

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 190**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06	(2006.01)	A61P 27/02	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01)		
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 487/04	(2006.01)		
C07D 209/52	(2006.01)		
A61K 45/06	(2006.01)		
A61K 31/401	(2006.01)		
A61K 31/4162	(2006.01)		
A61K 31/435	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.06.2013 PCT/IB2013/055300**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014 WO14002058**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2013 E 13765776 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 2867227**

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

30 Prioridad:

28.06.2012 US 201261665479 P
07.03.2013 US 201361774229 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.05.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ALTMANN, EVA;
HOMMEL, ULRICH;
LORTHIOIS, EDWIGE LILIANE;
MAIBAUM, JUERGEN KLAUS;
OSTERMANN, NILS;
QUANCARD, JEAN;
RANDL, STEFAN ANDREAS;
VULPETTI, ANNA;
FLOHR, STEFANIE y
ROGEL, OLIVIER

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 712 190 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 de 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 coroides 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).

45 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 produce 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.

50 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 coroides 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).

55 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 Zareparsis 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 avanzada". 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 los casos.

Actualmente, no existe una terapia médica comprobada para la AMD seca, y muchos pacientes con AMD neovascular se tornan 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, en particular, para el tratamiento de la AMD.

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.

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.

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.

40 **COMPENDIO DE LA INVENCION.**

La presente invención describe compuestos que modulan, y preferentemente, inhiben, la activación de la vía alternativa del complemento. Además, describe 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.

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).

Se describen además 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.

Otros aspectos de la invención se discuten a continuación.

60 **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.

En una primera forma de realización, se proporciona un compuesto o su sal que se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 (3,3-dimetil-ciclobutil)-amida 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;
- (2,2-dimetil-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 (2,2-difluoro-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-fluoro-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;
- (3,3,5-trimetil-ciclohexil)-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 (3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- (2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-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;
- (3,3-difluoro-ciclobutil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- 20 (3,3-difluoro-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;
- (1-hidroximetil-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;
- 25 (4,4-difluoro-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;
- ((1R,3R)-3-carbamoil-ciclopentil)-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;
- metil éster del ácido (1R,3R)-3-((1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-amino)-ciclopentanocarboxílico;
- 30 metil éster del ácido (1R,3S)-3-((1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-amino)-ciclohexanocarboxílico;
- 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-ciclohexilamida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 35 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-(S)-ciclohex-2-enilamida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[1S,3R)-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-ciclohexil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 40 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[1R,3S)-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-ciclohexil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[1S,3S)-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-ciclohexil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 45 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[1R,3R)-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-ciclohexil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[1R,3S)-3-metoxi-ciclohexil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[(R)-3,3-dimetil-ciclohexil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 50 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[1R,3S)-3-etil-ciclohexil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[1S,3R)-3-etil-ciclohexil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[1R,3S)-3-metil-ciclohexil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0] hexano-2,3-dicarboxílico;
- 55 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[1R,3S)-3-trifluorometil-ciclohexil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 1-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 2-[(R)-3,3-dimetil-ciclohexil]-amida del ácido (2S,4R)-4-Fluoro-pirrolidina-1,2-dicarboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3,3-Dimetil-piperidin-1-ilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-6-metil-1H-indazol-3-carboxílico
- 60 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3,3-Dimetil-piperidin-1-ilcarbamoil)-2-aza-biciclo [3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c] piridina-3-carboxílico;
- (3,3-dimetil-piperidin-1-il)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- (3-hidroxi-3-trifluorometil-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;
- 65

