerpo-antígeno, por un componente de una enfermedad autoinmunitaria, o por daño isquémico.

5 En una forma de realización específica, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para el uso en el tratamiento o la prevención de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). En ciertas formas de realización, los pacientes que están actualmente asintomáticos pero que están en riesgo de desarrollar un trastorno relacionado con la degeneración macular sintomática son adecuados para la administración de un compuesto de la invención. El uso en el tratamiento o la prevención de la AMD incluye, entre otros, los usos en el tratamiento o la prevención de uno o más síntomas o aspectos de la AMD seleccionados de la formación de drusas oculares, inflamación del ojo o del tejido ocular, pérdida de células fotorreceptoras, pérdida de visión (incluida la pérdida de agudeza visual o del campo visual), neovascularización (incluida la CNV), desprendimiento de retina, degeneración de fotorreceptores, degeneración del RPE, degeneración de la retina, degeneración coriorretiniana, degeneración del cono, disfunción de la retina, daño retiniano en respuesta a la exposición a la luz, daño de la membrana de Bruch, y/o pérdida de la función de RPE.

10 El compuesto de la invención puede ser para el uso en métodos para prevenir la aparición de AMD, para prevenir la progresión de la AMD temprana a formas avanzadas de AMD que incluyen AMD neovascular o atrofia geográfica, para ralentizar y/o prevenir la progresión de la atrofia geográfica, para tratar o prevenir el edema macular de la AMD u otras afecciones (como retinopatía diabética, uveítis o traumatismos posquirúrgicos o no quirúrgicos), para prevenir o reducir la pérdida de la visión de la AMD y para mejorar la pérdida de visión debida a la AMD temprana o avanzada preexistente. También se puede usar en combinación con terapias anti-VEGF para el uso en el tratamiento de pacientes de AMD neovascular, o para la prevención de la AMD neovascular. La presente invención proporciona además métodos para tratar una enfermedad o un trastorno relacionado con el complemento, administrando a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de los compuestos de la invención, donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona de uveítis, degeneración del macular del adulto, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocoroiditis en perdigonada, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación posoperatoria, y oclusión venosa retiniana.

20 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención para el uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno relacionado con el complemento. Los ejemplos de enfermedades o trastornos relacionados con el complemento conocidos incluyen: trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de la activación inadecuada o indeseable del complemento, complicaciones de la hemodiálisis, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleuquina-2 durante la terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunitarias, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, lesión térmica que incluye quemaduras o congelamiento, miocarditis, afecciones posisquémicas de reperfusión, infarto de miocardio, angioplastia con balón, síndrome posbomba en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de la arteria mesentérica después de la reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o septicemia, trastornos del complejo inmunitario y enfermedades autoinmunitarias, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por SLE, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular y regeneración neural. Además, otras enfermedades relacionadas con el complemento conocidas son enfermedades pulmonares y trastornos como disnea, hemoptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades de polvo fibrogénicas, minerales y polvos inertes (por ejemplo, silicio, polvo de carbón, berilio y amianto), fibrosis pulmonar, enfermedades del polvo orgánico, lesiones químicas (debido a sustancias químicas y gases irritantes, por ejemplo, cloro, fosgeno, dióxido de azufre, sulfuro de hidrógeno, dióxido de nitrógeno, amoníaco y ácido clorhídrico), lesión por humo, lesión térmica (p. ej., quemadura, congelación), asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmunitaria de Pauci, inflamación asociada al complejo inmunitario, uveítis (incluida la enfermedad de Behcet y otros subtipos de uveítis), síndrome antifosfolípido.

30 En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para el uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno relacionado con el complemento, donde dicha enfermedad o trastorno es asma, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad cardíaca autoinmunitaria, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, lesiones por isquemia-reperfusión, síndrome de Barraquer-Simons, hemodiálisis, lupus sistémico, lupus eritematoso, psoriasis, esclerosis múltiple, trasplante, enfermedades del sistema nervioso central como la enfermedad de Alzheimer y otras afecciones neurodegenerativas, síndrome urémico hemolítico atípico, glomerulonefritis (que incluye glomerulonefritis proliferativa de membrana), enfermedades cutáneas de ampollado (que incluyen penfigoide ampollar, pénfigo y epidermólisis ampollosa), penfigoide cicatricial ocular o MPGN II.

40 En una forma de realización específica, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para el uso en el tratamiento de la glomerulonefritis. Los síntomas de la glomerulonefritis incluyen, entre otros, proteinuria; tasa de filtración glomerular reducida (GFR); cambios electrolíticos séricos, incluida azoemia (uremia, exceso de nitrógeno ureico en sangre - BUN) y retención de sal, lo que lleva a la retención de agua que produce hipertensión y edema; hematuria y sedimentos urinarios anormales, incluidos los cilindros de glóbulos rojos; hipoalbuminemia; hiperlipidemia;

y lipiduria. En un aspecto específico, la presente invención describe métodos para tratar la hemoglobinuria nocturna paroxística (PNH) administrando a un sujeto que lo necesita 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 un inhibidor de la convertasa C5 como Soliris.

5 En una forma de realización específica, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para el uso en la reducción de la disfunción de los sistemas inmunitario y/o hemostático asociada con la circulación extracorpórea. Los compuestos de la presente invención pueden ser para el uso en cualquier procedimiento que implique hacer circular la sangre del paciente desde un vaso sanguíneo del paciente, a través de un conducto, y nuevamente a un
10 vaso sanguíneo del paciente, donde el conducto tiene una superficie luminal que comprende un material capaz de causar por lo menos uno de activación del complemento, activación de plaquetas, activación de leucocitos o adhesión de plaquetas-leucocitos. Dichos procedimientos incluyen, sin limitación, todas las formas de ECC, así como los procedimientos que implican la introducción de un órgano, tejido o vaso artificial o extraño en el circuito sanguíneo de un paciente. Más particularmente, tales procedimientos incluyen, sin limitación, procedimientos de trasplante que
15 incluyen procedimientos de trasplante de riñón, hígado, pulmón o corazón y procedimientos de trasplante de células islotes.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención, y no deben interpretarse como limitaciones sobre ella. Las temperaturas se dan en grados centígrados (°C). Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan
20 bajo presión reducida, generalmente entre alrededor de 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20–133 mbar). La estructura de los productos finales, productos intermediarios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándares, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

25 Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica (Houben–Weyl, 4ª edición, 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica
30 como se muestra en los siguientes ejemplos.

Entre otros, se pueden utilizar los siguientes ensayos *in vitro*.

Ensayo del factor D del complemento humano: Método 1.

35 El factor D humano recombinante (expresado en *E. coli* y purificado mediante métodos estándares) en una concentración de 10 nM se incuba con el compuesto de ensayo en diversas concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en tampón Hepes 0,1 M, pH 7,5, que contiene MgCl₂ 1 mM, 1 M NaCl y 0,05% CHAPS. Se agregan un sustrato sintético Z–Lys–tiobencilo y 2,4–dinitrobenenosulfonil–fluoresceína en concentraciones finales de 200 μM y 25 μM, respectivamente. El aumento de la fluorescencia se registra a la excitación de 485 nm y la emisión
40 a 535 nm en un espectrofluorímetro de microplaca. Los valores de IC₅₀ se calculan a partir del porcentaje de inhibición de la actividad del factor D del complemento en función de la concentración del compuesto de ensayo.

Ensayo del factor D del complemento humano: Método 2.

45 El factor D humano recombinante (expresado en *E. coli* y purificado mediante métodos estándares) en una concentración de 10 nM se incuba con el compuesto de ensayo en diversas concentraciones durante 1 hora a temperatura ambiente en PBS 0,1 M, pH 7,4, que contiene MgCl₂ 7,5 mM y 0,075% (p/v) CHAPS. El complejo de factor de veneno de cobra y sustrato de factor B del complemento humano se agrega en una concentración final de 200 nM. Después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente, la reacción enzimática se detiene mediante la
50 adición de un tampón de carbonato de sodio 0,1 M, pH 9,0, que contiene NaCl 0,15 M y EDTA 40 mM. El producto de la reacción, Ba, se cuantifica por medio de un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima. Los valores de IC₅₀ se calculan a partir del porcentaje de inhibición de la actividad del factor D en función de la concentración del compuesto de ensayo.

55 Los siguientes ejemplos, aunque representan formas de realización preferidas de la invención, sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance.

Abreviaturas:

60	abs.	Absoluto
	Ac	acetilo
	AcOH	ácido acético
	aq	acuoso
	cc	concentrado
65	c–hexano	ciclohexano
	CSA	ácido alcanforsulfónico

	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	
	DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida	
	DCE	Dicloroetano	
	DEA	Dietilamina	
5	DEAD	Dietil azodicarboxilato	
	Dia	Diastereoisómero	
	DIBALH	hidruro de diisobutilaluminio	
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina	
10	DMAP	4-dimetilaminopiridina	
	DME	dimetoxietano	
	DMF	dimetilformamida	
	DMME	dimetoximatano	
	DMSO	dimetilsulfóxido	
15	DPPA	difenilfosforil azida	
	EDCI	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato	
	Et ₃ N	trietilamina	
	Et ₂ O	dietil éter	
	EtOAc	etil acetato	
20	EtOH	etanol	
	caud.	caudal	
	h	hora(s)	
	HATU	2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil	uronio
	hexafluorofosfato	Metanaminio	
25	HMPA	hexametilfosforoamida	
	HOBt	1-hidroxi-benzotriazol	
	HBTU	2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborato	
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento	
	IPA	isopropilamina	
30	i-PrOH	isopropanol	
	L	litro(s)	
	LC/MS	cromatografía líquida/espectrometría de masas	
	LDA	diisopropilamina de litio	
	mCPBA	ácido 3-cloroperoxibenzoico	
35	Me	metilo	
	MeI	yoduro de metilo	
	MeOH	metanol	
	MesCl	cloruro de mesilo	
	min	minuto(s)	
40	ml	mililitro	
	MS	espectrometría de masas	
	NBS	N-Bromo succinimida	
	NMM	4-metilmorfolina	
	NMP	N-metil-2-pirrolidona	
45	RMN	resonancia magnética nuclear	
	Pd/C	paladio sobre carbón	
	Prep	preparatoria	
	Ph	fenilo	
	RP	fase inversa	
50	TA	temperatura ambiente	
	sat.	saturado	
	scCO ₂	dióxido de carbono supercrítico	
	SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo	
	SFC	cromatografía de fluido supercrítico	
55	TBAF	fluoruro de tetra-butilamonio	
	TBDMS-Cl	cloruro de ter-butildimetilsililo	
	TBDMS	ter-butildimetilsililo	
	TBME	Ter-butilmetil éter	
	TEA	trietilamina	
60	TFA	ácido trifluoroacético	
	THF	tetrahidrofurano	
	TLC	cromatografía de capa delgada	
	TMEDA	tetrametiletildiamina	
	T ₃ P	anhídrido propilfosónico	
65	t _R	tiempo de retención	

Marcas registradas.

- 5 Celite = Celite® (The Celite Corporation) = auxiliar de filtración a base de tierra de diatomeas
 NH₂ Isolute (= Isolute® NH₂, Isolute® es marca registrada de Argonaut Technologies, Inc.) = intercambio iónico con grupos amino sobre la base de gel de sílice
 Nucleosil de = Nucleosil®, marca registrada de Machery & Nagel, Düren, FRG para materiales de HPLC
 10 PTFE membrana = Chromafil O-45/15MS Polytetrafluoroethylene Machereynagel
 PL Tiol Cartridge = Stratosphere® SPE, PL-Tiol MP SPE+, 500 mg por tubo de 6 ml, 1,5 mmol (nominal)

Las temperaturas se miden en grados Celsius. A menos que se indique lo contrario, las reacciones tienen lugar a TA.

- 15 Separador de fases: Biotage – Isolute Separador de fases (Part Nr: 120-1908-F para 70 ml y Part Nr: 120-1909-J para 150 ml)

Condiciones de TLC: los valores R_f para TLC se miden en placas de TLC de 5 x 10 cm, gel de sílice F₂₅₄, Merck, Darmstadt, Alemania.

- 20 Condiciones de HPLC:

Las HPLC se efectuaron usando un instrumento Agilent serie 1100 o 1200. Los espectros de masa y LC/MS se determinaron usando un instrumento Agilent serie 1100.

- 25 a: Agilent Eclipse XDB-C18; 1,8 µm; 4,6 x 50 mm 20-100% CH₃CN/H₂O/6 min, 100% CH₃CN/1,5 min, CH₃CN y H₂O con 0,1% de TFA, caudal: 1 ml/min.

- 30 b. Agilent Eclipse XDB-C18, 1,8 µm, 4,6 x 50 mm, 5-100% CH₃CN/H₂O/6 min, 100% CH₃CN/1,5 min, CH₃CN y H₂O con 0,1% TFA, caudal: 1 ml/min.

c. Waters Sunfire C18, 2,5 µm, 3 x 30 mm, 10-98% en 2,5 min, CH₃CN y H₂O con 0,1% TFA, caudal: 1,4 ml/min.

- 35 d. Agilent Eclipse XDB-C18; 1,8 µm; 2,1 x 30 mm 5-100% CH₃CN/H₂O/3 min, 100% CH₃CN/0,75 min, CH₃CN y H₂O con 0,1% de TFA, caudal: 0,6 ml/min.

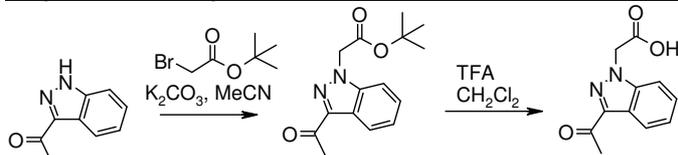
e. Agilent Eclipse XDB-C18; 1,8 µm; 2,1 x 30 mm 20-100% CH₃CN/H₂O/3 min, 100% CH₃CN/0,75 min, CH₃CN y H₂O con 0,1% de TFA, caudal: 0,6 ml/min.

- 40 Condiciones de UPLC:

UPLC/MS: Waters Acquity; columna UPLC: Waters Acquity HSS T3; 1,8 µm; 2,1 x 50 mm 10-95% CH₃CN/H₂O/1,5 min, H₂O con 0,05% HCOOH + 3,75 mM NH₄OAc y CH₃CN con 0,04% HCOOH, caudal 1,2 ml/min.

- 45 **Parte A: Síntesis de bloques de construcción aromáticos o heteroaromáticos sustituidos.**

Esquema A1 : Preparación de ácido 2-(3-Acetil-1H-indazol-1-il)acético.



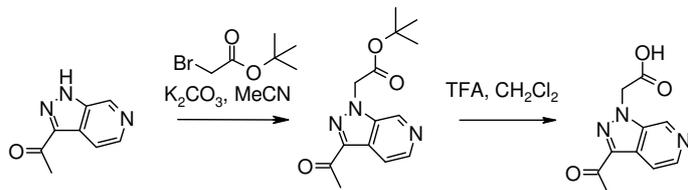
A. ter-butil 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acetato

- 50 A una solución de 1-(1H-indazol-3-il)etanona [4498-72-0] (2 g, 12,46 mmol) en CH₃CN (50 ml) se agregaron carbonato de potasio (3,97 g, 28,7 mmol) y ter-butil 2-bromoacetato (2,58 ml, 17,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. Luego se filtró, el sólido se lavó con CH₃CN, y el filtrado se concentró al vacío. El material así obtenido se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: 275 [M+H]⁺; t_R (Condiciones HPLC d): 3,78 min.

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

A una solución de ter-butil 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acetato (4 g, 12,4 mmol) en CH₂Cl₂ (45 ml) se agregó TFA (15 ml, 195,0 mmol), y la agitación se continuó a TA durante la noche. La mezcla de reacción luego se diluyó con CH₂Cl₂ y MeOH, y los volátiles se evaporaron a presión reducida a fin de lograr el compuesto del enunciado: MS: 219 [M+H]⁺; t_R (Condiciones HPLC d): 2,78 min.

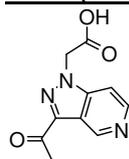
- 60

Esquema A2: Protocolo general para la preparación de ácido (3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético trifluoroacetato.**5 A. Ácido (3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético, ter-butil éster.**

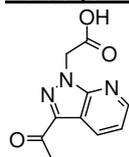
A una solución de 1-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)-etanona (Sphinx Scientific laboratory LLC, catálogo nro.: PPY-1-CS01) (2,45 g 14,44 mmol) en CH₃CN (50 ml) se agregaron carbonato de potasio (3,99 g, 28,9 mmol) y ter-butil 2-bromoacetato (2,34 ml, 15,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. El producto bruto se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La mezcla de reacción se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 1:0 a 0:1) a fin de obtener el compuesto del enunciado. TLC, R_f (EtOAc) = 0,7; MS: 276 [M+H]⁺; t_R (Condiciones HPLC e): 2,06 min.

15 B. Ácido (3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético trifluoroacetato.

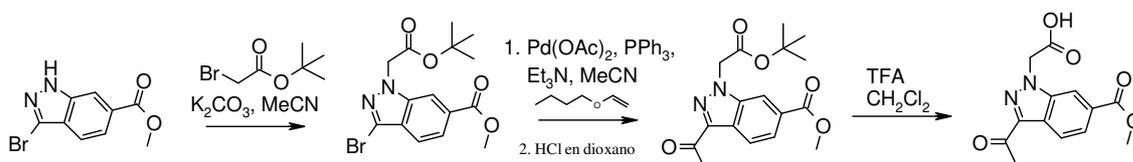
El compuesto del enunciado se preparó a partir de ácido (3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético, ter-butil éster de una manera similar a la que se describe en la etapa B del Esquema A1 para la preparación de ácido 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acético. MS : 220 [M+H]⁺; t_R (Condiciones HPLC e): 0,69 min.

Ácido (3-Acetil-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-acético trifluoroacetato

se preparó usando procedimientos similares a los descritos para la síntesis de ácido (3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético trifluoroacetato en el Esquema A2 a partir de 1-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-etanona (Sphinx Scientific laboratory LLC, catálogo nro.: PPY-CS0001). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 9,57 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,69 (s, 3H).

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

se preparó usando procedimientos similares a los descritos para la síntesis de ácido (3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético trifluoroacetato en el Esquema A2 a partir de 1-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-etanona (Sphinx Scientific laboratory LLC, [889451-31-4], PYP-3-0043). MS (UPLC/MS): 220 [M+H]⁺, 218,2 [M-H]⁻; t_R (Condiciones HPLC d): 2,51 min.

Esquema A3: Preparación de ácido 2-(3-acetil-6-(metoxicarbonil)-1H-indazol-1-il)acético.**35 A. Metil 3-bromo-1-(2-Ter-butoxi-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxilato.**

El compuesto del enunciado se preparó a partir de metil 3-bromo-1H-indazol-6-carboxilato [192945-56-5] de una manera similar a la que se describe en la etapa A del Esquema A1 para la preparación de ter-butil 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acetato. MS: 392 [M+Na]⁺, 313 [M-tBu]⁺; t_R (Condiciones HPLC d): 4,08 min.