- (trans-3-trifluorometoxi-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 5 amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-(trans-3-trifluorometoxi-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3-Hidroxi-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 10 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(2,2-Difluoro-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- ((S)-2,2-difluoro-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 10 ((R)-2,2-difluoro-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- (2-fluoro-ciclohex-2-enil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 15 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3-Metoxi-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3-Metoxi-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- 20 amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- ((1S,3S)-3-metoxi-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 25 ((1R,3R)-3-metoxi-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- ((1S,3R)-3-metoxi-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 25 ((1R,3S)-3-metoxi-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-Metoxi-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- 30 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-Metil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,3R)-3-Metil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- 35 amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5-Metil-1-{2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 40 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-Metil-ciclohexilcarbamoil)-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-(3,3-Difluoro-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((S)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-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-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((S)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 50 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-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-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((S)-espiro[2.5]oct-5-ilcarbamoil)-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-((R)-espiro[2.5]oct-5-ilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- 55 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-5-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-6-fluoro-1H-indazol-3-carboxílico;
- 60 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-6-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 6-Cloro-1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 65 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-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-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-7-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
 ((R)-3,3-dimetil-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(5-Acetil-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 5 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((S)-3,3-Dimetil-ciclopentilcarbamoil)-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-((R)-3,3-Dimetil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
 ((1R,3R)-3-metoxi-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 10 amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-2-((S)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
 amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-2-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 15 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,3R)-3-Etil-ciclohexilcarbamoil)-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,3S)-3-Etil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 20 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3-Metil-ciclohex-2-enilcarbamoil)-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-((S)-espiro[2.5]oct-5-ilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 25 amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-espiro[2.5]oct-5-ilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,3R)-3-Metil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,3S)-3-Metil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- 30 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3R)-3-Metil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-Metil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-2-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-5-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 35 amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-2-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-Etil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 40 amida del ácido 1-{2-[(2S,3S,4S)-2-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(2S,3S,4S)-2-((S)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(1R,2S,5S)-2-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 45 amida del ácido 1-{2-[(1R,2S,5S)-2-((S)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(1R,2S,5S)-2-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- 50 amida del ácido 1-{2-[(1R,2S,5S)-2-((S)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- ((S)-3,3-dicloro-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- ((R)-3,3-dicloro-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 55 amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-4-Fluoro-2-((S)-espiro[2.5]oct-5-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-4-Fluoro-2-((R)-espiro[2.5]oct-5-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- ((1R,3S)-3-metoxi-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 60 ((1R,3S)-3-trifluorometil-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- ((1R,3S)-3-metil-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 65 ((S)-3,3-dimetil-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;

- 5 ((R)-3,3-dimetil-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
 ((1R,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
 5 ((1S,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
 ((1S,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
 10 ((1R,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
 (3,3-dimetil-ciclobutil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
 (3,3-difluoro-ciclobutil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
 15 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,5S)-5-Metoxi-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-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,5R)-5-Metoxi-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-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-(cis-5-Metoxi-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-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,5S)-5-Hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-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,5R)-5-Hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
 25 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-(3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-((S)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
 30 (S)-espiro[2.5]oct-5-ilamida 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;
 (R)-espiro[2.5]oct-5-ilamida 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;
 35 ((R)-3,3-dimetil-ciclohexil)-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;
 ((S)-3,3-dimetil-ciclohexil)-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;
 40 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-((1S,3R)-3-Etil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-((1S,3S)-3-Etil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
 45 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-((1R,3R)-3-Etil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-((1R,3S)-3-Etil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
 ((R)-3,3-dimetil-ciclohexil)-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;
 50 ((S)-3,3-dimetil-ciclohexil)-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;
 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(3-hidroxi-3-metilciclohexilcarbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida;
 (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acetil)-N-((1R,5R)-5-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 55 (1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acetil)-N-((1S,5S)-5-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(3-metoxi-3-metilciclohexil)carbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida;
 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1R,3S)-3-(hidroximetil)-3-metilciclohexil)carbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida; y
 60 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(((1S,3R)-3-(hidroximetil)-3-metilciclohexil)carbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida.

65 Algunos de los compuestos enumerados anteriormente se han preparado en forma enantiopura (es decir, superior al 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 diastereoisómeros. Cada compuesto aislado como una mezcla de estereoisómeros se ha marcado como una mezcla en el listado anterior.

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

10 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.

15 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 estereoisoméricas 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" 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 estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-. La presente invención pretende incluir todos estos posibles estereoisómeros, 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.

35 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.

40 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, alcanforsulfonato, 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.

55 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 y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

60 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. Se describen diversos compuestos marcados isotópicamente como se definen en el presente documento, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos, tales como ³H, ¹³C y ¹⁴C. Dichos compuestos marcados con isótopos son útiles en estudios metabólicos (con ¹⁴C), 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 ¹⁸F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente 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 dicho 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 isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Los compuestos de la presente invención pueden, inherentemente o por diseño, formar solvatos con disolventes (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, D₂O, d₆-acetona, d₆-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 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.

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, 18^a 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.

5 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
 10 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,
 15 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) 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,
 20 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.

25 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.

30 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.

35 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.

40 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.

45 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 contradictorio por el contexto.

50 Todos los métodos que se describen en este documento pueden efectuarse en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en la presente solicitud, o que el contexto indique claramente lo contrario. El uso de cualquiera de los ejemplos y de todos ellos, o de lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") provisto en esa solicitud tiene meramente el propósito de iluminar mejor la invención, y no presenta una limitación sobre el alcance de la invención de otro modo reivindicada.

55 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).