40 B. Metil 3-acetil-1-(2-Ter-butoxi-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxilato.

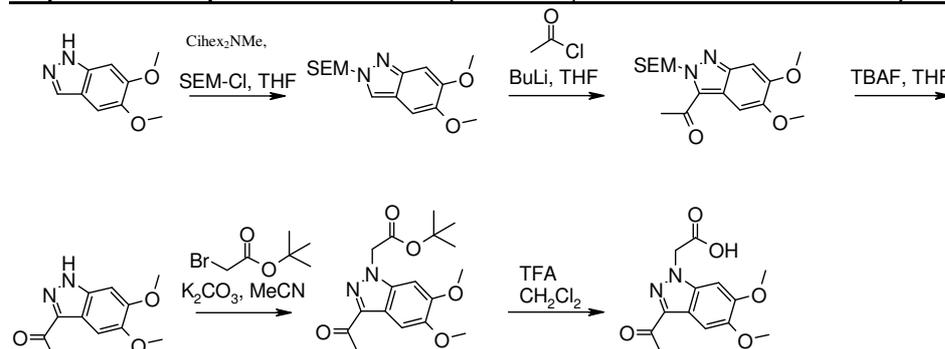
Una solución de metil 3-bromo-1-(2-Ter-butoxi-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxilato (1,00 g, 2,71 mmol), n-butil vinil éter (1,75 ml, 13,5 mmol), acetato de paladio (61 mg, 0,27 mmol), trifenilfosfina (142 mg, 0,54 mmol) y TEA (0,45

ml, 3,25 mmol) en CH₃CN seco (10 ml) se calentó a 100°C bajo irradiación de microondas durante 7 h. A continuación, la mezcla se calentó adicionalmente a 120°C durante 5 h bajo irradiación de microondas. El disolvente se evaporó, y el residuo se trató con 4N HCl en dioxano con agitación a TA durante 16 h. Los volátiles se evaporaron, y el residuo se purificó por medio de la HPLC preparatoria (Waters Sunfire, C18–OBD, 5 µm, 30 x 100 mm, caudal: 40 ml/min, eluyente: 5–100% CH₃CN/H₂O/20 min, 100% CH₃CN/2 min, CH₃CN y H₂O con 0,1% TFA) a fin de obtener, después de la liofilización de las fracciones puras, el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 333 [M+H]⁺, 355 [M+Na]; t_R (Condiciones HPLC d): 3,83 min.

C. Ácido 2–(3–Acetil–6–(metoxicarbonil)–1H–indazol–1–il)acético.

El compuesto del enunciado se preparó a partir de metil 3–acetil–1–(2–Ter–butoxi–2–oxoetil)–1H–indazol–6–carboxilato de una manera similar a la que se describe en la etapa B del Esquema A1 para la preparación de ácido 2–(3–acetil–1H–indazol–1–il)acético. MS: 277 [M+H]⁺; t_R (Condiciones HPLC d): 2,95 min.

Esquema A4: Preparación de ácido 2–(3–acetil–5,6–dimetoxi–1H–indazol–1–il)acético.



A. 5,6–Dimetoxi–2–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)–2H–indazol.

El compuesto del enunciado se preparó de una manera similar a la que se describe en G. Luo *et al.*, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5392–5395: A una solución de 5,6–dimetoxiindazol [7746–30–7] (356 mg, 2,00 mmol) en THF (20 ml) se agregó diclohexilmetilamina (0,51 ml, 2,40 mmol) seguido de SEM–Cl (0,43 ml, 2,40 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 24 h, se diluyó con EtOAc y se apagó con aq. 1N NaOH. Se separaron las capas, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó (separador de fases) y se evaporó. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c–hexano/EtOAc 4:1 a 1:1) a fin de eliminar el regioisómero indeseado 5,6–dimetoxi–1–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)–1H–indazol y proporcionar el compuesto del enunciado. TLC, R_f (c–hexano/EtOAc 1:1) = 0,37; MS (LC/MS): 309 [M+H]⁺; t_R (Condiciones HPLC d): 3,70 min.

B. 1–(5,6–Dimetoxi–2–((2–(trimetilsilil)etoxi)metil)–2H–indazol–3–il)etanona.

El compuesto del enunciado se preparó de una manera similar a la descrita por G. Luo *et al.*, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5392–5395: A una solución de 5,6–dimetoxi–2–((2–(trimetilsilil) etoxi)metil)–2H–indazol (200 mg, 0,65 mmol) en THF (5 ml) a –78°C se agregó por goteo una solución 2,5 M de n–BuLi en hexanos (0,29 ml, 0,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó a –78°C durante 20 min. Luego se agregó cloruro de acetilo (0,07 ml, 0,97 mmol) por goteo, y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Sol. sat. aq. de NH₄Cl se agregó a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante 30 min. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc, y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (separador de fases) y se evaporaron a fin de obtener el compuesto del título bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

C. 1–(5,6–Dimetoxi–1H–indazol–3–il)etanona.

El compuesto del enunciado se preparó de una manera similar a la descrita por G. Luo *et al.*, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5392–5395: A una solución de 1–(5,6–dimetoxi–2–((2–(trimetilsilil) etoxi)metil)–2H–indazol–3–il)etanona (200 mg, 0,57 mmol) en THF (6 ml) se agregó una solución 1M de TBAF en THF (2,85 ml, 2,85 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 h, se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, luego se secó (separador de fases) y se evaporó. El producto bruto se purificó por medio de la HPLC preparatoria (Waters Sunfire, C18–OBD, 5 µm, 30 x 100 mm, caudal: 40 ml/min, eluyente: 5–100% CH₃CN/H₂O/20 min, 100% CH₃CN/2 min, CH₃CN y H₂O con 0,1% TFA) a fin de obtener, después de la liofilización de las fracciones purificadas, el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 221 [M+H]⁺; t_R (Condiciones HPLC d): 2,61 min.

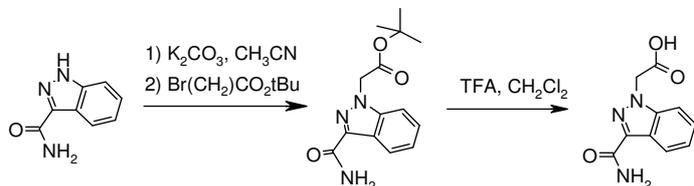
D. ter–butil 2–(3–acetil–5,6–dimetoxi–1H–indazol–1–il)acetato.

El compuesto del enunciado se preparó a partir de 1–(5,6–dimetoxi–1H–indazol–3–il)etanona de una manera similar a la que se describe en la etapa A del Esquema A1 para la preparación de ter–butil 2–(3–acetil–1H–indazol–1–il)acetato. MS: 335 [M+H]⁺; t_R (Condiciones HPLC d): 3,58 min.

E. Ácido 2–(3–Acetil–5,6–dimetoxi–1H–indazol–1–il)acético.

El compuesto del enunciado se preparó a partir de *ter*-butil 2-(3-acetil-5,6-dimetoxi-1*H*-indazol-1-*il*)acetato de una manera similar a la que se describe en la etapa B del Esquema A1 para la preparación de ácido 2-(3-acetil-1*H*-indazol-1-*il*)acético. MS: 279 [M+H]⁺; t_R (Condiciones HPLC d): 2,73 min.

5 Esquema A5: Preparación de ácido (3-carbamoil-indazol-1-*il*)-acético.



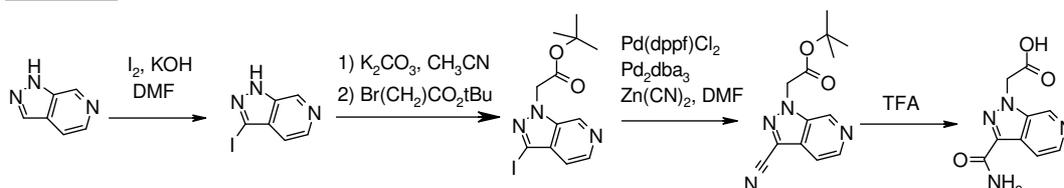
A. *ter*-butil 2-(3-carbamoil-1*H*-indazol-1-*il*)acetato.

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

B. Ácido (3-Carbamoil-indazol-1-*il*)-acético.

15 A una solución de *ter*-butil 2-(3-carbamoil-1*H*-indazol-1-*il*)acetato (3,42 g, 12,4 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se agregó TFA (10 ml, 130 mmol), y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el sólido residual se suspendió en MeOH y se concentró nuevamente, a fin de obtener el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 220 [M+H]⁺; t_R (Condiciones HPLC d): 1,79 min.

20 Esquema A6: Protocolo general para la preparación de ácido 2-(3-carbamoil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-*il*)acético.



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

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

B. *ter*-butil 2-(3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-*il*)acetato.

30 A una suspensión de 3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina (6,24 g, 22,9 mmol) y carbonato de potasio (7,29 g, 52,7 mmol) en CH₃CN (50 ml) se agregó por goteo a TA *ter*-butil 2-bromoacetato (4,06 ml, 27,5 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta TA y se filtró, el sólido se lavó con CH₃CN, y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (*c*-hexano/EtOAc 4:1, luego, 2:1, luego, 1:1) a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 360,0 [M+H]⁺; t_R (Condiciones HPLC d): 2,93 min.

C. *ter*-butil 2-(3-ciano-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-*il*)acetato.

40 Una mezcla de *ter*-butil 2-(3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-*il*)acetato (3,76 g, 10,5 mmol), Zn(CN)₂ (1,35 g, 11,5 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (855 mg, 1,05 mmol), Pd₂(dba)₃ (959 mg, 1,05 mmol) en agua (4 ml) y DMF (30 ml) se agitó a 100°C durante 16 h bajo argón. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, sat. aq. NaHCO₃ (2x) y salmuera, se secó (separador de fases), se concentró y se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (*c*-hexano/EtOAc 1:1 a 0:1). MS (LC/MS): 259,0 [M+H]⁺; t_R (Condiciones HPLC d): 3,10 min. La elución adicional de la columna con CH₂Cl₂/MeOH 8:2 y la posterior purificación por HPLC preparatoria (Macherey-Nagel Nucleosil 100-10 C18, 5 μm, 40 x 250 mm, caudal: 40 ml/min, eluyente: 5-100% CH₃CN/H₂O/20 min, 100% CH₃CN/2 min, CH₃CN y H₂O con 0,1% TFA) lograron *ter*-butil 2-(3-carbamoil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-*il*)acetato como un subproducto. MS (LC/MS): 277,0 [M+H]⁺; t_R (Condiciones HPLC d): 2,39 min.

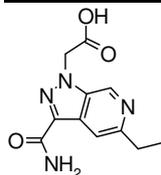
D. Ácido 2-(3-Carbamoil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-*il*)acético.

50 Una solución de *ter*-butil 2-(3-ciano-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-*il*)acetato (663 mg, 2,40 mmol) en TFA (6 ml) se sometió a irradiación de microondas a 140°C durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el sólido residual se suspendió en MeOH, y los volátiles se eliminaron nuevamente al vacío. MS: 221,0 [M+H]⁺; t_R (Condiciones HPLC d): 0,23 min.

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

- 5 A una solución de *ter*-butil 2-(3-carbamoil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetato (663 mg, 2,40 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se agregó TFA (10 ml, 130 mmol), y la mezcla resultante se agitó a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el sólido residual se suspendió en MeOH, y los volátiles se eliminaron nuevamente al vacío a fin de obtener el compuesto del enunciado.

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

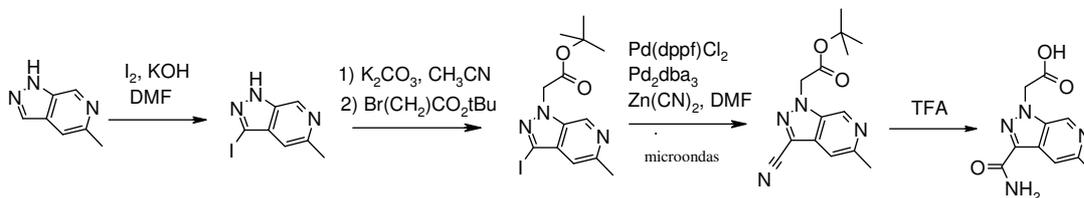


- 10 se preparó a partir de 5-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina usando el mismo procedimiento que para la preparación de ácido 2-(3-carbamoil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acético (Esquema A6). MS (LC/MS): 249 [M+H]⁺, t_R (Condiciones HPLC d): 0,49 min.

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

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

- 25 **Esquema A7: Protocolo general para la preparación de ácido (3-carbamoil-5-metil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético.**



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

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

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

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

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

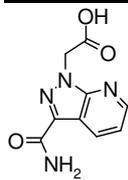
- 45 Una mezcla de *ter*-butil 2-(3-yodo-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetato (1,00 g, 2,55 mmol), Zn(CN)₂ (329 mg, 2,55 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (208 mg, 0,25 mmol), Pd₂(dba)₃ (233 mg, 0,25 mmol) en agua (2,7 ml) y DMF (20 ml) se sometió a irradiación de microondas a 120°C durante 30 min bajo argón. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se diluyó con agua y EtOAc. Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron (separador de fases), se concentraron y se purificaron por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 2:1 a 1:1). MS (LC/MS): 273,0 [M+H]⁺; t_R (Condiciones HPLC d): 3,04 min.

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

Una solución de *ter*-butil 2-(3-ciano-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetato (250 mg, 0,92 mmol) en TFA (4 ml) se sometió a irradiación de microondas a 140°C durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el

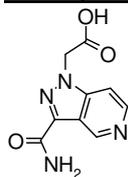
sólido residual se suspendió en metanol y se concentró nuevamente al vacío. MS: 235,0 [M+H]⁺; t_R (Condiciones HPLC d): 0,24 min.

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



- 5 se preparó a partir de 1H-pirazolo[3,4-b]piridina [271-73-8] usando el mismo procedimiento que en el Esquema A7 para la preparación de ácido (3-carbamoil-5-metil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético. MS (LC/MS): 221 [M+H]⁺, t_R (Condiciones HPLC d): 0,87 min.

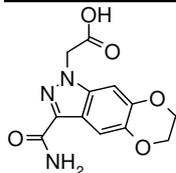
Ácido (3-Carbamoil-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-acético.



- 10 se preparó a partir de 1H-pirazolo[4,3-c]piridina [271-52-3] usando el mismo procedimiento que en el Esquema A7 para la preparación de ácido (3-carbamoil-5-metil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético. MS (LC/MS): 221 [M+H]⁺, t_R (Condiciones HPLC d): 0,19 min.

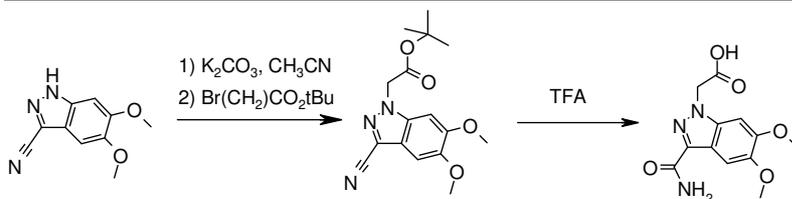
15

Ácido (3-Carbamoil-6,7-dihidro-5,8-dioxa-1,2-diaza-ciclopenta[b]naftalen-1-il)-acético.



- 20 se preparó a partir de 6,7-dihidro-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]indazol (Sinova, SL-06146) usando el mismo procedimiento que en el Esquema A7 para la preparación de ácido (3-carbamoil-5-metil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético. MS (LC/MS): 278 [M+H]⁺, t_R (Condiciones HPLC b): 2,89 min.

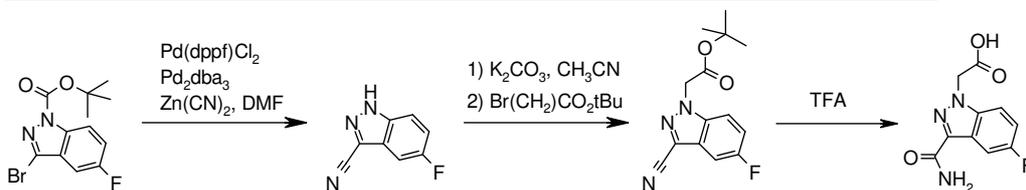
Esquema A8: Preparación de ácido (3-Carbamoil-5,6-dimetoxi-indazol-1-il)-acético.



- 25 **A. Ácido (3-Ciano-5,6-dimetoxi-indazol-1-il)-acético, ter-butil éster.**
El compuesto del enunciado se preparó a partir de 5,6-dimetoxi-1H-indazol-3-carbonitrilo [29281-09-2] de una manera similar a la que se describe en la etapa B del Esquema A6 para la preparación de ter-butil 2-(3-yodo-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetato. MS: 340 [M+Na]⁺; t_R (Condiciones HPLC d): 3,63 min.

- 30 **B. Ácido (3-Carbamoil-5,6-dimetoxi-indazol-1-il)-acético.**
El compuesto del enunciado se preparó a partir de ácido (3-ciano-5,6-dimetoxi-indazol-1-il)-acético, ter-butil éster, de una manera similar a la que se describe en la etapa D del Esquema A7 para la preparación de ácido (3-carbamoil-5-metil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético. MS: 280 [M+H]⁺, t_R (Condiciones HPLC d): 0,90 min.

Esquema A9: Preparación de ácido (3-Carbamoil-5-fluoro-indazol-1-il)-acético.



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

El compuesto del enunciado se preparó a partir de ácido 3-bromo-5-fluoro-indazol-1-carboxílico, ter-butil éster [885271-57-8], de una manera similar a la que se describe en la etapa C del Esquema A7 para la preparación de ter-butil 2-(3-ciano-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetato. MS: 162 [M+H]⁺.

5 **B. Ácido (3-Ciano-5-fluoro-indazol-1-il)-acético, ter-butil éster.**

El compuesto del enunciado se preparó a partir de 5-fluoro-1H-indazol-3-carbonitrilo de una manera similar a la que se describe en la etapa A del Esquema A2 para la preparación de ácido (3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético, ter-butil éster. MS: 298 [M+Na]⁺.

10 **C. Ácido (3-Carbamoil-5-fluoro-indazol-1-il)-acético.**

El compuesto del enunciado se preparó a partir de ácido (3-ciano-5-fluoro-indazol-1-il)-acético, ter-butil éster, de una manera similar a la que se describe en la etapa D del Esquema A7 para la preparación de ácido (3-carbamoil-5-metil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético. MS: 238 [M+H]⁺, t_R (Condiciones HPLC d): 2,35 min.

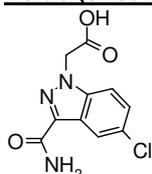
15 **Ácido (3-Carbamoil-5,6-difluoro-indazol-1-il)-acético.**



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

20

Ácido (3-Carbamoil-5-cloro-indazol-1-il)-acético.

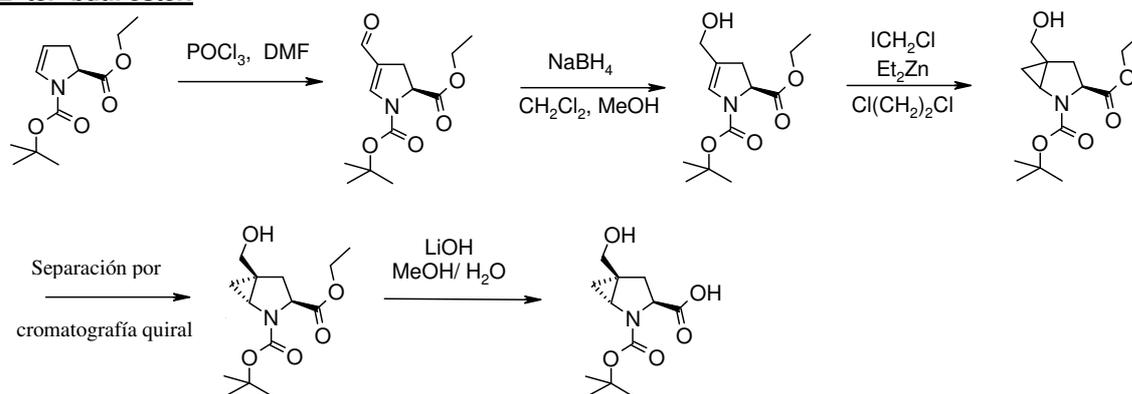


se preparó a partir de 5-cloro-1H-indazol-3-carbonitrilo [29646-35-3] de una manera similar a la que se describe en la etapa B y C del Esquema A9 para la preparación de ácido (3-carbamoil-5-fluoro-indazol-1-il)-acético. MS (LC-MS): 254 [M+H]⁺, t_R (Condiciones HPLC d): 2,63 min.

25

Part B: Síntesis de diversos heterociclos de 5 miembros:

30 **Esquema B1: preparación de ácido (1R,3S,5S)-5-Hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico, 2-ter-butil éster.**



35

A. Ácido (S)-4-Formil-2,3-dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico, 1-Ter-butil éster 2-etil éster.

POCl₃ (7,59 ml, 83 mmol) se agregó en 25 min a 0°C bajo una atmósfera de N₂ a DMF (6,39 ml, 83 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 20 min. Se agregó CH₂Cl₂ seco (150 ml) a 0°C, seguido de una solución de ácido (S)-2,3-dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico, 1-Ter-butil éster 2-etil éster (10 g, 41,4 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml). La mezcla se agitó 30 min a TA hasta la finalización. La mezcla se vertió lentamente en una solución acuosa helada de NaOH 10 N (150 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (x2), con agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 9:1) a fin de obtener el material deseado en forma de un aceite amarillo. R_f, TLC (c-hexano/EtOAc 4:1) = 0,2; MS (UPLC/MS): 270 [M+H]⁺, 170 [M-Boc]⁺; t_R (Condiciones HPLC c): 1,93 min.

40

B. Ácido (S)-4-Hidroximetil-2,3-dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico, 1-Ter-butil éster 2-etil éster.

Una solución de ácido (S)-4-formil-2,3-dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico 1-Ter-butil éster 2-etil éster (3,32 g, 12,3 mmol) en CH_2Cl_2 (51,4 ml) se enfrió a -78°C . Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó NaBH_4 (1 g, 24,7 mmol) en porciones, manteniendo la temperatura a -78°C . Se agregó MeOH (25,7 ml) por goteo, y la mezcla de reacción se dejó alcanzar 0°C y se agitó 1,5 h a 0°C . La reacción se apagó con una solución aq. sat. de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 0:10) a fin de obtener el material deseado en forma de un aceite amarillo. R_f , TLC (c-hexano/EtOAc 1:1) = 0,30; MS (UPLC-MS): 272,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 316 $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$; t_R (Condiciones HPLC c): 1,74 min.

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

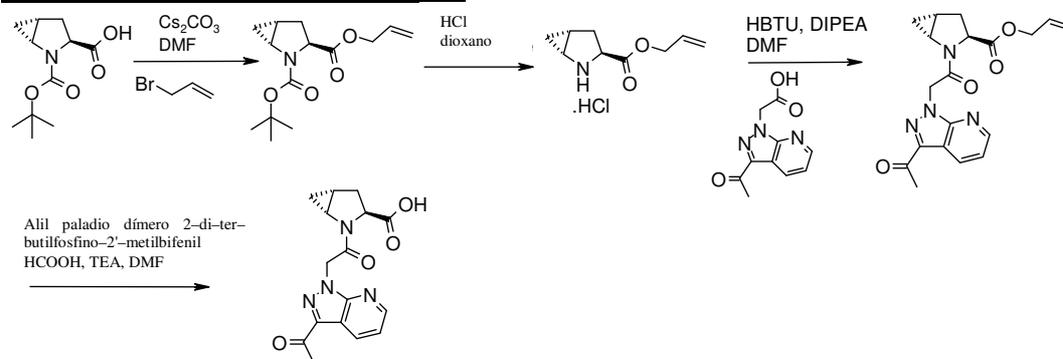
A una solución de ácido (S)-4-hidroximetil-2,3-dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico, 1-ter-butil éster 2-etil éster (1,12 g, 4,13 mmol) en CH_2Cl_2 (115 ml) bajo argón a -20°C se agregaron lentamente dietil zinc (1M en hexanos, 8,26 ml, 8,26 mmol) y diyodometano (0,73 ml, 9,08 mmol), y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a -10°C durante 2 h. Se agregaron nuevamente dietil zinc (1M en hexanos, 8,26 ml, 8,26 mmol) y diyodometano (0,73 ml, 9,08 mmol), y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a -10°C durante 2 h a fin de completar la reacción. Se agregó solución sat. aq. de NH_4Cl (exotérmica) a -20°C seguida de CH_2Cl_2 . Se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (x2). A las capas orgánicas combinadas se agregaron algunos cristales de Na_2S y agua (relación $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 20:1), y la mezcla bifásica se agitó durante 30 min. Se agregó agua, se separaron las capas, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 1:1) a fin de obtener una mezcla de diastereoisómeros (4:6 (1R,3S,5S)/(1S,3S,5R)). La estereoquímica absoluta de los diastereoisómeros se determinó por RMN. R_f , TLC (c-hexano/EtOAc 1:1) = 0,25; MS (UPLC-MS): 186,1 $[\text{M}-\text{Boc}]^+$, 230,2 $[\text{M}-\text{tBu}]^+$, 286,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R (Condiciones HPLC c): 1,75 min.

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

La mezcla de ácido (1R,3S,5S) y (1S,3S,5R)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico 2-ter-butil éster 3-etil éster (360 g) se separó en sus diastereoisómeros por medio de una columna de HPLC quirral preparatoria: 8 columnas SMB Chiralpak AD, 20 μm , 250 x 30 mm; eluyente: heptano-EtOH 80:20 a fin de obtener ácido (1R,3S,5S)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico 2-ter-butil éster 3-etil éster: t_R (Chiralpak AD-prep, 20 μm , 250 x 4,6 mm, n-heptano/EtOH 80/20, caudal 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 6.94 min y ácido (1S,3S,5R)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico 2-Ter-butil éster 3-etil éster: t_R (Chiralpak AD-prep, 20 μm , 250 x 4,6 mm, n-heptano/EtOH 80/20, caudal 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 4.20 min.

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

A ácido (1R,3S,5S)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico 2-Ter-butil éster 3-etil éster (100 mg, 0,31 mmol) en THF (1,5 ml) y H_2O (0,15 ml) a 0°C se agregó NaOH (1 M en agua, 0,63 ml, 0,63 mmol). La solución se agitó 1 h a TA y se vertió en 10 % KH_2SO_4 (hasta pH 1); se agregó EtOAc, y se separaron las capas (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a fin de obtener el compuesto del enunciado. MS: 258,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12,5 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,41 y 1,33 (2 s, 9H), 0,79 (m, 1H), 0,67 (m, 1H).

45 Esquema B2: Preparación de ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]-hexano-3-carboxílico.**A. Ácido (1R,3S,5R)-2-Azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico, 3-alil éster 2-Ter-butil éster.**

Una solución de ácido (1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico, 2-Ter-butil éster (1,5 g, 3,6 mmol), Cs_2CO_3 (2,26 g, 6,9 mmol) y alil bromuro (0,6 ml, 3,9 mmol) en DMF (20 ml) se agitó durante 40 h a TA. DMF se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl 1N, se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 4:6). MS (LC/MS): 167,9 $[\text{M}-\text{Boc}]^+$, 290,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

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

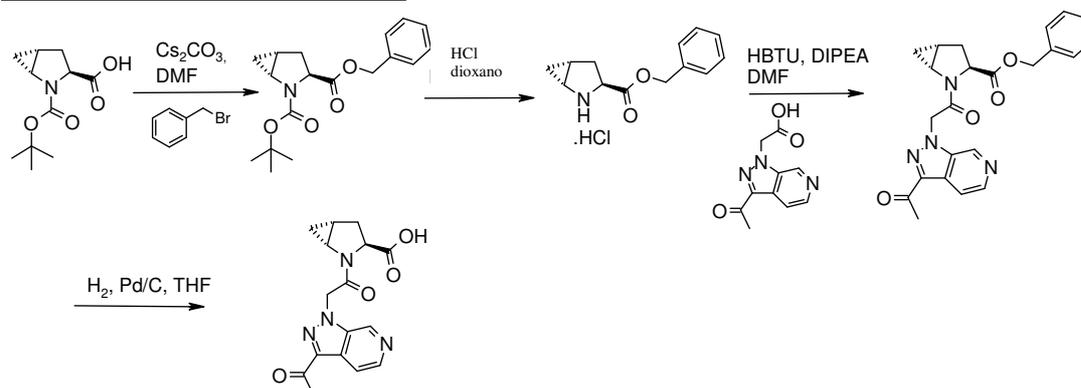
A ácido (1R,3S,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico, 3-alil éster 2-Ter-butil éster (1,69 g, 6,32 mmol) se agregó 4N HCl en dioxano (15,8 ml, 63,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a TA y posteriormente se liofilizó a fin de obtener el compuesto del enunciado, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS:168,0 [M+H]⁺.

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

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

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

Dímero de alil paladio cloruro (0,084 g, 0,231 mmol) y 2-di-Ter-butilfosfino-2'-metilbifenilo (0,288 g, 0,923 mmol) se disolvieron en DMF (7,69 ml) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta 10°C, se agregó ácido fórmico (0,513 ml, 13,38 mmol) seguido de TEA (1,865 ml, 13,38 mmol) y una solución de ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico alil éster (1 g, 2,3 mmol) en DMF (15,38 ml). La mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 1 h. DMF se evaporó. El residuo se vertió en NH₄Cl sat. aq. y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH y se filtró sobre un cartucho de PL-Tiol. El filtrado se concentró, y el producto se purificó por medio de la HPLC preparatoria (Waters Sunfire C18-OB, 5 µm, 30 x 100 mm, caudal: 40 ml/min, eluyente: 5% a 80% CH₃CN en H₂O en 20 min, CH₃CN y H₂O con 0,1% TFA), y las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron. Sólido blanco. MS (LC/MS): 328,9 [M+H]⁺, 351,0 [MH+Na]⁺; t_R (Condiciones HPLC e): 1,84 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 8,66 (dd, 1 H), 8,58 (m, 1 H), 7,35 – 7,50 (m, 1 H), 8,54 – 8,61 (m, 1 H), 5,88 (d, 1 H), 5,55 (d, 1 H), 4,14 – 4,24 (m, 1 H), 3,75 – 3,83 (m, 1 H), 2,64 (s, 3 H), 2,26 – 2,36 (m, 1 H), 2,10 – 2,23 (m, 1 H), 1,80 – 1,95 (m, 1 H), 0,95 – 1,07 (m, 1 H), 0,67 – 0,81 (m, 1 H).

Esquema B3: Preparación de ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico.**A. Ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico, 3-bencil éster 2-ter-butil éster.**

A una solución helada de ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico, 2-Ter-butil éster (2 g, 8,8 mmol) a 0°C se agregó una solución de Cs₂CO₃ (2,87 g, 8,8 mmol) en agua (12,3 ml). Después de 30 min de agitación, la mezcla resultante se concentró, y el residuo se suspendió en DMF (41 ml). La suspensión se enfrió hasta 0°C, y luego se agregó bencil bromuro (1,045 ml, 8,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. DMF se evaporó, el residuo se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases), se concentraron y se purificaron por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 8:2). TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 8:2) = 0,45; MS (UPLC-MS): 318 [M+H]⁺, t_R (Condiciones HPLC d): 3,89 min.

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

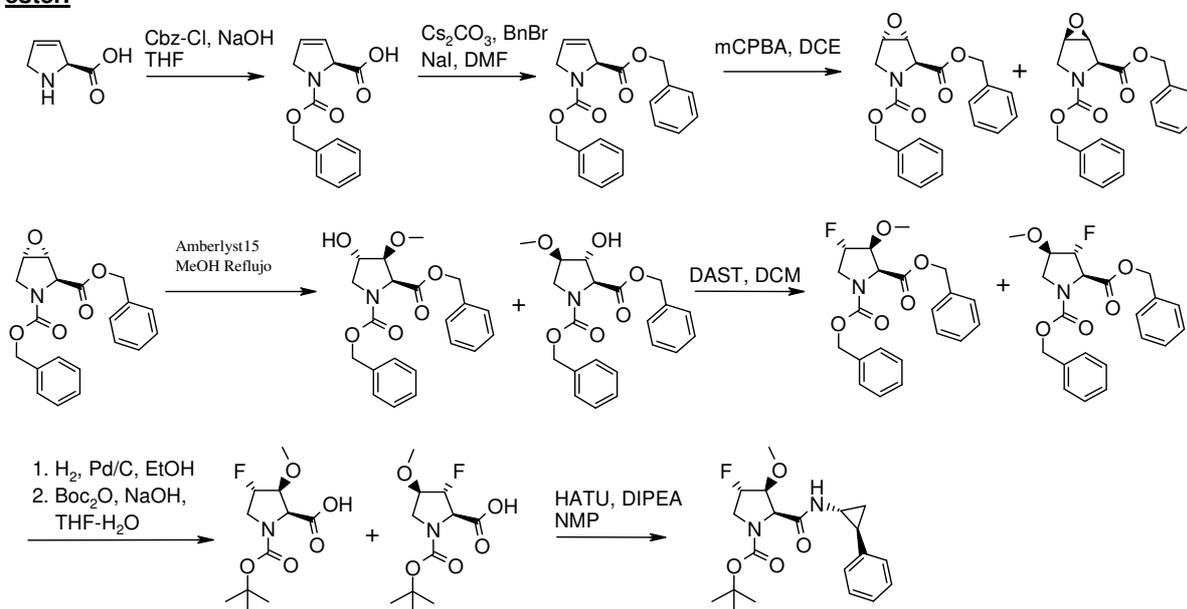
A una solución de ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico, 3-bencil éster 2-Ter-butil éster (2,69 g, 8,48 mmol) en dioxano se agregó 4M HCl en dioxano (10,6 ml, 42,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y posteriormente se liofilizó. MS (LC/MS): 218 [M+H]⁺.

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

A una solución de ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico, bencil éster clorhidrato (2,98 g, 9,06 mmol), ácido (3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético (preparado como se describe en la Parte A, 3,2 g, 9,06 mmol) y HBTU (5,15 g, 13,59 mmol) en DMF (30,2 ml) se agregó DIPEA (4,75 ml, 27,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. DMF se evaporó. El residuo se diluyó en EtOAc y se lavó con HCl 1N en agua, luego, con aq. NaHCO₃ 5%. La capa orgánica se secó (separador de fases), se concentró y se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10: a 0:10). TLC, R_f (EtOAc) = 0,33; MS (UPLC/MS): 419 [M+H]⁺, t_R (Condiciones HPLC d): 2,97 min.

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

A una solución de ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico, bencil éster (2,26 g, 5,4 mmol) en THF (20 ml) se agregó Pd/C 10% (60 mg). La reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 72 h. Se eliminó el catalizador por filtración a través de una almohadilla de Celite y se lavó con MeOH. Los disolventes se concentraron a fin de obtener el compuesto del enunciado. MS (UPLC-MS): 329 [M+H]⁺, t_R (Condiciones HPLC d): 2,29 min.

Esquema B4 : Preparación de ácido (2S,3S,4S)-4-Fluoro-3-metoxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico, 1-Ter-butil éster.**A. Ácido (S)-2,5-Dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico, 1-bencil éster.**

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

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

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

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

El compuesto del enunciado se preparó de una manera similar a la descrita por J. Kenneth Robinson et al., *Tetrahedron*, **1998**, 54, 981-996: A una solución de ácido (S)-2,5-dihidro-pirrol-1,2-dicarboxílico, dibencil éster (7,5 g, 22,23 mmol) en DCE (80 ml) se agregaron mCPBA (7,67 g, 44,5 mmol) y 4,4'-tiobis(6-Ter-butil-m-cresol) (0,797 g, 2,22 mmol). La mezcla de reacción luego se calentó hasta 90°C durante la noche. La reacción se concentró. El residuo bruto se diluyó en CH₂Cl₂ (200 ml) y se lavó con una solución aq. sat. de Na₂S₂O₅ 5% y con una solución aq.

sat. de NaHCO₃. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 8:2) para obtener el compuesto del enunciado. MS (UPLC/MS): 354 [M+H]⁺, t_R (Condiciones HPLC c): 2,24 min. También se aisló ácido (1S,2S,5R)-6-Oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico, dibencil éster. MS (UPLC/MS): 354 [M+H]⁺, t_R (Condiciones HPLC c): 2,15 min.

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

A una solución de ácido (1R,2S,5S)-6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico, dibencil éster (30 g, 85 mmol) en MeOH (150 ml) se agregó Amberlyst 15 (30 g). La mezcla de reacción se calentó durante la noche a 65°C, luego se dejó enfriar hasta TA y se filtró. El residuo de Amberlyst 15 se lavó con MeOH. Los filtrados combinados se concentraron y se purificaron por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 5:5) a fin de obtener una mezcla de los 2 regioisómeros en forma de un aceite amarillo. MS (UPLC/MS): 386 [M+H]⁺, 430 [M+HCOO]⁻; t_R (Condiciones HPLC c): 2,07 min.

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

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

F. Ácido (2S,3S,4S)-4-Fluoro-3-metoxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico, 1-Ter-butil éster, y ácido (2R,3R,4R)-3-fluoro-4-metoxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico, 1-Ter-butil éster.

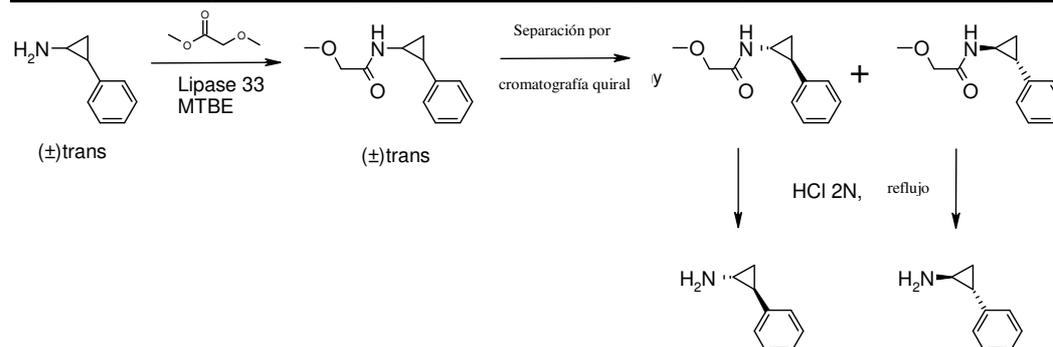
A una solución de ácido (2S,3S,4S)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico, dibencil éster (430 mg, 1,11 mmol) en MeOH (25 ml) se agregó Pd/C 10% (100 mg). La reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 2 h, luego se filtró sobre una fibra de vidrio, se enjuagó con MeOH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

G. Ácido (2S,3S,4S)-4-Fluoro-3-metoxi-2-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico, ter-butil éster.

A una solución de ácido (2S,3S,4S)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico, 1-Ter-butil éster, y ácido (2R,3R,4R)-3-fluoro-4-metoxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico, 1-Ter-butil éster (200 mg, 0,760 mmol), (1R,2S)-2-fenil-ciclopropilamina (preparada como se describe en la Parte C, 101 mg, 0,760 mmol) y HATU (433 mg, 1,140 mmol) en NMP (5 ml) se agregó DIPEA (0,398 ml, 2,279 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA, se diluyó en EtOAc, se lavó con aq. HCl 1N, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y se purificó por HPLC preparatoria (Waters SunFire C18OBD, 5 μm, 30 x 100, gradiente: 20 a 100% CH₃CN en H₂O en 20 min, CH₃CN y H₂O contienen 0,1% de TFA, caudal: 40 ml/min). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron. MS (LC/MS): 323,0 [M-tBu]⁺, 423,1 [M+HCOO]⁻.