65 Por consiguiente, como se usa en este documento, un compuesto de la presente invención puede presentarse en forma de uno de los posibles estereoisómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o sus mezclas, por ejemplo,

como isómeros geométricos (cis o trans) sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o sus mezclas.

5 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.

10 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.

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

20 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.

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.

25 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, fostólisis o, alternativamente, en condiciones fisiológicas (por ejemplo, escisión enzimática).

40 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.

55 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.

60 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 recrystalización 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.

65

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.

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

10 Todas las etapas de proceso mencionadas anteriormente se pueden llevar a cabo en condiciones de reacción que conocen los expertos en la técnica, incluidas las mencionadas 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.

15 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".

20 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.

25 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.

30 Además se describen 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*.

35 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).

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

45 Se describe 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.

50 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.

55 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.

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

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

10 b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos, también:

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:

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

e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.

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

25 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 disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; 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 disgregación 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.

35 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.

50 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.

60 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.

65 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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

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

30 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.

35 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.

40 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.

45 **Usos profilácticos y terapéuticos.**

50 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.

55 El compuesto de la invención puede ser para el uso, *inter alia*, para la prevención de la aparición de AMD, para prevenir la progresión de AMD temprana a formas avanzadas de AMD, que incluyen AMD neovascular o atrofia geográfica, para relanzar o prevenir la progresión de la atrofia geográfica, para tratar o prevenir el edema macular por AMD u otras afecciones (tales como la retinopatía diabética, uveítis o traumatismo posquirúrgico o no quirúrgico), para prevenir o reducir la pérdida de visión por AMD, y para mejorar la pérdida de visión debido a AMD preexistente temprana o avanzada. Además, puede ser para el uso en combinación con terapias con anti-VEGF en el tratamiento de pacientes de AMD neovascular o para la prevención de AMD neovascular.

60

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.

Los compuestos de la invención pueden ser para el uso 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 dosificación unitaria 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 1–160 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 cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesaria para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o de la enfermedad.

15 Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables en pruebas *in vitro* e *in vivo* que utilizan 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.

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 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;
 35 (iii) en los propios pacientes, por ej., durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

Por consiguiente, la invención proporciona un compuesto de la invención para el uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la vía alternativa del complemento, donde el medicamento se prepara para la
 40 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.

45 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 (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 mteína de CNTF), factor inhibidor de la leucemia (LIF, conforme a sus siglas en inglés), neutrotrofina 3 (NT-3),
 50 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 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.

55 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 agentes). En algunos aspectos se describe 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
 60 invención y un agente antiangiogénico, tal como el agente anti-VEGF (incluidos Lucentis y Avastin) o terapia fotodinámica (como la verteporfina).

65 En algunos aspectos, se describe una terapia de combinación para el uso en la 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, laquinimod, rebif, avonex.

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

10 En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la invención para el uso en 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 la invención para el uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediado por la activación de la vía alternativa del complemento.

15 En una forma de realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto 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.

20 En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la invención para el uso en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, caracterizado por la activación del sistema del complemento. Más particularmente, se describen usos de los compuestos proporcionados en el presente documento 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, e uso es en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno que se selecciona de enfermedades de la retina (como la degeneración macular relacionada con la edad).

25 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 describen usos para el tratamiento de enfermedades asociadas con el aumento de la actividad del bucle de amplificación C3 de la vía del complemento. En ciertas formas de realización, se describen usos de tratamiento o 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.

30 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.

35 El compuesto de la invención puede ser para el uso, entre otros, 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 puede ser para el uso en combinación con terapias anti-VEGF en el tratamiento de pacientes de AMD neovascular, o en la prevención de la AMD neovascular. Se describen 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, penfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterítica, inflamación posoperatoria, y oclusión venosa retiniana.

40 Se describen, asimismo, usos para 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.

En una forma de realización específica, 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 (aHUS, conforme a 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.

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. Además se describen 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.

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 homeostático 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 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 incluyen procedimientos de trasplante de riñón, hígado, pulmón o corazón y procedimientos de trasplante de células islotes.

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

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están 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 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.

El factor D humano recombinante (expresado en *E. coli* y purificado mediante métodos estándares) en una concentración de 10 nM se incubó con el compuesto de ensayo en diversas concentraciones durante 1 hora a

5 temperatura ambiente en tampón Hepes 0,1 M, pH 7,5, que contiene $MgCl_2$ 1 mM, 1 M NaCl y 0,05% CHAPS. Se agregan un sustrato sintético Z-Lys-tiobencilo y 2,4-dinitrobenzenosulfonil-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 a 535 nm en un espectrofluorímetro de microplaca. Los valores de IC_{50} 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.

10 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 $MgCl_2$ 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 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 IC_{50} se calculan a partir del porcentaje de inhibición de la actividad del factor D en función de la concentración del compuesto de ensayo.

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

Abreviaturas:

25	abs.	Absoluto
	Ac	acetilo
	AcOH	ácido acético
	aq	acuoso
	cc	concentrado
30	c-hexano	ciclohexano
	CSA	ácido alcanforsulfónico
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
	DCE	Dicloroetano
	DEA	Dietilamina
35	DEAD	Dietil azodicarboxilato
	Dia	Diastereoisómero
	DIBALH	hidruro de diisobutilaluminio
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
40	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DME	dimetoxietano
	DMF	dimetilformamida
	DMME	dimetoximatano
	DMSO	dimetilsulfóxido
45	DPPA	difenilfosforil azida
	EDCI	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato
	Et ₃ N	triethylamina
	Et ₂ O	dietil éter
	EtOAc	etil acetato
50	EtOH	etanol
	caud.	caudal
	h	hora(s)
	HMPA	hexametilfosforoamida
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
55	HBTU	2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborato
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	HV	alto vacío
	IPA	isopropilamina
	i-PrOH	isopropanol
60	KHMDS	hexametil disilazano de potasio
	L	litro(s)
	LC/MS	cromatografía líquida/espectrometría de masas
	LDA	diisopropilamina de litio
	mCPBA	ácido 3-cloroperoxibenzoico
65	Me	metilo
	MeI	yoduro de metilo
	MeOH	metanol

ES 2 712 190 T3

	MesCl	cloruro de mesilo
	min	minuto(s)
	ml	mililitro
5	MS	espectrometría de masas
	NBS	N-Bromo succinimida
	NMM	4-metilmorfolina
	RMN	resonancia magnética nuclear
	Pd/C	paladio sobre carbón
10	Prep	preparatoria
	Ph	fenilo
	RP	fase inversa
	TA	temperatura ambiente
	sat. aq.	una solución acuosa saturada de
	scCO ₂	dióxido de carbono supercrítico
15	SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
	SFC	cromatografía de fluido supercrítico
	TBAF	fluoruro de tetra-butilamonio
	TBDMS-Cl	cloruro de ter-butildimetilsililo
20	TBDMS	ter-butildimetilsililo
	TBME	Ter-butilmetil éter
	TEA	trietilamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
25	TLC	cromatografía de capa delgada
	TMEDA	tetrametiletilendiamina
	T ₃ P	anhídrido propilfosónico
	t _R	tiempo de retención
30	Marcas registradas.	
	Celite	= Celite® (The Celite Corporation) = auxiliar de filtración a base de tierra de
	diatomeas	
	NH ₂ Isolute	(= Isolute® NH ₂ , Isolute® es marca registrada de Argonaut Technologies, Inc.) =
35	Nucleosil	intercambio iónico con grupos amino sobre la base de gel de sílice
	de	= Nucleosil®, marca registrada de Machery & Nagel, Düren, FRG para materiales
		HPLC
	PTFE membrana =	Chromafil O-45/15MS Polytetrafluoroetileno Machereynagel)
40	PL Tiol Cartridge	= Stratosphere® SPE, PL-Tiol MP SPE+, 500 mg por tubo de 6 ml, 1,5 mmol
	(nominal)	
	Q-Tube	reactor de tubo de presión, SigmaAldrich
	Gold column:	RediSep Rf Gold™ Columns, Teledyne ISCO.
45	Las temperaturas se miden en grados Celsius. A menos que se indique lo contrario, las reacciones tienen lugar a TA.	
	<u>Separador de fases:</u> Biotage – Isolute Separador de fases (Part Nr: 120-1908-F para 70 ml y Part Nr: 120-1909-J para 150 ml)	
50	<u>Condiciones de TLC:</u> los valores R _f para TLC se miden en placas de TLC de 5 x 10 cm, gel de sílice F ₂₅₄ , Merck, Darmstadt, Alemania.	
	<u>Condiciones de HPLC:</u>	
55	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.	
	a: Agilent Eclipse XDB-C18; 1,8 µm; 4,6 x 50 mm 20-100% CH ₃ CN/H ₂ O/6 min, 100% CH ₃ CN/1,5 min, CH ₃ CN y H ₂ O con 0,1% de TFA, caudal: 1 ml/min.	
60	b. Agilent Eclipse XDB-C18, 1,8 µm, 4,6 x 50 mm, 5-100% CH ₃ CN/H ₂ O/6 min, 100% CH ₃ CN/1,5 min, CH ₃ CN y H ₂ O 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, CH ₃ CN y H ₂ O con 0,1% TFA, caudal: 1,4 ml/min.	
65	d. Agilent Eclipse XDB-C18; 1,8 µm; 2,1 x 30 mm 5-100% CH ₃ CN/H ₂ O/3 min, 100% CH ₃ CN/0,75 min, CH ₃ CN y H ₂ O 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% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/3$ min, 100% $\text{CH}_3\text{CN}/0,75$ min, CH_3CN y H_2O con 0,1% de TFA, caudal: 0,6 ml/min.