Parte C: Síntesis de intermediarios de 2-fenil-ciclopropilamina:

Esquema C1: Preparación de (1R,2S)-2-fenil-ciclopropilamina y (1S,2R)-2-fenil-ciclopropilamina.



A. (±)-Trans 2-metoxi-N-(2-fenil-ciclopropil)-acetamida.

(±)-Trans-2-fenil-ciclopropilamina clorhidrato (9,6 g, 57 mmol) se disolvió en H₂O, y se diluyó con aq. NaOH 4N. Esta solución fue extraída cuatro veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a fin de obtener 8,2 g de (±)-trans-2-fenilciclopropilamina.

5 A una solución de (±)-trans-2-fenilciclopropilamina (8,2 g, 56,58 mmol) en TBME (100 ml) se agregó metil metoxiacetato (13,75 g, 132 mmol) y Lipase 33 (NOVO 435) (0.7 g). La mezcla de reacción se colocó en una sacudidora de matraz durante 72 h, se filtró y se concentró hasta sequedad. TLC, R_f (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) = 0,56.

10 **B. (1R,2S)-2-Metoxi-N-(2-fenil-ciclopropil)-acetamida y (1S,2R)-2-metoxi-N-(2-fenil-ciclopropil)-acetamida.**

La mezcla de (±)-trans 2-metoxi-N-(2-fenil-ciclopropil)-acetamida se separó en sus enantiómeros por HPLC preparatoria (Columna: Chiralcel OJ, 20 μm, 500 x 100 mm; eluyente: heptano:EtOH 60:40, caudal 60 ml/min) a fin de obtener (1R,2S)-2-metoxi-N-(2-fenil-ciclopropil)-acetamida : t_R (Chiralcel OJ AD, 5 μm, 250 x 4 mm, heptano:EtOH 60:40, caudal 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 7,18 min y (1S,2R)-2-metoxi-N-(2-fenil-ciclopropil)-acetamida: t_R (Chiralcel OJ AD, 5 μm, 250 x 4 mm, heptano:EtOH 60:40, caudal 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 10,9 min.

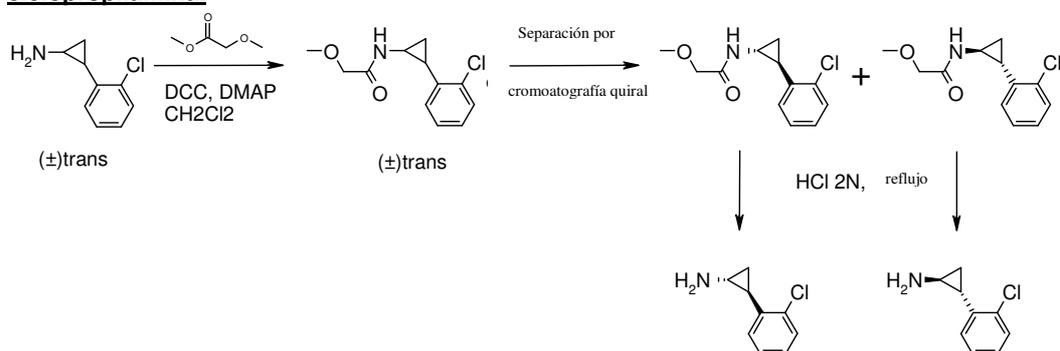
15 **C. (1R,2S)-2-Fenil-ciclopropilamina.**

A (1R,2S)-2-metoxi-N-(2-fenil-ciclopropil)-acetamida (5,61 g, 27 mmol) se agregó una solución 2N HCl (50 ml), y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂. La capa acuosa se ajustó hasta pH alcalino con 4N aq NaOH y se extrajo varias veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad a fin de obtener el compuesto del enunciado. TLC, R_f (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) = 0,34.

20 **(1S,2R)-2-Fenil-ciclopropilamina.**

El compuesto del enunciado se preparó a partir de (1S,2R)-2-metoxi-N-(2-fenil-ciclopropil)-acetamida como se describe en la etapa C del Esquema C1 para la síntesis de (1R,2S)-2-fenil-ciclopropilamina. TLC, R_f (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) = 0,34.

30 **Esquema C2: Preparación de (1S,2R)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilamina y (1R,2S)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilamina.**



35 **A. (±)-Trans-N-[2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-acetamida.**

(±)-Trans-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropilamina, clorhidrato (5,5 g, 27,2 mmol) se disolvió en aq. K₂CO₃, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (4x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a fin de obtener (±)-trans-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropilamina.

40 A una solución de (±)-trans-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropilamina (4,6 g, 26,8 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml), metil metoxiacetato (2,7 g, 30 mmol), DCC (6,2 g, 30 mmol) y DMAP (cat.) se agregaron a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA, luego la suspensión se filtró, el filtrado se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (EtOAc 100%). TLC, R_f (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) = 0,64.

45 **B. N-[(1R,2S)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-acetamida y N-[(1S,2R)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-acetamida.**

La mezcla de (±)-trans-N-[2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-acetamida se separó en sus enantiómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AD, 20 μm, 500 x 50 mm; eluyente: heptano:EtOH 90:10, caudal 70 ml/min) a fin de obtener N-[(1R,2S)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-acetamida: t_R (Chiralpak AD, 20 μm, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH 90:10, caudal 1,5 ml/min, detección: UV a 220 nm): 7,74 min y N-[(1S,2R)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-acetamida: t_R (Chiralpak AD, 20 μm, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH 90:10, caudal 1,5 ml/min, detección: UV a 220 nm): 12,31 min.

50 **C. (1R,2S)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilamina.**

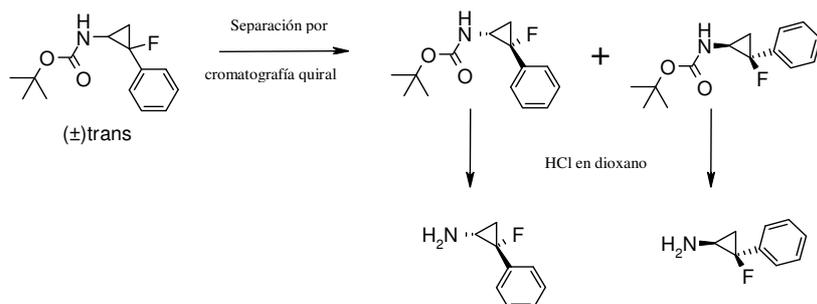
A N-[(1R,2S)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-acetamida (3,02 g, 12,6 mmol) se agregó 2N aq HCl (50 ml), y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se llevó hasta TA y se lavó con CH₂Cl₂. Posteriormente, la capa acuosa se ajustó hasta pH alcalino con aq. 4N NaOH y se extrajo varias veces con CH₂Cl₂.

Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad a fin de obtener el compuesto del enunciado. TLC, R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) = 0,38.

(1S,2R)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilamina.

- 5 El compuesto del enunciado se preparó a partir de N-[(1S,2R)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-acetamida como se describe en la etapa C del Esquema C2 para la síntesis de (1R,2S)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropilamina. R_f TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) = 0,38.

10 **Esquema C3: Preparación de (1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilamina, clorhidrato, y (1S,2S)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilamina, clorhidrato.**



A. Ácido ((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)-carbámico, ter-butil éster, y ácido ((1S,2S)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)-carbámico, ter-butil éster.

- 15 La mezcla de ácido (±)-trans-(2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)-carbámico, ter-butil éster (ChemPacific, 309242-31-7) se separó en sus enantiómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak IC, 20 μm , 375 x 76,5 mm; eluyente: heptano:i-PrOH 90:10, caudal 80 ml/min) a fin de obtener ácido ((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)-carbámico ter-butil éster: t_R (Chiralpak IC, 5 μM , 250 x 4,6 mm, heptano:i-PrOH (90:10), caudal 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 6,22 min, y ácido ((1S,2S)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)-carbámico ter-butil éster: t_R (Chiralpak IC, 5 μM , 250 x 4,6 mm, heptano:i-PrOH (90:10), caudal 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 8,04 min.

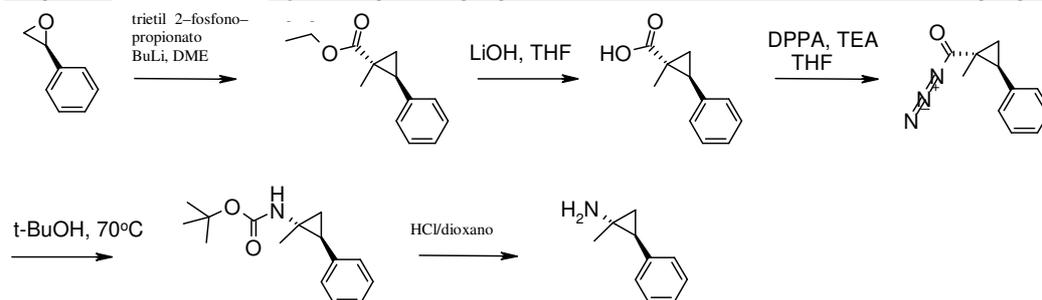
B. (1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilamina, clorhidrato.

- 25 A una solución de ácido ((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)-carbámico, ter-butil éster (200 mg, 0,79 mmol) en dioxano (2,6 ml) se agregó 4M HCl /dioxano (0,995 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a TA. La liofilización logró el compuesto del enunciado en forma de un polvo de color blanco. MS (LC/MS): 151,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, t_R (Condiciones HPLC d): 1,67 min.

(1S,2S)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilamina, clorhidrato.

- 30 El compuesto del enunciado se preparó a partir de ácido ((1S,2S)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)-carbámico, ter-butil éster como se describe en la etapa B del Esquema C3 para la preparación de (1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilamina, clorhidrato. MS (LC/MS): 151.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, t_R (Condiciones HPLC d): 1,43 min.

Esquema C4: Protocolo general para la preparación de (1R,2S)-1-metil-2-fenil-ciclopropilamina.



35 **A. Ácido (1R,2S)-1-Metil-2-fenil-ciclopropanocarboxílico, etil éster.**

- 40 Trietil 2-fosfonopropionato (3,57 ml, 16,65 mmol) se disolvió en DME seco (20 ml) bajo argón, y una solución de n-Bu-Li 1.6 M en hexano (10,40 ml, 16,65 mmol) se agregó por goteo. La mezcla se agitó durante 5 min a TA, luego, (S)-2-fenil-oxirano (1 g, 8,32 mmol) se agregó en una porción. La mezcla de reacción se calentó durante la noche a 110°C. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se vertió en sat. aq. NH_4Cl y se extrajo con Et_2O (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron. El producto se purificó por medio de la HPLC preparatoria (Waters Sunfire C18-OBD, 5 μm , 30 x 100 mm, caudal: 40 ml/min, eluyente: 40% a 100% CH_3CN en H_2O en 20 min, CH_3CN y H_2O con 0,1% TFA), luego las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 205 $[\text{M}+\text{H}]^+$, t_R (Condiciones HPLC b): 5,41 min.

45 **B. Ácido (1R,2S)-1-Metil-2-fenil-ciclopropanocarboxílico.**

5 A una solución de ácido (1R,2S)-1-metil-2-fenil-ciclopropanocarboxílico, etil éster (815 mg, 3,99 mmol) en THF (5 ml) se agregó LiOH·H₂O (251 mg, 5,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y luego se calentó a 85°C durante 6 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se vertió en aq. 1N HCl y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron a fin de obtener el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 177 [M+H]⁺, t_R (Condiciones HPLC d): 3,23 min.

C. (1R,2S)-1-Metil-2-fenil-ciclopropanocarbonil azida.

10 A una solución de ácido (1R,2S)-1-metil-2-fenil-ciclopropanocarboxílico (730 mg, 4,14 mmol) en THF seco (20 ml) se agregó bajo atmósfera de N₂, TEA (0,635 ml, 4,56 mmol) seguido de DPPA (0,982 ml, 4,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h y luego se concentró. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 9:1) a fin de obtener el compuesto del enunciado. t_R (Condiciones HPLC d): 3,95 min.

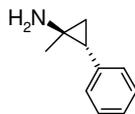
D. Ácido ((1R,2S)-1-Metil-2-fenil-ciclopropil)-carbámico, ter-butil éster.

15 Una solución de (1R,2S)-1-metil-2-fenil-ciclopropanocarbonil azida (714 mg, 3,55 mmol) en t-BuOH (11,8 ml) se calentó a 70°C durante 6 h. Después de enfriar hasta TA, los volátiles se evaporaron. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 7:3) a fin de obtener el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 270 [M+Na]⁺, t_R (Condiciones HPLC d): 3,95 min.

E. (1R,2S)-1-Metil-2-fenil-ciclopropilamina.

20 A ácido ((1R,2S)-1-metil-2-fenil-ciclopropil)-carbámico, ter-butil éster (635 mg, 0,77 mmol) se agregó 4N HCl en dioxano (0,960 ml, 3,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Luego se agregó H₂O, y la solución se lavó con EtOAc. A continuación, la capa acuosa se ajustó hasta pH alcalino con una sol. acuosa 6N de NaOH, y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron. MS (LC/MS): 148,0 [M+H]⁺.

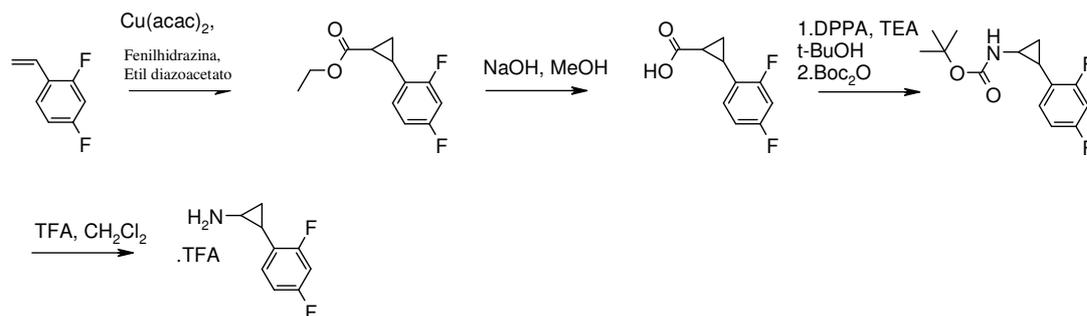
(1S,2R)-1-Metil-2-fenil-ciclopropilamina



30 El compuesto del enunciado se preparó a partir de (R)-2-fenil-oxirano usando el mismo procedimiento que el que se describe en el Esquema C4 para la preparación de (1R,2S)-1-metil-2-fenil-ciclopropilamina. MS (LC/MS): 148,0 [M+H]⁺.

Esquema C5: Preparación de 2-(2,4-Difluoro-fenil)-ciclopropilamina, trifluoroacetato.

35



A. Ácido 2-(2,4-Difluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico, etil éster.

40 A una solución de Cu(acac)₂ (bis(2,4-pentanodionato)cobre(II)) (50 mg, 0,214 mmol) en CH₂Cl₂ (12,5 ml) bajo atmósfera de N₂ se agregaron algunas gotas de fenilhidrazina y 2,4-difluoro-1-vinilbenceno [653-34-9] (1 g, 7,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo, y una solución de etil diazoacetato (1,32 ml, 10,7 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) se agregó por medio de una bomba de jeringa durante un período de 5 h. La mezcla de reacción se mantuvo bajo reflujo durante 5 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se vertió en sat. aq. NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 8:2) a fin de obtener el compuesto del enunciado. t_R (Condiciones HPLC c): 2,18-2,28 min.

B. Ácido 2-(2,4-Difluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico.

50 A una solución de ácido 2-(2,4-difluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico, etil éster (1,2 g, 5,3 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó 10% aq NaOH (6,37 ml, 15,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con Et₂O, luego la capa acuosa se acidificó con 6N aq. HCl y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (UPLC/MS): 197 [M-H]⁻, t_R (Condiciones HPLC c): 1,69-1,79 min.

reacción se apagó mediante la adición de 10 ml de AcOH. La mezcla resultante se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (separador de fases) y se concentró. MS (LC/MS): 229 [M+H]⁺.

C. Ácido (±)-Trans-2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico.

5 A una solución de ácido (±)-trans-2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico, metil éster (660 mg, 2.8 mmol) en THF (10 ml) y agua (10 ml) se agregó LiOH·H₂O (207 mg, 4.93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en aq. 1N HCl y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases), se concentraron y se purificaron por HPLC preparatoria (Waters Sunfire C18-OBD, 5 μm, 30 x 100 mm, caudal: 40 ml/min, eluyente: 20% a 100% CH₃CN en H₂O en 20 min, CH₃CN y H₂O con 0,1% TFA), y las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron. MS (LC/MS): 215 [M+H]⁺; t_R (Condiciones HPLC e): 2,85 min.

D. (±)-Trans-2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil azida.

15 El compuesto del enunciado se preparó a partir de ácido (±)-trans-2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico usando el mismo procedimiento que se describe en la etapa C del Esquema C4 para la preparación de (1R,2S)-1-metil-2-fenil-ciclopropil azida. t_R (Condiciones HPLC e): 3,47 min.

E. Ácido (±)-Trans-[2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-carbámico, ter-butil éster.

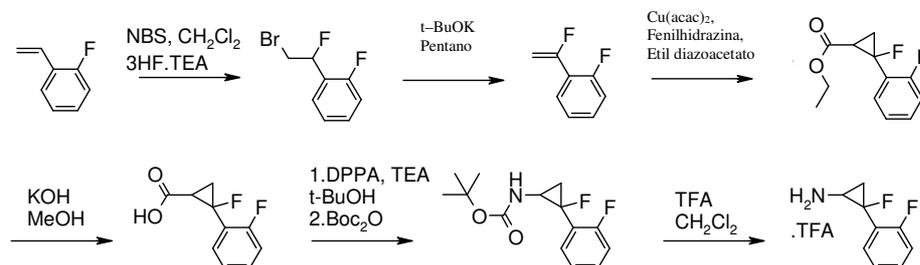
20 Una solución de (±)-trans-2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil azida (280 mg, 1,168 mmol) en t-BuOH (3,8 ml) se calentó a 80°C durante la noche. Después de enfriar hasta TA, el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 8:2). TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 8:2) = 0,67; MS (LC/MS): 308 [M+Na]⁺, t_R (Condiciones HPLC e): 3,71 min.

F. (±)-Trans-2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropilamina, trifluoroacetato.

25 El compuesto del enunciado se preparó a partir de ácido (±)-trans-[2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-carbámico, ter-butil éster usando el mismo procedimiento que se describe en la etapa D del Esquema C5 para la preparación de 2-(2,4-difluoro-fenil)-ciclopropilamina, trifluoroacetato. MS (LC/MS): 186 [M+H]⁺, t_R (Condiciones HPLC d): 2,55 min.

Esquema C8: Preparación de 2-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilamina, trifluoroacetato.