5 f. Waters X-Bridge C18, 2,5 μm , 3 x 50mm, 10–98% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/8,6$ min, 98% $\text{CH}_3\text{CN}/1,4$ min, CH_3CN y H_2O con 0,1% de TFA, caudal: 1,4 ml/min.

10 g. UPLC/MS: Waters Acquity; UPLC columna: Waters Acquity HSS T3, 1,8 μm , 2,1 x 50mm 10–95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/1,5$ min, H_2O con 0,05% HCOOH + 3,75 mM NH_4OAc y CH_3CN con 0,04% HCOOH , caudal: 1,2 ml/min.

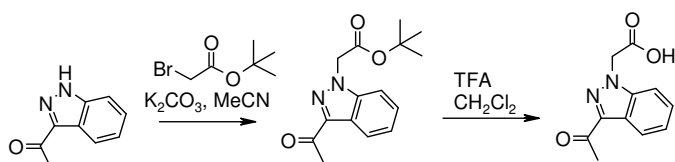
h. UPLC/MS: Waters Acquity; UPLC columna: Waters Acquity HSS T3, 1,8 μm , 2,1 x 50 mm 2–98% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/1,4$ min, H_2O con 0,05% HCOOH + 3,75 mM NH_4OAc y CH_3CN con 0,04% HCOOH , caudal: 1,4 ml/min.

15 i. Waters X-Bridge C18, 2,5 μm , 3 x 30 mm, 10–98% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/3$ min, 98% $\text{CH}_3\text{CN}/0,5$ min, CH_3CN y H_2O con 0,1% de TFA, caudal: 1,4 ml/min.

j. Waters Symmetry C18, 3,5 μm , 2,1 x 50 mm, 20–95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/3,5$ min, 95% $\text{CH}_3\text{CN}/2$ min, CH_3CN y H_2O con 0,1% TFA, caudal: 0,6 ml/min.

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

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



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

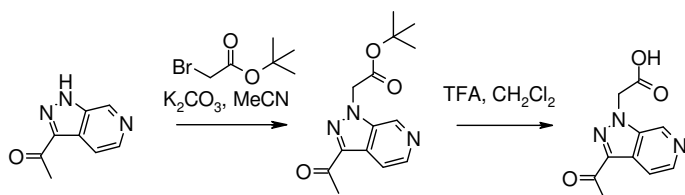
A una solución de 1-(1H-indazol-3-il)etanona [4498-72-0] (2 g, 12,46 mmol) en CH_3CN (50 ml) se agregaron carbonato de potasio (3,97 g, 28,7 mmol) y ter-butil 2-bromoacetato (2,58 ml, 17,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. Luego se filtró, el sólido se lavó con CH_3CN , y el filtrado se concentró al vacío. El material así obtenido se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R (Condiciones HPLC d): 3,78 min.

30 **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 CH_2Cl_2 (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 CH_2Cl_2 y MeOH, y los volátiles se evaporaron a presión reducida a fin de lograr el compuesto del enunciado: MS: 219 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R (Condiciones HPLC d): 2,78 min.

35

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

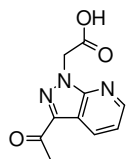


40 **A. Ácido (3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético, ter-butil éster.**

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 CH_3CN (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 (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 a fin de obtener el compuesto del enunciado (c-hexano/EtOAc 1:0 a 0:1). TLC, Rf (EtOAc) = 0,7; MS: 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R (Condiciones HPLC e): 2,06 min.

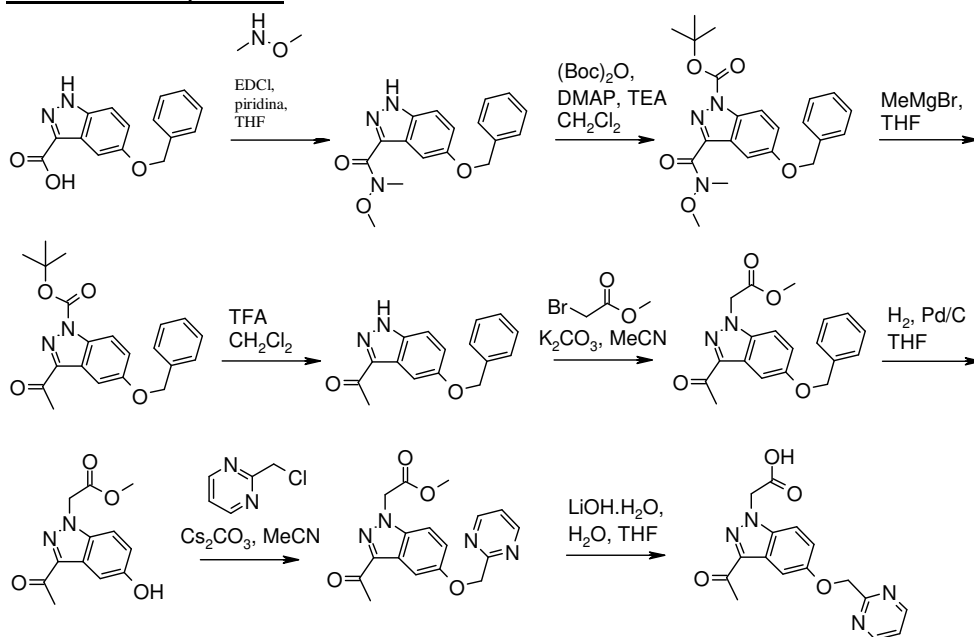
50 **B. Ácido (3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético, trifluoroacetato.**

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 $[\text{M}+\text{H}]^+$; t_R (Condiciones HPLC e): 0,69 min.

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

- 5 El compuesto del enunciado se preparó usando procedimientos similares a los descriptos para la síntesis de ácido (3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético, trifluoroacetato, en el Esquema A2 iniciando 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 de HPLC d): 2,51 min.

10 **Esquema A3: Protocolo general descrito para la preparación de ácido 2-(3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indazol-1-il)acético.**



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

- 15 El compuesto del enunciado se preparó de manera similar a la descrita por F. Crestey *et al.*, *Tetrahedron* **2007**, 63, 419-428: A una solución de ácido 5-(benciloxi)-1H-indazol-3-carboxílico [177941-16-1] (3,50 g, 13,1 mmol) en THF (70 ml) se agregó N,O-dimetilhidroxilamina (1,40 g, 14,4 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0°C antes de la adición de piridina (2,30 ml, 28,7 mmol). La solución se agitó a 0°C durante 1,5 h, y luego a TA durante 1 h. Se agregaron piridina (2,10 ml, 26,1 mmol) y EDCI (5,00 g, 26,1 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción seguido de extracción con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con sat. aq. NaHCO₃, se secaron (separador de fases) y se evaporaron, a fin de obtener el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 312,0 [M+H]⁺, 334,0 [M+Na]⁺, 645,1 [2M+Na]⁺, 310,0 [M-H]⁻; t_R (Condiciones de HPLC b): 4,44 min.

B. Ter-butil 5-(benciloxi)-3-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-indazol-1-carboxilato.

- 25 El compuesto del enunciado se preparó de manera similar a la descrita por F. Crestey *et al.*, *Tetrahedron* **2007**, 63, 419-428: A una solución de 5-(benciloxi)-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (3,40 g, 10,9 mmol) en CH₂Cl₂ (70 ml) se agregaron DMAP (0,13 g, 1,09 mmol), TEA (1,67 ml, 12,0 mmol) y Boc₂O (3,80 ml, 16,4 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se dejó retornar hasta TA durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó sucesivamente con 50 ml de 0,1 M aq. HCl y agua. La capa orgánica se secó (separador de fases) y se concentró a fin de obtener el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 434,0 [M+Na]⁺, 845,0 [2M+Na]⁺; t_R (Condiciones de HPLC b): 5,79 min.