30



A. 1-(2-Bromo-1-fluoro-etil)-2-fluoro-benceno.

35 A una solución de 1-fluoroestireno (5 g, 40,9 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se agregaron a 0°C, NBS (8,74 g, 49,1 mmol) seguido de trietilamina trihidrofluoruro (20 ml, 123 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, luego la temperatura de la reacción se elevó a TA, y la agitación a TA se continuó durante un tiempo adicional de 16 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo/agua y se neutralizó con solución aq sat. de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 95:5). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,41 – 7,62 (m, 2 H), 7,12 – 7,41 (m, 2 H), 5,80 – 6,13 (m, 1 H), 3,89 – 4,04 (m, 2 H).

40

B. 1-Fluoro-2-(1-fluoro-vinil)-benceno.

45 A una solución de 1-(2-bromo-1-fluoro-etil)-2-fluoro-benceno (6 g, 29,5 mmol) en pentano (200 ml) se agregó ter butóxido de potasio (6,63 g, 59,1 mmol), y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo /agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,60 (m, 1 H), 7,45 – 7,55 (m, 1 H), 7,26 – 7,43 (m, 2 H), 5,23 – 5,35 (m, 1 H), 5,20 (d, 1 H).

50

C. Ácido 2-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico, etil éster.

50 El compuesto del enunciado se preparó a partir de 1-fluoro-2-(1-fluoro-vinil)-benceno de una manera similar a la que se describe en la etapa A del Esquema C5 para la preparación de 2-(2,4-difluoro-fenil)-ciclopropilamina trifluoroacetato. Mezcla 1:1 de diastereoisómeros ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,72–7,47 (m, 2H), 7,37–7,22 (m, 2H), 4,23–4,11 (m, 2H), 2,66 (m, 0,5H), 2,34 (m, 0,5H), 2,07–1,90 (m, 1H), 1,83–1,72 (m, 1H), 1,27–1,19 (m, 3H).

55

D. Ácido 2-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico.

A una solución fría de ácido 2-fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico, etil éster (1,7 g, 5,64 mmol) en MeOH (45 ml) se agregó hidróxido de potasio (3,16 g, 56,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se fraccionó entre agua y EtOAc. Las capas se separaron, la capa acuosa se acidificó con HCl 6N y luego se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las últimas capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,32 (bs, 1H), 7,60–7,47 (m, 2H), 7,35–7,24 (m, 2H), 2,52–2,61 (m, 0,5H), 2,23 (m, 0,5H), 1,99–1,85 (m, 1H), 1,78–1,67 (m, 1H).

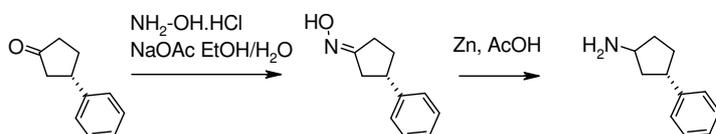
E. Ácido [2-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-carbámico, ter-butil éster.

El compuesto del enunciado se preparó a partir de ácido 2-fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico de una manera similar a la que se describe en la etapa C del Esquema C5 para la preparación de 2-(2,4-difluoro-fenil)-ciclopropilamina trifluoroacetato. MS (UPLC/MS): 287 [M+NH₄]⁺, 214 [M-tBu]⁺.

F. 2-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilamina, trifluoroacetato.

El compuesto del enunciado se preparó a partir de ácido [2-fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-carbámico, ter-butil éster de una manera similar a la que se describe en la etapa D del Esquema C5 para la preparación de 2-(2,4-difluoro-fenil)-ciclopropilamina trifluoroacetato. MS (UPLC/MS): 170 [M+H]⁺.

Esquema C9: Protocolo general para la preparación de (S)-3-Fenil-ciclopropilamina.



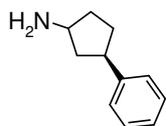
A. (S)-3-Fenil-ciclopropilamina oxima.

A una solución de (S)-3-fenil-ciclopropilamina (1,1 g, 6,87 mmol) en EtOH (5 ml) se agregaron hidroxilamina clorhidrato (0,811 g, 11,67 mmol) y una solución de NaOAc (0,957 g, 11,67 mmol) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2,5 h. El disolvente se evaporó, y el residuo se fraccionó entre agua y CH₂Cl₂. Se separaron las capas, la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a fin de obtener el compuesto del enunciado. MS (UPLC/MS): 176,1 [M+H]⁺, t_R (Condiciones HPLC b): 4,03 min.

B. (S)-3-Fenil-ciclopropilamina.

A una solución de (S)-3-fenil-ciclopropilamina oxima (1,2 g, 6,85 mmol) en AcOH (35 ml) se agregó polvo de zinc (1,344 g, 20,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, se filtró sobre Celite, se lavó con agua, y el filtrado se concentró. El residuo bruto se fraccionó entre CH₂Cl₂ y 1N aq HCl. Las capas se separaron, y la acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). La capa acuosa se ajustó hasta pH 9 con aq. sat. NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron a fin de obtener el compuesto del enunciado. MS (UPLC/MS): 162,2 [M+H]⁺, t_R (Condiciones HPLC b): 3,09 min.

(R)-3-Fenil-ciclopropilamina.

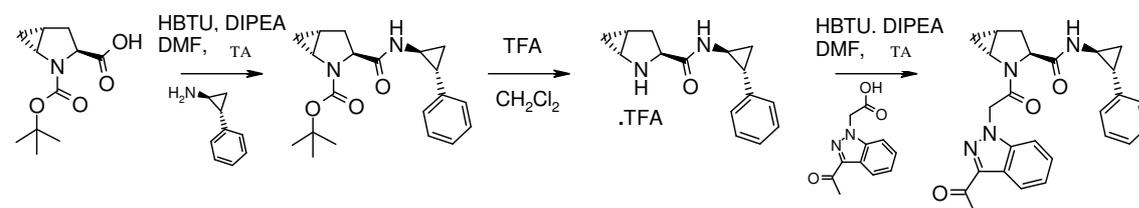


(R)-3-Fenil-ciclopropilamina se preparó a partir de (R)-3-fenil-ciclopropilamina oxima usando el procedimiento que se describe en el Esquema C9 para la preparación de (S)-3-fenil-ciclopropilamina. MS (LC/MS): 162,3 [M+H]⁺, t_R (Condiciones HPLC b): 3,07 min.

Parte D: Síntesis de Ejemplos 1 a 87.

Los datos de ¹H RMN para los compuestos seleccionados pueden hallarse al final de la Parte D.

Esquema D1: Protocolo general para la preparación de Ejemplo 1: ((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico.



A. Ácido (1R,3S,5R)-3-((1S,2R)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster.

5 A una solución de ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico, 2-Ter-butil éster (400 mg, 1,76 mmol), (1S,2R)-2-fenil-ciclopropilamina (preparada como se describe en la Parte C, 258 mg, 1,93 mmol) y HBTU (1,00 g, 2,64 mmol) en DMF (5,8 ml) se agregó DIPEA (0,92 ml, 5,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. DMF se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con 1N HCl y con 5% aq NaHCO₃. La capa orgánica se secó (separador de fases) y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 3:7). R_f, TLC (c-hexano/EtOAc 8:2) = 0,23; MS (LC/MS): 243 [M-Boc]⁺, 365 [M+Na]⁺; t_R (Condiciones HPLC e): 3,08 min.

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

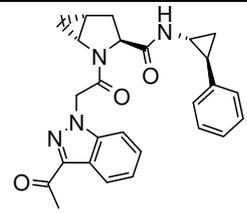
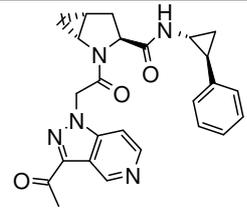
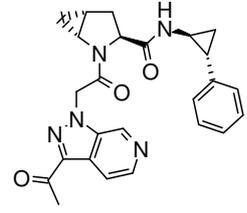
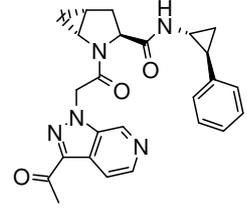
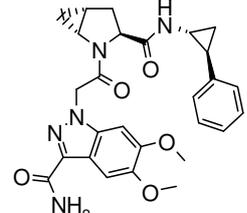
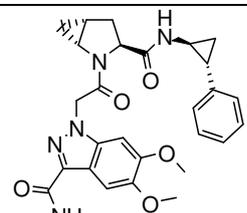
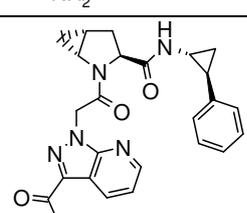
15 A una solución de ácido (1R,3S,5R)-3-((1S,2R)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster (602 mg, 1,75 mmol) en CH₂Cl₂ (24 ml) se agregó TFA (6 ml, 78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y luego se concentró a presión reducida a fin de obtener el producto deseado. MS (LC/MS): 243 [M+H]⁺; t_R (Condiciones HPLC e): 0,67 min.

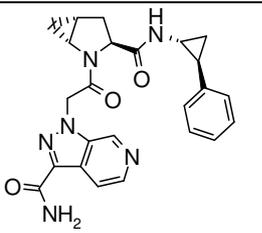
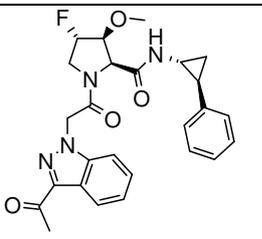
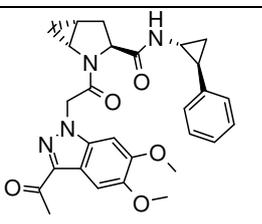
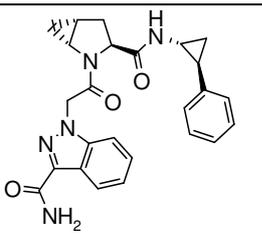
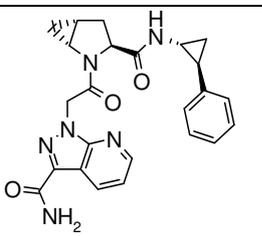
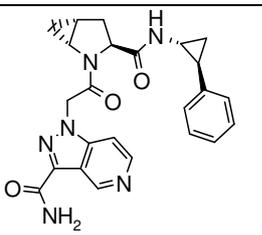
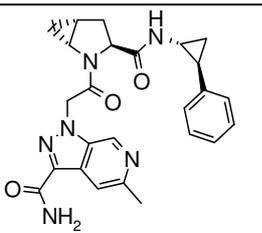
20 **C. ((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico.**

25 A una solución de ((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-amida trifluoroacetato del ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (63 mg, 0,15 mmol), ácido (3-acetil-indazol-1-il)-acético (preparado como se describe en la Parte A, 30 mg, 0,137 mmol) y HBTU (78 mg, 0,2 mmol) en DMF (0,5 ml) se agregó DIPEA (72 μL, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA y se purificó directamente por HPLC preparatoria (Waters SunFire C18OBD, 5 μm, 30 x 100, eluyente: 20% a 80% CH₃CN en H₂O en 20 min; CH₃CN y H₂O contienen 0,1% de TFA, caudal: 40 ml/min). Las fracciones puras se filtraron en un cartucho VariPure IPE para eliminar TFA y se liofilizaron a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 443 [M+H]⁺; t_R (Condiciones HPLC e): 3,09 min.

30 *Los ejemplos a continuación se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales que se describen en el Esquema D1 para la preparación del Ejemplo 1, a partir de bloques de construcción comercialmente disponibles, si no se establece lo contrario (ver notas al final de la Tabla 1):*

Tabla 1:

Ejemplo	Estructura	Denominación	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t _R (Condiciones HPLC)
2		((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico	(2[C1],4[A1]); 443,0 [M+H] ⁺ , 465,0 [M+Na] ⁺ , 487,1 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 3,08 min.
3		((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico	(2[C1],4[A2]); 444,1 [M+H] ⁺ , 466,0 [M+Na] ⁺ , 488,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 3,13 min.
4		ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico ((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-amida	(2[C1],4[A2]); 444,1 [M+H] ⁺ , 466,0 [M+Na] ⁺ , 488,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 2,31 min.
5		((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico	(2[C1],4[A2]); 444,1 [M+H] ⁺ , 466,0 [M+Na] ⁺ , 488,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 2,31 min.
6		ácido 5,6-Dimetoxi-1-[2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil]-1H-indazol-3-carboxílico amida	(2[C1],4[A8]); 504,1 [M+H] ⁺ , 526,0 [M+Na] ⁺ , 548,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (d): 3,02 min.
7		amida del ácido 5,6-Dimetoxi-1-[2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,2R)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil]-1H-indazol-3-carboxílico	(2[C1],4[A8]); 504,1 [M+H] ⁺ , 526,0 [M+Na] ⁺ , 548,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (d): 3,02 min.
8		((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico	(2[C1],4[A2]); 444,0 [M+H] ⁺ , 466,0 [M+Na] ⁺ , 488,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 2,89 min.

9		amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(2[C1],4[A6]), 445,0 [M+H] ⁺ , 467,0 [M+Na] ⁺ , 489,1 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (d): 2,67 min.
10		((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (2S,3S,4S)-1-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidina-2-carboxílico	(2[C1],3[B4],4[A1]); 479,0 [M+H] ⁺ , 501,0 [M+Na] ⁺ , 523,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 3,08 min.
11		((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-5,6-dimetoxi-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico	(2[C1],4[A4]); 503,0 [M+H] ⁺ , 525,1 [M+Na] ⁺ , 547,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 3,37 min.
12		amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-indazol-3-carboxílico	(1,2[C1],4[A5]); 444,1 [M+H] ⁺ , 466,0 [M+Na] ⁺ , 488,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 2,66 min.
13		amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxílico	(1,2[C1],4[A7]); 445,0 [M+H] ⁺ , 467,0 [M+Na] ⁺ , 489,1 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 2,41 min.
14		amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico	(1,2[C1],4[A7]); 445,0 [M+H] ⁺ , 467,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (e): 1,94 min.
15		amida del ácido 5-Metil-1-{2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-pirazolo[3,4-]piridina-3-carboxílico	(1,2[C1],4[A7]); 459,1 [M+H] ⁺ , 481,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (e): 1,74 min.

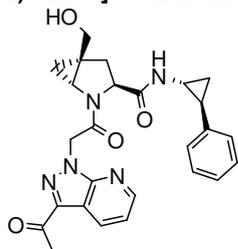
16		amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-4-Fluoro-2-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico	(2[C1],4[A7]); 451,0 [M+H] ⁺ , 473,0 [M+Na] ⁺ , 495,1 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 1,80 min.
17		amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-4-Fluoro-2-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxílico	(2[C1],4[A7]); 451,0 [M+H] ⁺ , 473,0 [M+Na] ⁺ , 495,1 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (d): 3,75 min.
18		amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-4-Fluoro-2-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico	(2[C1],4[A5]); 450,1 [M+H] ⁺ , 448,1 [M- H] ⁻ , 494,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (d): 4,01 min.
19		amida del ácido 5-Etil-1-{2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(1,2[C1],4[A6]); 473,1 [M+H] ⁺ , 495,1 [M+Na] ⁺ , 517,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (d): 2,76 min.
20		amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-6,7-dihidro-1H-5,8-dioxa-1,2-diaza-ciclopenta[b]naftaleno-3-carboxílico	(1,2[C1],4[A7]); 502,0 [M+H] ⁺ , 524,0 [M+Na] ⁺ , 546,1 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (d): 4,15 min.
21		amida del ácido 1-(2-[(1R,3S,5R)-3-[(1S,2R)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(2[C2],4[A6]); 479,0 [M+H] ⁺ , 501,0 [M+Na] ⁺ , 523,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 2,17 min.
22		((1R,2S)-1-metil-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(1,2[C4],4[A2]); 458,0 [M+H] ⁺ , 480,0 [M+Na] ⁺ , 502,1 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (d): 2,98 min.

23		((1S,2R)-1-metil-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico	(1,2[C4],4[A2]); 458,0 [M+H] ⁺ , 480,1 [M+Na] ⁺ , 502,1 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (d): 2,98 min.
24		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,2R)-1-Metil-2-fenil-ciclopropil carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico	(1,2[C4],4[A5]); 458,0 [M+H] ⁺ , 480,1 [M+Na] ⁺ , 502,1 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (d): 3,22 min.
25		amida del ácido 5,6-Difluoro-1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico	(1,2[C3],4[A9]); 498,1 [M+H] ⁺ , 520,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 4,37 min.
26		amida del ácido 5-Fluoro-1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico	(1,2[C3],4[A9]); 480,1 [M+H] ⁺ , 502,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 4,23 min.
27		amida del ácido 5-Cloro-1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico	(1,2[C3],4[A9]); 496,0 [M+H] ⁺ , 517,9 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 4,43 min.

(1) HCl (4 M en dioxano) se usó en lugar de TFA en CH₂Cl₂ en la etapa B; (2) El derivado de ciclopropilamina sustituido usado en la etapa A se preparó como se describe en la Parte C [Esquema]; (3) El derivado de prolina sustituido usado en la etapa A se preparó como se describe en la Parte B [Esquema]; (4) El derivado ácido sustituido usado en la Etapa C se preparó como se describe en la Parte A [Esquema].

5

Ejemplo 28: ((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5S)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico.



10

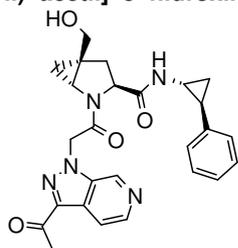
Una solución de (1R,3S,5S)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-5-ilmetil éster del ácido (3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acético (96 mg, 0,142 mmol) y aq. NaOH 1 N (0,71 ml, 0,71 mmol) en THF (0,7 ml) se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en sat. aq. NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases), se concentraron y se purificaron por HPLC preparatoria (X-Bridge C18 OBD 30 x 100 mm, 5 μm, caudal: 45 ml/min, eluyente: 20% a 99% CH₃CN en H₂O en 12 min, CH₃CN y H₂O contienen 7,3 mM NH₃), y las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron; MS (LC/MS): 474 [M+H]⁺; t_R (Condiciones HPLC e): 2,57 min.

15

(1R,3S,5S)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-5-ilmetil éster del ácido (3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acético.

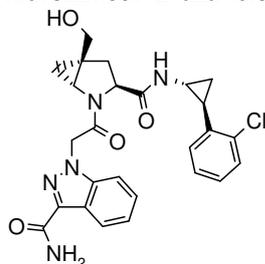
- 5 El compuesto del enunciado N,O bis-acilado se preparó de acuerdo con el Esquema D1 Etapas A, B y C, a partir de ácido (1R,3S,5S)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico, 2-Ter-butil éster (preparado como se describe en la Parte B) usando CH_2Cl_2 en lugar de DMF en la etapa A, HCl 4N en dioxano, en lugar de TFA en la etapa B, y 2 equivalentes de ácido (3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acético (descrito en la Parte A) en la etapa C. El producto bruto en la etapa C se vertió en sat. aq. NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron. El producto bruto se usó sin purificación adicional.
- 10 MS (LC/MS): 675 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 697 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Ejemplo 29: ((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5S)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico.