C. Ter-butil 3-acetil-5-(benciloxi)-1H-indazol-1-carboxilato y 1-(5-(benciloxi)-1H-indazol-3-il)etanona.

- 35 El compuesto del enunciado se preparó de manera similar a la descrita por F. Crestey *et al.*, *Tetrahedron* **2007**, 63, 419-428. A una solución de ter-butil 5-(benciloxi)-3-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-indazol-1-carboxilato (4,70 g, 11,4 mmol) en THF (60 ml), enfriada hasta -78°C, se agregó una solución 3 M de MeMgBr en Et₂O (22,9 ml, 68,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h. Se agregó NH₄Cl sat. aq., y la temperatura se dejó elevar hasta TA. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂, (2x), las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron a fin de obtener una mezcla de ter-butil 3-acetil-5-(benciloxi)-1H-indazol-1-carboxilato y 1-(5-

(benciloxi)-1H-indazol-3-il)etanona, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (LC/MS): 267,0 [M+H]⁺, 289,0 [M+Na]⁺, 265,1 [M-H]⁻ para 1-(5-(benciloxi)-1H-indazol-3-il)etanona, 389,0 [M+Na]⁺, 310,9 [M-tBu]⁺, 267,1 [M-Boc]⁺ para ter-butil 3-acetil-5-(benciloxi)-1H-indazol-1-carboxilato; t_R (Condiciones de HPLC b): 4,72 min para 1-(5-(benciloxi)-1H-indazol-3-il)etanona y 6,12 min para ter-butil 3-acetil-5-(benciloxi)-1H-indazol-1-carboxilato.

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

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

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

A una solución de 1-(5-(benciloxi)-1H-indazol-3-il)etanona (3,50 g, 13,1 mmol) en CH₃CN (100 ml) se agregó carbonato de potasio (4,54 g, 32,9 mmol) y metil 2-bromoacetato (1,33 ml, 14,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 90 min. La mezcla de reacción se filtró, y el sólido se lavó con CH₃CN. El filtrado se concentró, y el producto se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 1:1 a 1:3). TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 1:3) = 0,64; MS (LC/MS): 339,0 [M+H]⁺, 361,0 [M+Na]⁺; t_R (Condiciones de HPLC b): 5,09 min.

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

A una solución de metil 2-(3-acetil-5-(benciloxi)-1H-indazol-1-il)acetato (3,70 g, 10,9 mmol) en THF (80 ml) se agregó Pd/C (10%, 400 mg). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche bajo una atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se lavó con CH₂Cl₂, luego el filtrado se evaporó a fin de obtener el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 248,9 [M+H]⁺, 271,0 [M+Na]⁺; t_R (Condiciones de HPLC b): 3,36 min.

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

A una solución de metil 2-(3-acetil-5-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetato (1,80 g, 7,25 mmol) en CH₃CN (75 ml) se agregaron 2-(clorometil)pirimidina clorhidrato (1,32 g, 7,98 mmol) y Cs₂CO₃ (5,91 g, 18,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 h, se enfrió hasta TA, se filtró y se lavó con CH₃CN. El filtrado se evaporó, y el residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 1:1 a 1:3) a fin de lograr el compuesto del enunciado. TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 1:3) = 0,35; MS (LC/MS): 340,9 [M+H]⁺, 363,0 [M+Na]⁺; t_R (Condiciones de HPLC b): 3,64 min.

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

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

Esquema A4: Preparación de (5-acetil-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il)-ácido acético, trifluoroacetato.



A. 1-(7H-Pirrolo[2,3-c]piridazin-5-il)-etanona.

A una suspensión agitada de AlCl₃ (2,24 g, 16,79 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml), se agregó 7H-pirrolo[2,3-c]piridazina (400 mg, 3,36 mmol). Después de agitar a TA durante 30 min, se agregó cloruro de acetilo (1,20 ml, 16,79 mmol) por goteo, y la mezcla resultante se agitó a TA durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se apagó lentamente mediante la adición de MeOH (20 ml). La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 10/0 a 8/2) a fin de obtener el compuesto del enunciado. TLC, R_f (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) = 0,47; MS (UPLC/MS): 162,0 [M+H]⁺, 160,1 [M-H]⁻; t_R (Condiciones de HPLC c): 1,30 min.

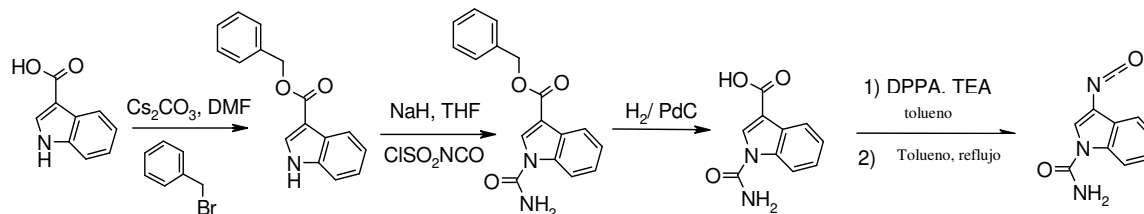
B. Ácido (5-Acetil-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il)-acético, ter-butil éster.