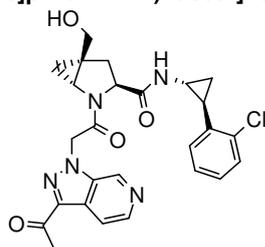
- 15 Una solución de (1R,3S,5S)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-5-ilmetil éster del ácido (3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético (preparado como se describe para el análogo N,O bis-acetilado del Ejemplo 28, 96 mg, 0,142 mmol) y aq. NaOH 1 N (0,71 ml, 0,71 mmol) en THF (0,7 ml) se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en sat. aq. NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron. El producto se purificó por medio de la HPLC preparatoria (X-Bridge C18 OBD 30 x 100 mm, 5 μm , caudal: 45 ml/min, eluyente: 20% a 99% CH_3CN en H_2O en 12 min, CH_3CN y H_2O contienen 7,3 mM NH_3), y las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron; MS (LC-MS): 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 496 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; t_R (Condiciones HPLC e): 1,98 min.
- 20

- 25 **Ejemplo 30: amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5S)-3-((1R,2S)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico.**



- 30 Una solución de (1R,3S,5S)-2-[2-(3-carbamoil-indazol-1-il)-acetil]-3-((1R,2S)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-5-ilmetil éster del ácido (3-carbamoil-indazol-1-il)-acético (preparado como se describe para el análogo N,O bis-acetilado del **Ejemplo 28**), 130 mg, 0,183 mmol) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (39 mg, 0,92 mmol) en THF/ H_2O (1:1;1 ml) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron. El producto bruto se purificó por medio de la HPLC preparatoria (X-Bridge C18 OBD 30 x 100 mm, 5 μm , caudal: 45 ml/min, eluyente: 20% a 99% CH_3CN en H_2O en 12 min, CH_3CN y H_2O contienen 7,3 mM NH_3), y las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 530 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; t_R (Condiciones HPLC e): 2,52 min.
- 35

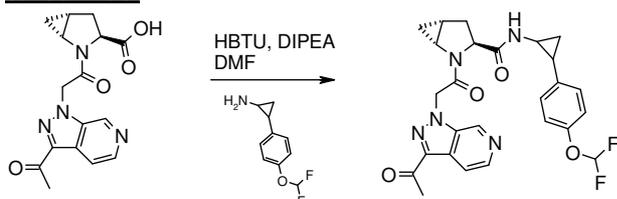
Ejemplo 31: ((1R,2S)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5S)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico.



40

Una solución de (1R,3S,5S)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-3-[(1R,2S)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoi]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-5-ilmetil éster del ácido (3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético (preparado como se describe para el análogo N,O bis-acetilado del **Ejemplo 28**), 130 mg, 0,175 mmol) y LiOH.H₂O (37 mg, 0,87 mmol) en THF (0,3 ml)/H₂O (0,3 ml) se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron. El producto se purificó por medio de la HPLC preparatoria (X-Bridge C18 OBD 30 x 100 mm, 5 µm, caudal: 45ml/min, eluyente: 20% a 99% CH₃CN en H₂O en 12 min, CH₃CN y H₂O que contiene 7,3 mM NH₃). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 508 [M+H]⁺, 530 [M+Na]⁺; t_R (Condiciones HPLC e): 2,33 min.

Esquema D2: Protocolo general para la preparación del Ejemplo 32: [2-(4-difluorometoxi-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico.

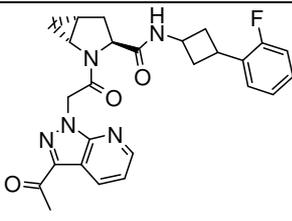
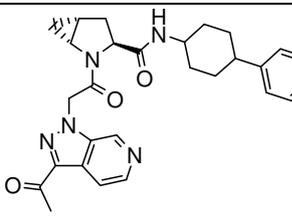


A una solución de ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (preparado como se describe en la Parte B, 20 mg, 0,061 mmol), 2-(4-difluorometoxi-fenil)-ciclopropilamina (11 mg, 0,067 mmol) y HBTU (28 mg, 0,073 mmol) en DMF (1 ml) se agregó DIPEA (0,032 ml, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. El material bruto se purificó por medio de la HPLC preparatoria (X-Bridge C18 OBD 30 x 100 mm, 5 µm, caudal: 45 ml/min, eluyente: 20% a 99% CH₃CN en H₂O en 12 min, CH₃CN y H₂O que contiene 7,3 mM NH₃). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron a fin de obtener el compuesto del enunciado como una mezcla de 4 diastereoisómeros. MS (LC/MS): 510,1 [M+H]⁺, 532,0 [M+Na]⁺; t_R (Condiciones HPLC d): 3,05 min.

Los ejemplos a continuación se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales que se describen en el Esquema D2 para la preparación del **Ejemplo 32** a partir de bloques de construcción comercialmente disponibles, si no se establece lo contrario (ver notas al final de la Tabla 2):

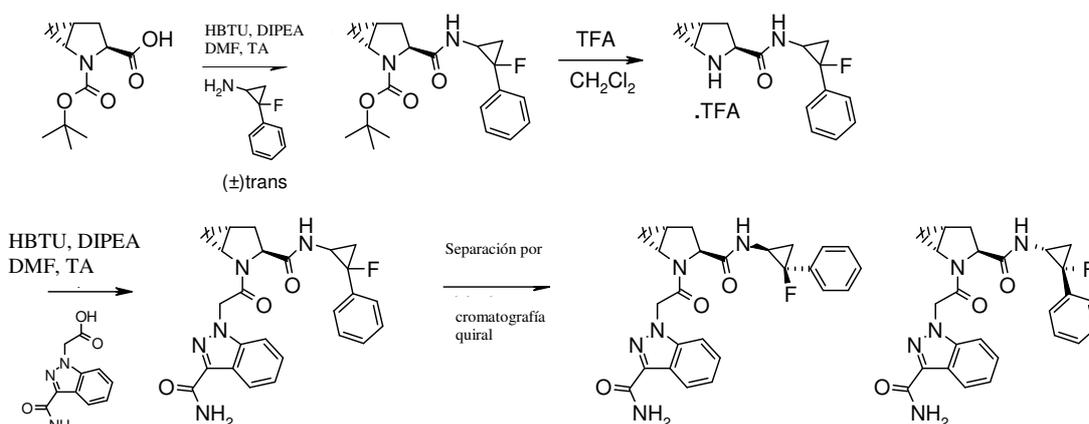
Tabla 2:

Ejemplo	Estructura	Denominación	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t _R (Condiciones HPLC)
33		[2-(3-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico (mezcla de 4 diastereómeros)	(1[B3]); 512,0 [M+H] ⁺ , 534,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (d): 3,17 min.
34		[2-(3,4-dimetil-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico (mezcla de 4 diastereómeros)	(1[B3]); 472,0 [M+H] ⁺ , 494,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (d): 3,13 min.
35		(3-fenil-ciclobutil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico (mezcla de 4 diastereómeros)	(1[B2]); 458,4 [M+H] ⁺ , 502,4 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (c): 2,00 min.

36		[3-(2-fluoro-phenyl)-ciclobutil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico (mezcla de 4 diastereómeros)	(1[B2]); 476,4 [M+H] ⁺ , 520,5 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (c): 2,05 min.
37		(4-fenil-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico (mezcla de diastereómeros)	(1[B3]); 486,1 [M+H] ⁺ , 553,3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (UPLC): 1,02-1,04 min.

(1) El derivado de prolina sustituido se preparó como se describe en la Parte B [Esquema].

Esquema D3: Protocolo general para la preparación del Ejemplo 38: amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,2S)-2-Fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico y Ejemplo 39: amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2R)-2-Fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico.



A. Ácido (1R,3S,5R)-3-((1S,2S)-2-Fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-2-carboxílico, ter-butil éster, y ácido (1R,3S,5R)-3-((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster.

A una solución de ácido ((1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico, 2-Ter-butil éster (666 mg, 2,93 mmol), (±)-trans-2-fluoro-2-fenilciclopropilamina (500 mg, 2,66 mmol) y HBTU (1,51 g, 4 mmol) en DMF (8,8 ml) se agregó DIPEA (1,4 ml, 8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. DMF se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con aq. 1N HCl, luego, con aq. 5% NaHCO₃. La capa orgánica se secó (separador de fases) y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 5:5). R_f, TLC (c-hexano/EtOAc 5:5) = 0,48; MS (LC/MS): 261 [M-Boc]⁺, 383 [M+Na]⁺; t_R (Condiciones HPLC e): 3,18 min.

B. ((1S,2S)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)-amida trifluoroacetato del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico y ((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)-amida trifluoroacetato del ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico.

A una solución de ácido ((1R,3S,5R)-3-((1S,2S)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster, y ácido (1R,3S,5R)-3-((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster (950 mg, 2,64 mmol) en CH₂Cl₂ (8,8 ml) se agregó TFA (2,03 ml, 26,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y luego se concentró a presión reducida a fin de obtener el producto deseado. MS (LC/MS): 261 [M+H]⁺; t_R (Condiciones HPLC e): 2,57-2,62 min.

C. Amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,2S)-2-Fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0] hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico y amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2R)-2-Fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0] hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico.

A una solución de ((1S,2S)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)-amida trifluoroacetato del ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico y ((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)-amida trifluoroacetato del ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (95 mg, 0,23 mmol), ácido (3-carbamoil-indazol-1-il)-acético (preparado como se describe en la Parte A, 50 mg, 0,23 mmol) y HBTU (130 mg, 0,34 mmol) en DMF (0,76 ml), se

agregó DIPEA (120 μ L, 0,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. El producto bruto se purificó por medio de la HPLC preparatoria (X-Bridge C18 OBD 30 x 100 mm, 5 μ m, caudal: 45ml/min, eluyente: 20% a 99% CH₃CN en H₂O en 12 min, CH₃CN y H₂O contienen 7,3 mM NH₃). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron; MS (LC/MS): 462 [M+H]⁺, 484 [M+Na]⁺; t_R (Condiciones HPLC e): 2,72 min.

5 **D. Ejemplo 38: amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,2S)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico y Ejemplo 39: amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-3-carboxílico.**

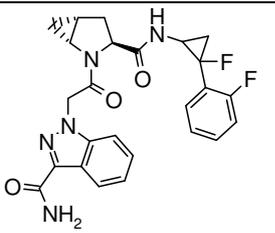
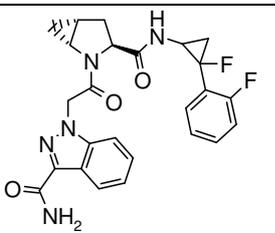
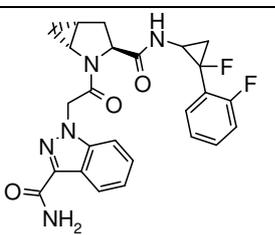
10 Los compuestos del enunciado se separaron en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 x 20 mm; eluyente: EtOH:MeOH 50:50, caudal 11 ml/min) a fin de obtener amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,2S)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico **38**: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μ M, 250 x 4,6 mm, EtOH:MeOH 50:50, caudal 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 5,06 min, y amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico **39**: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μ M, 250 x 4,6 mm, EtOH:MeOH 50:50, caudal 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 8,06 min.

20 *Los ejemplos a continuación se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales que se describen en el Esquema D3 para la preparación de los Ejemplos 38 y 39, a partir de bloques de construcción comercialmente disponibles, si no se establece lo contrario (ver notas al final de la Tabla 3):*

Tabla 3:

Ejemplo	Estructura	Denominación	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t _R (Condiciones HPLC)
40		amida del ácido 1-(2-{(2S,4R)-4-Fluoro-2-[(1R,2S)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(1, 3[A6], 4[Método 1]); 469,0 [M+H] ⁺ , 491,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (e): 1,79 min.
41		amida del ácido 1-(2-{(2S,4R)-4-Fluoro-2-[(1S,2R)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(1, 3[A6], 4[Método 1]); 469,0 [M+H] ⁺ , 491,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (e): 1,61 min.
42		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,2S)-2-Fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(3[A6], 4[Método 2]); 463,0 [M+H] ⁺ , 485,0 [M+Na] ⁺ , 507,1 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 2,07 min.
43		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2R)-2-Fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(3[A6], 4[Método 2]); 463,0 [M+H] ⁺ , 485,0 [M+Na] ⁺ , 507,1 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 1,65 min.

44		((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)- amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3- Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]- 2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico	(3[A2], 4[Método 3]); 462,0 [M+H] ⁺ , 484,0 [M+Na] ⁺ , 460,1 [M-H] ⁻ ; t _R (e): 2,92 min.
45		((1S,2S)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)- amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3- Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]- 2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico	(3[A2], 4[Método 3]); 462,0 [M+H] ⁺ , 484,0 [M+Na] ⁺ , 460,1 [M-H] ⁻ ; t _R (e): 2,93 min.
46		((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)- amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3- Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]- 2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico	(3[A2], 4[Método 4]); 462,0 [M+H] ⁺ , 484,0 [M+Na] ⁺ , 460,1 [M-H] ⁻ ; t _R (e): 2,34 min.
47		((1S,2S)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)- amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3- Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]- 2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico	(3[A2], 4[Método 4]); 462,0 [M+H] ⁺ , 484,0 [M+Na] ⁺ , 460,1 [M-H] ⁻ ; t _R (e): 2,41 min.
48		amida del ácido 1-[2-((1R,3S,5R)-3- ((1R,2R)-2-Fluoro-2-fenil- ciclopropilcarbamoil)-2-aza- biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil]-5- metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3- carboxílico	(3[A7], 4[Método 5]); 477,1 [M+H] ⁺ , 499,0 [M+Na] ⁺ , 521,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (d): 2,72 min.
49		amida del ácido 1-[2-((1R,3S,5R)-3- ((1S,2S)-2-Fluoro-2-fenil- ciclopropilcarbamoil)-2-aza- biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil]-5- metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3- carboxílico	(3[A7], 4[Método 5]); 477,1 [M+H] ⁺ , 499,0 [M+Na] ⁺ , 521,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (d): 2,73 min.
50		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[2- Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)- ciclopropilcarbamoil]-2-aza- biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H- indazol-3-carboxílico - Dia 1	(2[C8], 3[A5], 4[Método 6]); 480,5 [M+H] ⁺ , 524,5 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (UPLC): 0,87 min.

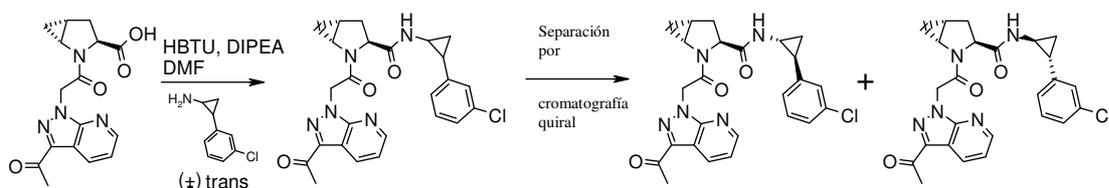
51		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[2-Fluoro-2-(2-fluoro-phenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 2	(2[C8], 3[A5], 4[Método 6]); 524,3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (UPLC): 0,86 min.
52		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[2-Fluoro-2-(2-fluoro-phenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 3	(2[C8], 3[A5], 4[Método 6]); 480,3 [M+H] ⁺ , 524,3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (UPLC): 0,89 min.
53		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[2-Fluoro-2-(2-fluoro-phenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 4	(2[C8], 3[A5], 4[Método 6]); 497,3 [M+NH ₃] ⁺ ; t _R (UPLC): 0,90 min.

(1) Se usó NMP en lugar de DMF en la etapa A; (2) El derivado de ciclopropilamina sustituido usado en la etapa A se preparó como se describe en la Parte C [Esquema]; (3) El derivado ácido sustituido usado en la Etapa C se preparó como se describe en la Parte A [Esquema], (4) Para las condiciones de separación, ver Sección de Separación [Método].

5

Esquema D4: Protocolo general para la preparación de Ejemplo 54: [(1R,2S)-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico, y Ejemplo 55: [(1S,2R)-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico.

10



15

A. [(1R,2S)-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido ((1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico y [(1S,2R)-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico.

20

A una solución de ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (preparado como se describe en la Parte B, 65 mg, 0,20 mmol), (±)-trans-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropilamina trifluoroacetato (preparado como se describe en la Parte C, 79 mg, 0,23 mmol) y HBTU (113 mg, 0,29 mmol) en DMF (0,66 ml) se agregó DIPEA (0,104 ml, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se vertió en aq NaHCO₃ (5%) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron. El producto se purificó por medio de la HPLC preparatoria (X-Bridge C18 OBD 30 x 100 mm, 5 μm, caudal: 45 ml/min, eluyente: 20% a 99% CH₃CN en H₂O en 12 min, CH₃CN y H₂O contienen 7,3 mM NH₃); las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 478 [M+H]⁺, 502 [M+Na]⁺; t_R (Condiciones HPLC e): 3,17 min.

25

30

B. [(1R,2S)-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico, Ejemplo 54, y [(1S,2R)-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico, Ejemplo 55.

La mezcla de [(1R,2S)-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico y [(1S,2R)-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico se

separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 x 20 mm; eluyente: EtOH:MeOH 50:50, caudal 20 ml/min) a fin de obtener [(1R,2S)-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μ M, 250 x 4,6 mm, EtOH:MeOH 50:50, caudal 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 8.60 min, y [(1S,2R)-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μ M, 250 x 4,6 mm, EtOH:MeOH 50:50, caudal 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 13,96 min.

5

10

Los ejemplos a continuación se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales que se describen en el Esquema D4 para la preparación de los **Ejemplos 54 y 55** a partir de bloques de construcción comercialmente disponibles, si no se establece lo contrario (ver notas al final de la Tabla 4):

Tabla 4:

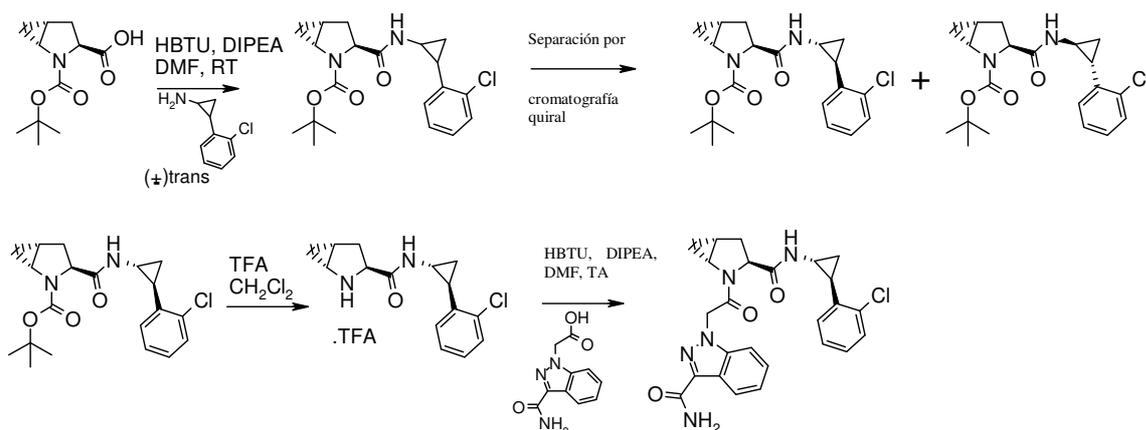
Ejemplo	Estructura	Denominación	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t_R (Condiciones HPLC)
56		[(1R,2S)-2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(1[C7], 2[Método 7]); 496,0 [M+H] ⁺ , 518,0 [M+Na] ⁺ , 540,1 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (e): 3,07 min.
57		[(1S,2R)-2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico	(1[C7], 2[Método 7]); 496,0 [M+H] ⁺ , 518,0 [M+Na] ⁺ , 540,1 [M+HCOO] ⁻ ; t_R (e): 3,15 min.

15

(1) El derivado de ciclopropilamina sustituido usado en la etapa A se preparó como se describe en la Parte C [Esquema], (2) Para las condiciones de separación, ver Sección de Separación [Método].

20

Esquema D5: Protocolo general para la preparación de Ejemplo 58: amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico.



25

A. Ácido ((1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster, y ácido (1R,3S,5R)-3-((1S,2R)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster.

30

Una solución de ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico, 2-Ter-butil éster (585 mg, 2,57 mmol), (±)-trans-2-(2-clorofenil)ciclopropanamina, clorhidrato (Enamine EN300-61510) (500 mg, 2,45 mmol), HBTU (1,40 g, 3,68 mmol) y DIPEA (1,29 ml, 7,4 mmol) en DMF (8,2 ml) se agitó durante 16 h a TA. DMF se evaporó, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con aq. 1N HCl y con aq. NaHCO₃ (5%). La capa orgánica se secó (separador de fases) y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel

de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 3:7). TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 5:5) = 0,35; MS (LC/MS): 377 [M+H]⁺, 399 [MH+Na]⁺; t_R (Condiciones HPLC e): 3,35 min.

5 B. Ácido (1R,3S,5R)-3-[(1R,2S)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster y ácido (1R,3S,5R)-3-[(1S,2R)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster.

10 La mezcla de ácido (1R,3S,5R)-3-[(1R,2S)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster, y ácido (1R,3S,5R)-3-[(1S,2R)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster, se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 x 20 mm; eluyente: heptano:EtOH:MeOH 90:5:5, caudal 18 ml/min) a fin de obtener ácido (1R,3S,5R)-3-[(1R,2S)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-2-carboxílico, ter-butil éster: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH:MeOH 85:10:5, caudal 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 6,3 min, y ácido (1R,3S,5R)-3-[(1S,2R)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-2-carboxílico, ter-butil éster: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH:MeOH 85:10:5, caudal 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 9,29 min.

15 C. [(1R,2S)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida trifluoroacetato del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico.

20 A una solución de ácido (1R,3S,5R)-3-[(1R,2S)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster (400 mg, 1,06 mmol) en CH₂Cl₂ (3,5 ml) se agregó TFA (0,82 ml, 10,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y posteriormente se concentró a presión reducida a fin de obtener el material deseado. MS (LC/MS): 277 [M+H]⁺; t_R (Condiciones HPLC d): 2,67 min.

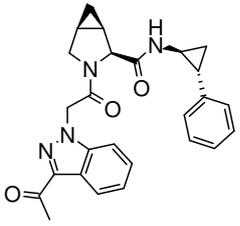
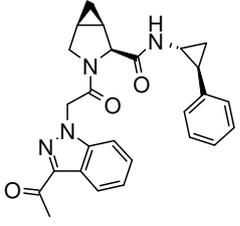
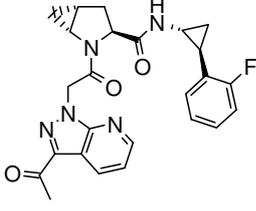
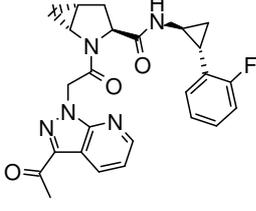
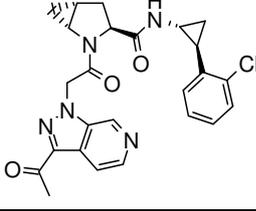
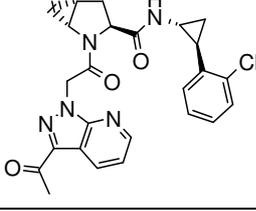
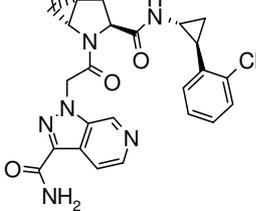
25 D. Amida del ácido 1-(2-[(1R,3S,5R)-3-[(1R,2S)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico 58.

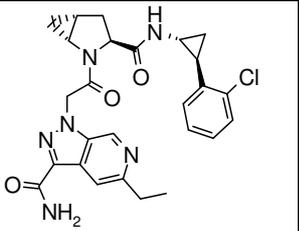
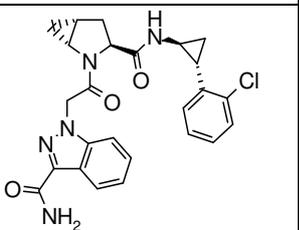
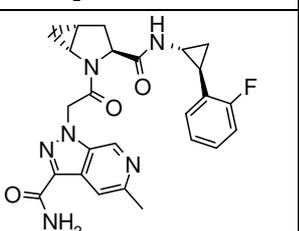
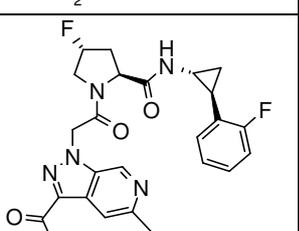
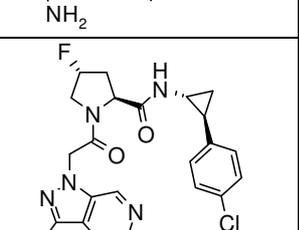
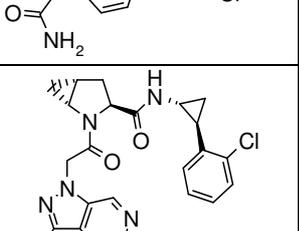
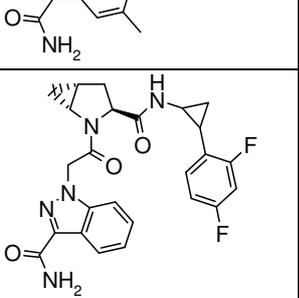
30 A una solución de [(1R,2S)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida trifluoroacetato del ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (35 mg, 0,081 mmol), ácido (3-carbamoil-indazol-1-il)-acético (preparado como se describe en la Parte A, 18 mg, 0,082 mmol) y HBTU (46 mg, 0,12 mmol) en DMF (0,3 ml) se agregó DIPEA (43 μL, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA y se purificó directamente por HPLC preparatoria (XBridge C18OBD, 5 μm, 30 x 100, eluyente: 20% a 99% CH₃CN en H₂O en 12 min, CH₃CN y H₂O contienen 7,3 mM de NH₃, caudal: 45 ml/min). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron. MS (LC/MS): 478 [M+H]⁺; t_R (Condiciones HPLC e): 2,81 min.

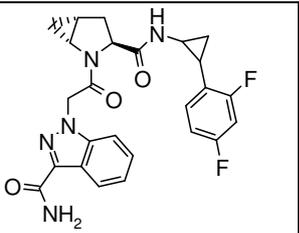
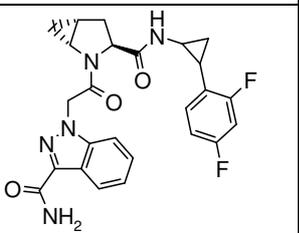
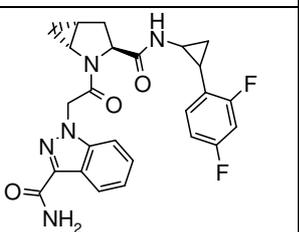
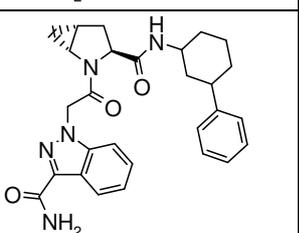
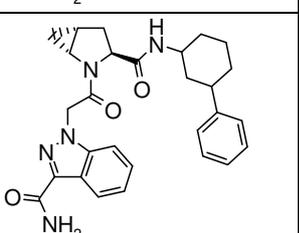
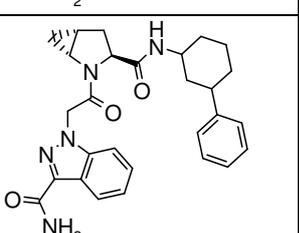
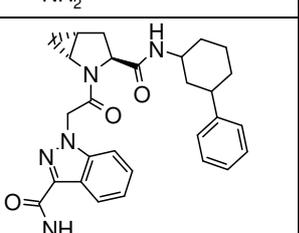
35 *Los ejemplos a continuación se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales que se describen en el Esquema D5 para la preparación de Ejemplo 58 a partir de bloques de construcción comercialmente disponibles, si no se establece lo contrario (ver notas al final de la Tabla 5):*

Tabla 5:

Ejemplo	Estructura	Denominación	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t _R (Condiciones HPLC)
59		((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxílico	(2[A1], 3[Método 8]); 449,0 [M+H] ⁺ , 471,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (e): 3,03 min.
60		((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxílico	(2[A1], 3[Método 8]); 449,0 [M+H] ⁺ , 471,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (e): 3,02 min.

61		((1R,2R)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2S,5S)-3-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico	(2[A1], 3[Método 9]); 443,0 [M+H] ⁺ , 465,0 [M+Na] ⁺ , 487,1 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 3,04 min.
62		((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2S,5S)-3-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico	(2[A1], 3[Método 9]); 443,0 [M+H] ⁺ , 465,0 [M+Na] ⁺ , 487,1 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 3,07 min.
63		[(1R,2S)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico	(2[A2], 3[Método 10]); 462,0 [M+H] ⁺ , 506,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 3,01 min.
64		[(1S,2R)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico	(2[A2], 3[Método 10]); 462,0 [M+H] ⁺ , 484,0 [M+Na] ⁺ , 506,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 2,99 min.
65		[(1R,2S)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico	(2[A2]); 478,0 [M+H] ⁺ , 500,0 [M+Na] ⁺ , 522,1 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 2,49 min.
66		[(1R,2S)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico	(2[A2]); 478,0 [M+H] ⁺ , 500,0 [M+Na] ⁺ , 522,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 3,05 min.
67		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(2[A6]); 479,0 [M+H] ⁺ , 501,0 [M+Na] ⁺ , 523,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 2,22 min.

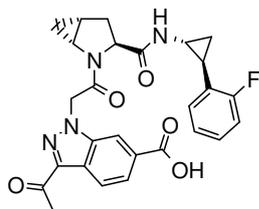
68		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(1R,2S)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(2[A6]); 507,1 [M+H] ⁺ , 529,0 [M+Na] ⁺ , 551,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 2,27 min.
69		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(1S,2R)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico	(2[A5]); 478,0 [M+H] ⁺ , 500,0 [M+Na] ⁺ , 522,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 2,81 min.
70		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(1R,2S)-2-(2-Fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(2[A7], 3[Método 10]); 477,1 [M+H] ⁺ , 499,0 [M+Na] ⁺ , 521,0 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 2,08 min.
71		amida del ácido 1-(2-((2S,4R)-4-Fluoro-2-[(1R,2S)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(2[A7], 3[Método 11]); 483,1 [M+H] ⁺ , 505,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (e): 1,73 min.
72		amida del ácido 1-(2-((2S,4R)-2-[(1R,2S)-2-(4-Cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-4-fluoro-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(2[A6] 3[Método 12]); 485,0 [M+H] ⁺ , 507,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (e): 2,19 min.
73		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(1R,2S)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(2[A7]) 493,0 [M+H] ⁺ , 515,0 [M+Na] ⁺ , 537,1 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (d): 2,80 min.
74		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico - Día 1	(1[C5], 2[A5], 3[Método 13]); 497,3 [M+NH ₄] ⁺ , 524,3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (c): 1,69 min.

75		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 2	(1[C5], 2[A5], 3[Método 13]); 497,3 [M+NH ₄] ⁺ , 524,3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (c): 1,69 min
76		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 3	(1[C5], 2[A5], 3[Método 13]); 497,3 [M+NH ₄] ⁺ , 524,3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (c): 1,77 min
77		amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 4	(1[C5], 2[A5], 3[Método 13]); 497,3 [M+NH ₄] ⁺ , 524,3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (c): 1,76 min
78		amida del ácido 1-(2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-(3-fenil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil)-1H-indazol-3-carboxílico- Dia 1	(2[A5], 3[Método 14]); 486,1 [M+H] ⁺ , 508,0 [M+Na] ⁺ , 530,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (b): 4,64 min.
79		amida del ácido 1-(2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-(3-fenil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil)-1H-indazol-3-carboxílico- Dia 2	(2[A5], 3[Método 14]); 486,1 [M+H] ⁺ , 508,0 [M+Na] ⁺ , 530,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (b): 4,63 min.
80		amida del ácido 1-(2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-(3-fenil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil)-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 3	(2[A5], 3[Método 14]); 486,1 [M+H] ⁺ , 508,1 [M+Na] ⁺ , 530,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (b): 4,60 min.
81		amida del ácido 1-(2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-(3-fenil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil)-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 4	(2[A5], 3[Método 14]); 486,1 [M+H] ⁺ , 508,1 [M+Na] ⁺ , 530,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (b): 4,63 min.

82		amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-(3-fenil-ciclohexilcarbamoi)]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il}-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico - Dia 2	(2[A6], 3[Método 14]); 487,1 [M+H] ⁺ , 509,0 [M+Na] ⁺ , 531,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (b): 3,89 min.
83		amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((S)-3-fenil-ciclopentilcarbamoi)]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il}-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico - Dia 1	(1[C9], 2[A6], 3[Método 15]); 473,0 [M+H] ⁺ , 495,1 [M+Na] ⁺ , 517,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (b): 3,74 min.
84		amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((S)-3-fenil-ciclopentilcarbamoi)]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il}-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico - Dia 2	(1[C9], 2[A6], 3[Método 15]); 473,0 [M+H] ⁺ , 495,0 [M+Na] ⁺ , 517,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (b): 3,73 min.
85		amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-3-fenil-ciclopentilcarbamoi)]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il}-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico - Dia 1	(1[C9], 2[A6], 3[Método 16]); 473,0 [M+H] ⁺ , 495,1 [M+Na] ⁺ , 517,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (b): 3,72 min.
86		amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-3-fenil-ciclopentilcarbamoi)]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il}-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico - Dia 2	(1[C9], 2[A6], 3[Método 16]); 473,0 [M+H] ⁺ , 495,1 [M+Na] ⁺ , 517,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (b): 3,75 min.

(1) El derivado de cicloalquilamina sustituido usado en la etapa A se preparó como se describe en la Parte C [Esquema]; (2) El derivado ácido sustituido usado en la etapa C se preparó como se describe en la Parte A [Esquema]; (3) Para las condiciones de separación, ver Sección de Separación [Método].

5 Ejemplo 87: Ácido 3-Acetil-1-(2-[(1R,3S,5R)-3-[(1R,2S)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoi]]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-6-carboxílico.



10 Una solución de ácido 3-acetil-1-(2-[(1R,3S,5R)-3-[(1R,2S)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoi]]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-6-carboxílico, metil éster (40 mg, 0,077 mmol) y LiOH·H₂O (7 mg, 0,16 mmol) en THF H₂O (1:1) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, y el producto se purificó por HPLC preparatoria (Waters SunFire C18 OBD, 5 μm, 30 x 100, caudal: 40 ml/min, eluyente: 20% a 100% CH₃CN en H₂O en 17 min, CH₃CN y H₂O contienen 0,1% de TFA), y las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 505 [M+H]⁺, 527 [M+Na]⁺; t_R (Condiciones HPLC e): 2,87 min.

15

Ácido 3-Acetil-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-6-carboxílico, metil éster.

El compuesto del enunciado se preparó de acuerdo con el Esquema D5 usando 4N HCl en dioxano en lugar de TFA en la Etapa C, y ácido 3-acetil-1-carboximetil-1H-indazol-6-carboxílico, metil éster (descrito en la Parte A), en la etapa D. MS (LC/MS): 519 [M+H]⁺, 541 [M+Na]⁺; t_R (Condiciones HPLC e): 3,23 min.

Sección de separación:

Método 1:

La mezcla de **Ejemplo 40 y Ejemplo 41** se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AD, 20 µm, 250 x 4,6 mm; eluyente: heptano:EtOH:MeOH 50:25:25, caudal 50 ml/min) a fin de obtener amida del ácido 1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-((1R,2S)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico: t_R (Chiralpak AD, 20 µM, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH:MeOH 50:25:25, caudal 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 13,26 min y amida del ácido 1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-((1S,2R)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico: t_R (Chiralpak AD, 20 µM, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH:MeOH 50:25:25, caudal 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 25,60 min.

Método 2:

La mezcla de **Ejemplo 42 y Ejemplo 43** se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: EtOH 100, caudal 8 ml/min) a fin de obtener amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1S,2S)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico: t_R (Chiralpak AD-H, 5 µM, 250 x 4,6 mm, EtOH 100, caudal 0,75 ml/min, detección: UV a 220 nm): 19,93 min, y amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico: t_R (Chiralpak AD-H, 5 µM, 250 x 4,6 mm, EtOH 100, caudal 0,75 ml/min, detección: UV a 220 nm): 41,00 min.

Método 3:

La mezcla de **Ejemplo 44 y Ejemplo 45** se separó en sus diastereoisómeros por SFC quiral preparatoria (columna: Chiralpak IC, 250 x 30 mm; eluyente: scCO₂:i-PrOH:IPA 70:30:0,3, caudal 80 ml/min, presión 15.000 kPa (150 bar)) a fin de obtener ((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico: t_R (SFC, Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, scCO₂:i-PrOH:IPA 70:30:0,3, caudal 3 ml/min, detección: UV a 304 nm, presión 15.000 kPa (150 bar)): 8,75 min, y ((1S,2S)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico: t_R (SFC, Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, scCO₂:i-PrOH:IPA 70:30:0,3, caudal 3 ml/min, detección: UV a 304 nm, presión 15.000 kPa (150 bar)): 7,47 min.

Método 4:

La mezcla de **Ejemplo 46 y Ejemplo 47** se separó en sus diastereoisómeros por SFC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AS-H, 250 x 30 mm; eluyente: scCO₂:MeOH 85:15, caudal 80 ml/min, presión 15.000 kPa (150 bar)) a fin de obtener ((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico: t_R (SFC, Chiralpak AS-H, 250 x 4,6 mm, scCO₂:MeOH 75:25, caudal 3 ml/min, detección: UV a 308 nm, presión 15.000 kPa (150 bar)): 2,72 min, y ((1S,2S)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico: t_R (SFC, Chiralpak AS-H, 250 x 4,6 mm, scCO₂:MeOH 75:25, caudal 3 ml/min, detección: UV a 308 nm, presión 15.000 kPa (150 bar)): 2,39 min.

Método 5:

La mezcla de **Ejemplo 48 y Ejemplo 49** se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralcel OD-prep; eluyente: heptano:EtOH:MeOH:TFA 70:20:10:0.1) a fin de obtener amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico: t_R (Chiralcel OD-prep, heptano:EtOH:MeOH:TFA 60:20:20:0.1, detección: UV a 230 nm): 5,49 min y amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1S,2S)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico: t_R (Chiralcel OD-prep, heptano:EtOH:MeOH:TFA 60:20:20:0.1, detección: UV a 230 nm): 3,49 min.

Método 6:

La mezcla de amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[2-fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AD-H, 5 µm, 200 x 20 mm; eluyente: heptano:EtOH:MeOH 80:10:10, caudal 8 ml/min) a fin de obtener amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[2-fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 1: t_R (Chiralpak AD-H, 5 µM, 250 x 4,6 mm, Heptano:EtOH:MeOH 80:11:9, caudal 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 7,14 min, amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[2-fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 2: t_R (Chiralpak AD-H, 5 µM, 250 x 4,6 mm, Heptano:EtOH:MeOH 80:11:9, caudal 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 10,28 min, amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[2-fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 3: t_R (Chiralpak AD-

H, 5 μ M, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH:MeOH 80:11:9, caudal 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 22,73 min, y amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[2-fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico – Día 4: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μ M, 250 x 4,6 mm, Heptano:EtOH:MeOH 80:11:9, caudal 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 29,29 min.

5

Método 7:

La mezcla de **Ejemplo 56 y Ejemplo 57** se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AD-H, 5 μ M, 250 x 20 mm; eluyente: heptano:i-PrOH 60:40, caudal 11 ml/min) a fin de obtener [(1R,2S)-2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μ M, 250 x 4,6 mm, heptano: i-PrOH 50:50, caudal 1,1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 8,3 min, y [(1S,2R)-2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μ M, 250 x 4,6 mm, heptano:i-PrOH 50:50, caudal 1,1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 15,11 min.

10

15 Método 8:

La mezcla de ácido (2S,4R)-4-fluoro-2-((\pm)-trans-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico, ter-butyl éster se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AD, 20 μ M, 320 x 76,5 mm; eluyente: heptano:EtOH:MeOH 91:6:3, caudal 70 ml/min) a fin de obtener ácido (2S,4R)-4-fluoro-2-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico, ter-butyl éster: t_R (Chiralpak AD, 20 μ M, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH:MeOH 91:6:3, caudal 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 10,14 min, y ácido (2S,4R)-4-fluoro-2-((1S,2R)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidina-1-carboxílico, ter-butyl éster: t_R (Chiralpak AD, 20 μ M, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH:MeOH 91:6:3, caudal 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 14,64 min.

20

25 Método 9:

La mezcla de ácido (1R,2S,5S)-2-((\pm)-trans-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico, ter-butyl éster, se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AD, 20 μ M, 320 x 76,5 mm; eluyente: heptano:EtOH:MeOH 80:10:10, caudal 70 ml/min) a fin de obtener ácido (1R,2S,5S)-2-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico, ter-butyl éster: t_R (Chiralpak AD, 20 μ M, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH:MeOH 70:18:12, caudal 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 3,45 min, y ácido (1R,2S,5S)-2-((1S,2R)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico, ter-butyl éster: t_R (Chiralpak AD, 20 μ M, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH:MeOH 70:18:12, caudal 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 5,00 min.

30

35 Método 10:

La mezcla de ácido (1R,3S,5R)-3-[(\pm)-trans-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butyl éster, se separó en sus diastereoisómeros por SFC quiral preparatoria (columna: Chiralpak IC, 5 μ M, 250 x 30 mm; eluyente: scCO₂:i-PrOH 80:20, caudal 120 ml/min, presión 15.000 kPa (150 bar)) a fin de obtener ácido (1R,3S,5R)-3-[(1R,2S)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butyl éster: t_R (Chiralpak IB, 5 μ M, 250 x 4,6 mm, heptano:i-PrOH 90:10, caudal 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 7,5 min, y ácido (1R,3S,5R)-3-[(1S,2R)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butyl éster: t_R (Chiralpak IB, 5 μ M, 250 x 4,6 mm, heptano:i-PrOH 90:10, caudal 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 8,89 min.

40

45 Método 11:

La mezcla de ácido (2S,4R)-4-fluoro-2-[(\pm)-trans-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxílico, ter-butyl éster, se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralcel OD-H, 5 μ M, 250 x 30 mm; eluyente: heptano:i-PrOH 90:10, caudal 42 ml/min) a fin de obtener ácido (2S,4R)-4-fluoro-2-[(1R,2S)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxílico, ter-butyl éster: t_R (Chiralcel OD-H, 5 μ M, 250 x 4,6 mm, heptano:i-PrOH 90:10, caudal 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 6,38 min, y ácido (2S,4R)-4-fluoro-2-[(1S,2R)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxílico, ter-butyl éster: t_R (Chiralcel OD-H, 5 μ M, 250 x 4,6 mm, heptano:i-PrOH 90:10, caudal 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 8,39 min.

50

55 Método 12:

La mezcla de ácido (2S,4R)-2-[2-(4-cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxílico, ter-butyl éster, se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AD, 20 μ M, 500 x 50 mm; eluyente: heptano:EtOH:MeOH 70:20:10, caudal 60 ml/min) a fin de obtener ácido (2S,4R)-2-[2-(4-cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxílico, ter-butyl éster – Día 1: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μ M, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH:MeOH 70:20:10, caudal 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 5,31 min, ácido (2S,4R)-2-[2-(4-cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxílico, ter-butyl éster – Día 2: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μ M, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH:MeOH 70:20:10, caudal 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 5,74 min, ácido (2S,4R)-2-[(1R,2S)-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxílico, ter-butyl éster: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μ M, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH:MeOH 70:20:10, caudal 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 9,30 min, y ácido (2S,4R)-2-[(1S,2R)-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxílico, ter-butyl éster: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μ M, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH:MeOH 70:20:10, caudal 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 12,10 min.

60

65

Método 13:

La mezcla de ácido (1R,3S,5R)-3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butyl éster, se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 x 20 mm; eluyente: heptano:i-PrOH:EtOH:MeOH 77.5:12.5:5:5, caudal 40 ml/min) a fin de obtener ácido (1R,3S,5R)-3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butyl éster – Día 1: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, heptano:i-PrOH:EtOH:MeOH 68.5:17.5:7:7, caudal 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 4,92 min, ácido (1R,3S,5R)-3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butyl éster – Día 2: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, heptano:i-PrOH:EtOH:MeOH 68.5:17.5:7:7, caudal 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 6,67 min, ácido (1R,3S,5R)-3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butyl éster – Día 3: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, heptano:i-PrOH:EtOH:MeOH 68.5:17.5:7:7, caudal 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 8,01 min, y ácido (1R,3S,5R)-3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butyl éster – Día 4: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, heptano:i-PrOH:EtOH:MeOH 68.5:17.5:7:7, caudal 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 10,94 min.

Método 14:

La mezcla de ácido (1R,3S,5R)-3-(3-fenil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butyl éster se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak IC, 20 μ m, 375 x 76,5 mm; eluyente: heptano:i-PrOH:MeOH 67:30:3, caudal 80 ml/min) a fin de obtener ácido (1R,3S,5R)-3-(3-fenil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butyl éster – Día 1: t_R (Chiralpak IC, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, heptano:i-PrOH:MeOH 67:30:3, caudal 1,5 ml/min, detección: UV a 220 nm): 9,73 min, ácido (1R,3S,5R)-3-(3-fenil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butyl éster – Día 2: t_R (Chiralpak IC, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, heptano:i-PrOH:MeOH 67:30:3, caudal 1,5 ml/min, detección: UV a 220 nm): 12,09 min, ácido (1R,3S,5R)-3-(3-fenil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butyl éster – Día 3: t_R (Chiralpak IC, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, heptano:i-PrOH:MeOH 67:30:3, caudal 1,5 ml/min, detección: UV a 220 nm): 14,72 min, y ácido (1R,3S,5R)-3-(3-fenil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butyl éster – Día 4: t_R (Chiralpak IC, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, heptano:i-PrOH:MeOH 67:30:3, caudal 1,5 ml/min, detección: UV a 220 nm): 19,44 min.

Método 15:

La mezcla de ácido (1R,3S,5R)-3-((S)-3-fenil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butyl éster, se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AD-prep, 20 μ m, 500 x 50 mm; eluyente: heptano:EtOH 65:35, caudal 80 ml/min) a fin de obtener ácido (1R,3S,5R)-3-((S)-3-fenil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butyl éster – Día 1: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH 70:30, caudal 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 4,27 min y ácido (1R,3S,5R)-3-((S)-3-fenil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butyl éster – Día 2: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH 70:30, caudal 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 6,00 min.

Método 16:

La mezcla de ácido (1R,3S,5R)-3-((R)-3-fenil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butyl éster, se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AD, 20 μ m, 500 x 50 mm; eluyente: heptano:EtOH 65:35, caudal 80 ml/min) a fin de obtener ácido (1R,3S,5R)-3-((R)-3-fenil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butyl éster – Día 1: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH 70:30, caudal 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 4,3 min, y ácido (1R,3S,5R)-3-((R)-3-fenil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butyl éster – Día 2: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH 70:30, caudal 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 5,60 min.

Datos de 1H RMN para compuestos seleccionados:

Ejemplo 18 : 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 4:1 mezcla de rotámeros δ (ppm) : 8,73 (d, 0,2H), 8,30 (d, 0,8H), 8,18 (d, 1H), 7,68 (bs., 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,36 (bs., 1H), 7,19 – 7,31 (m, 3H), 7,10 – 7,16 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 5,34 – 5,70 (m, 3H), 4,78 (t, 0,2H), 4,30 (t, 0,8H), 4,10 – 4,22 (m, 1H), 3,80 – 4,03 (m, 1H), 2,92 (m, 0,2H), 2,71 – 2,80 (m, 0,8H), 2,35 – 2,46 (m, 1H), 1,97 – 2,16 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,16 – 1,28 (m, 0,4H), 1,00 – 1,12 (m, 1,6H),

Ejemplo 22 : 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 9,23 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,24 (bs., 1H), 8,03 – 8,10 (m, 1H), 7,23 – 7,36 (m, 4H), 7,13 – 7,23 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 5,69 (d, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,67 – 3,76 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,02 – 2,17 (m, 1H), 1,77 – 1,91 (m, 1H), 0,96 – 1,12 (m, 4H), 0,76 – 0,89 (m, 4H).

Ejemplo 31 : 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 9,20 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,97 – 8,21 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,13 – 7,33 (m, 2H), 7,08 (dd, 1H), 5,96 (dd, 1H), 4,74 – 4,91 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,44 – 3,64 (m, 3H), 2,96 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,25 – 2,37 (m, 1H), 2,06 – 2,23 (m, 2H), 1,01 – 1,30 (m, 4H).

Ejemplo 36 : 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) : 4:1 mezcla de rotámeros, δ (ppm) : 8,65 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,27 (m, 0,2H), 8,03 (m, 0,8H), 7,46 (m, 1H), 7,28 – 7,35 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,14 – 7,21 (m, 1H), 7,06 – 7,14 (m, 1H), 5,57 – 5,88 (m, 2H), 4,11 – 4,26 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,55 – 2,63 (m, 2H), 2,18 – 2,43 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 0,97 – 1,09 (m, 1H), 0,64 – 0,76 (m, 1H).

- 5 **Ejemplo 39** : ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 8,28 (bs., 1H), 8,18 (d, 1H), 7,56 – 7,76 (m, 2H), 7,17 – 7,52 (m, 8H), 5,33 – 5,90 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,62 – 3,81 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,03 – 2,30 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,58 – 1,74 (m, 1H), 1,39 – 1,57 (m, 1H), 0,94 – 1,10 (m, 1H), 0,66 – 0,78 (m, 1H).
- 10 **Ejemplo 53** : ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 8,22 – 8,29 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,68 (br, s., 1H), 7,65 (m, 1H), 7,42 – 7,53 (m, 2H), 7,38 (bs., 1H), 7,23 – 7,31 (m, 3H), 5,47 y 5,78 (ABq, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,23 – 2,36 (m, 1H), 2,11 – 2,21 (m, 1H), 1,81 – 1,91 (m, 1H), 1,47 – 1,65 (m, 2H), 1,00 – 1,10 (m, 1H), 0,73 – 0,79 (m, 1H).
- 15 **Ejemplo 79** : ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 8,17 (d, 1H), 7,50 – 7,74 (m, 3H), 7,31 – 7,44 (m, 2H), 7,09 – 7,31 (m, 6H), 5,73 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 4,08 – 4,20 (m, 1H), 3,54 – 3,71 (m, 2H), 2,53 – 2,63 (m, 1H), 2,04 – 2,24 (m, 2H), 1,64 – 1,89 (m, 5H), 1,23 – 1,49 (m, 3H), 1,07 – 1,23 (m, 1H), 0,92 – 1,04 (m, 1H), 0,61 – 0,72 (m, 1H).
- Ejemplo 86** : ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 9,21 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,81 – 7,94 (m, 2H), 7,56 (br, s., 1H), 7,13 – 7,34 (m, 5H), 5,95 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 4,04 – 4,24 (m, 2H), 3,68 – 3,80 (m, 1H), 2,90 – 3,07 (m, 1H), 2,17 – 2,32 (m, 2H), 2,05 – 2,17 (m, 1H), 1,79 – 2,04 (m, 3H), 1,51 – 1,76 (m, 2H), 1,38 – 1,51 (m, 1H), 0,98 – 1,07 (m, 1H), 0,72 – 0,80 (m, 1H).

Datos de inhibición de Factor D usando el Método 1 para determinar los valores IC₅₀.

Ejemplo	IC₅₀ (μM)	Ejemplo	IC₅₀ (μM)	Ejemplo	IC₅₀ (μM)
1	0,386	30	0,022	59	0,037
2	0,029	31	0,037	60	0,294
3	0,147	32	0,326	61	0,776
4	0,702	33	0,550	62	0,131
5	0,106	34	0,112	63	0,064
6	0,789	35	0,902	64	0,791
7	4,501	36	0,466	65	0,030
8	0,123	37	1,055	66	0,044
9	0,065	38	0,635	67	0,035
10	0,040	39	0,048	68	0,037
11	0,226	40	0,142	69	0,764
12	0,060	41	1,188	70	0,125
13	0,172	42	3,652	71	0,090
14	0,118	43	0,214	72	0,309
15	0,115	44	0,066	73	0,045
16	1,238	45	10,359	74	3,76
17	0,117	46	0,032	75	7,76
18	0,044	47	0,991	76	0,036
19	0,031	48	0,030	77	0,640
20	0,368	49	1,186	78	2,004
21	1,402	50	3,879	79	0,114
22	0,870	51	0,992	80	0,475
23	13,151	52	0,367	81	5,653
24	17,592	53	0,036	82	0,230
25	0,110	54	0,225	83	1,292
26	0,060	55	1,575	84	1,454
27	0,119	56	0,109	85	1,231
28	0,172	57	1,614	86	0,648
29	0,119	58	0,039	87	0,046

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una de sus sales, seleccionado del grupo que consiste en:
- 5 ((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- ((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 10 ((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- ((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- ((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- 15 amida del ácido 5,6-Dimetoxi-1-[2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil]-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5,6-Dimetoxi-1-[2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,2R)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil]-1H-indazol-3-carboxílico;
- ((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- 20 amida del ácido 1-[2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- ((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (2S,3S,4S)-1-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 ((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-5,6-dimetoxi-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-[2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil]-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-[2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxílico;
- 30 amida del ácido 1-[2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico;
- amida del ácido 5-Metil-1-[2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 35 amida del ácido 1-[2-[(2S,4R)-4-Fluoro-2-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-[2-[(2S,4R)-4-Fluoro-2-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxílico;
- 40 amida del ácido 1-[2-[(2S,4R)-4-Fluoro-2-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5-Etil-1-[2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-[2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil]-6,7-dihidro-1H-5,8-dioxo-1,2-diaza-ciclopenta[b]naftaleno-3-carboxílico;
- 45 amida del ácido 1-[2-[(1R,3S,5R)-3-[(1S,2R)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- ((1R,2S)-1-metil-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- 50 ((1S,2R)-1-metil-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-[2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,2R)-1-Metil-2-fenil-ciclopropil carbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil]-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5,6-Difluoro-1-[2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil]-1H-indazol-3-carboxílico;
- 55 amida del ácido 5-Fluoro-1-[2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil]-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5-Cloro-1-[2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil]-1H-indazol-3-carboxílico;
- 60 ((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5S)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- ((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5S)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-[(1R,3S,5S)-3-[(1R,2S)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 65 [(1R,2S)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5S)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;

- [2-(4-difluorometoxi-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 5 [2-(3-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- [2-(3,4-dimetil-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- 10 (3-fenil-ciclobutil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- [3-(2-fluoro-fenil)-ciclobutil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- 15 (4-fenil-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,2S)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo [3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- 20 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((2S,4R)-4-Fluoro-2-[(1R,2S)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 25 amida del ácido 1-(2-((2S,4R)-4-Fluoro-2-[(1S,2R)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,2S)-2-Fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 30 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2R)-2-Fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 35 ((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- ((1S,2S)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- 40 ((1R,2R)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- ((1S,2S)-2-fluoro-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- 45 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,2R)-2-Fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 50 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,2S)-2-Fluoro-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(1R,2S)-2-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 40 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(1S,2R)-2-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(1S,2S)-2-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 45 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(1R,2R)-2-Fluoro-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 55 [(1R,2S)-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- [(1S,2R)-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 60 [(1R,2S)-2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- [(1S,2R)-2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 65 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-[(1R,2S)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 55 ((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxílico;
- ((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (2S,4R)-1-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxílico;
- 60 ((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2S,5S)-3-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico;
- ((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,2S,5S)-3-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico;
- 65 [(1R,2S)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- [(1S,2R)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;

- 5 [(1R,2S)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- [(1R,2S)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- 5 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 10 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1S,2R)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-(2-Fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((2S,4R)-4-Fluoro-2-((1R,2S)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 15 amida del ácido 1-(2-((2S,4R)-2-((1R,2S)-2-(4-Cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 20 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1R,2R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1S,2S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 25 amida del ácido 1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1S,2R)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-Oxo-2-((1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-fenil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 30 amida del ácido 1-(2-Oxo-2-((1R,3S,5R)-3-((1S,3S)-3-fenil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-Oxo-2-((1R,3S,5R)-3-((1R,3R)-3-fenil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-Oxo-2-((1R,3S,5R)-3-((1S,3R)-3-fenil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-etil)-1H-indazol-3-carboxílico;
- 35 amida del ácido 1-(2-Oxo-2-((1R,3S,5R)-3-((3-fenil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-Oxo-2-((1R,3S,5R)-3-((1S,3S)-3-fenil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 40 amida del ácido 1-(2-Oxo-2-((1R,3S,5R)-3-((1R,3R)-3-fenil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-(2-Oxo-2-((1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-fenil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 45 amida del ácido 1-(2-Oxo-2-((1R,3S,5R)-3-((1S,3R)-3-fenil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-etil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico; y
- ácido 3-Acetil-1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1R,2S)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-2-oxo-etil)-1H-indazol-6-carboxílico.

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

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

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para el uso como un medicamento.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para el uso en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad, donde la enfermedad o el trastorno se selecciona del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocoroiditis en perdigonada, oftalmia simpática, penfigoide cicatricial ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación posoperatoria, oclusión venosa retiniana, trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, síndrome de Guillain Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de la activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de la hemodiálisis, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleuquina-2 durante la terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunitarias, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, miocarditis, afecciones de reperfusión posisquémica, infarto de miocardio, angioplastia con

- 5 balón, síndrome de posbomba en derivación cardiopulmonar o derivación renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de la arteria mesentérica después de la reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o septicemia, trastornos del complejo inmunitario y enfermedades autoinmunitarias, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por SLE, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, miastenia grave, regeneración tisular y regeneración neural, disnea, hemoptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades de polvo fibrogénicas, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis inmunitaria de Pauci, inflamación asociada al complejo inmunitario, síndrome antifosfolípido, glomerulonefritis y obesidad.
- 10 6. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde la enfermedad o el trastorno es degeneración macular relacionada con la edad.