Una suspensión de NaH (60 % en aceite mineral, 91 mg, 2,28 mmol) en DMF (3 ml) se enfrió hasta 0°C, y se agregó una solución de 1-(7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-5-il)-etanona (350 mg, 2,17 mmol) en DMF (8 ml). La suspensión resultante se agitó durante 30 min a 0°C, y luego se agregó lentamente ter-butil 2-bromoacetato (337 µl, 2,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3,5 h, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron, y el producto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 93/7) a fin de obtener el compuesto del enunciado. TLC, R_f (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) = 0,54; MS (UPLC/MS): 276,1 [M+H]⁺; t_R (Condiciones de HPLC c): 1,30 min.

C. (5-Acetil-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il)-ácido acético, trifluoroacetato.

A una solución de ácido (5-acetil-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il)-acético, ter-butil éster (340 mg, 1,11 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se agregó TFA (1,7 ml, 22,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se concentró nuevamente y se secó bajo HV. MS (UPLC/MS): 220,1 [M+H]⁺, 218,1 [M-H]⁻, 437,2 [2M-H]⁻.

5

Esquema A5: Preparación de ácido 3-Isocianato-indol-1-carboxílico.**A. Ácido 1H-Indol-3-carboxílico, bencil éster.**

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

15

B. Ácido 1-Carbamoil-1H-indol-3-carboxílico, bencil éster.

20 A una solución de ácido 1H-indol-3-carboxílico, bencil éster (3,5 g, 13,9 mmol) en THF (70 ml) a 5°C, se agregó NaH (60 % en aceite mineral, 557 mg, 13,9 mmol). La mezcla se agitó a 5°C durante 30 min antes de la lenta adición por goteo de clorosulfonil isocianato (2,42 ml, 27,9 mmol) manteniendo la temperatura entre 5°C y 10°C. La solución de color amarillo pálido se agitó luego a TA durante 3,5 h. Se agregó ácido acético (22,5 ml) (exotérmico), y la solución resultante se agitó a TA durante 1,5 h antes de la adición de hielo y agua (100 ml). La suspensión espesa de color blanco se agitó a TA durante 30 min, y el precipitado se filtró, se recogió en MeOH y se filtró nuevamente a fin de lograr el compuesto deseado. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 8,64 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,42 (t, 2H), 7,36-7,30 (m, 3H), 5,38 (s, 2H).

25

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

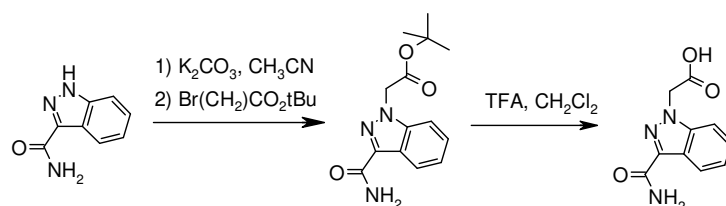
30 Ácido 1-Carbamoil-1H-indol-3-carboxílico, bencil éster (1,33 g, 4,52 mmol) se disolvió en una mezcla de DMF/THF 1:1 (28 ml), se agregó Pd/C (10 %, 250 mg), y la solución se desgaseó tres veces, reemplazando aire con nitrógeno y luego nitrógeno con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche, y se eliminó el catalizador a través de una almohadilla de Celite, y se lavó con THF. Los disolventes se concentraron a fin de obtener un sólido amarillo, que se recogió en Et₂O y se filtró a fin de lograr el compuesto del enunciado. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 12,6 (m, 1H), 8,54 (bs, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 2H).

35

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

40 A una suspensión de ácido 1-carbamoil-1H-indol-3-carboxílico (1,31 g, 6,42 mmol) en tolueno (30 ml) bajo nitrógeno se agregó TEA (893 µl, 6,42 mmol). Después de 15 min, se agregó DPPA (1,54 ml, 6,42 mmol), y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a TA durante la noche. El disolvente se concentró, el residuo se recogió en CH₂Cl₂, y el precipitado se filtró a fin de obtener el intermediario de acil azida (565 mg). Se agregó tolueno (20 ml), y la suspensión se sometió a reflujo durante 1,5 h bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó por TLC (desaparición de la acil azida). El tolueno se concentró al vacío, y el isocianato deseado se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8,18 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,39 (bs, 2H).

45

Esquema A6: Preparación de ácido (3-carbamoil-indazol-1-il)-acético.**A. Ter-butil 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato.**

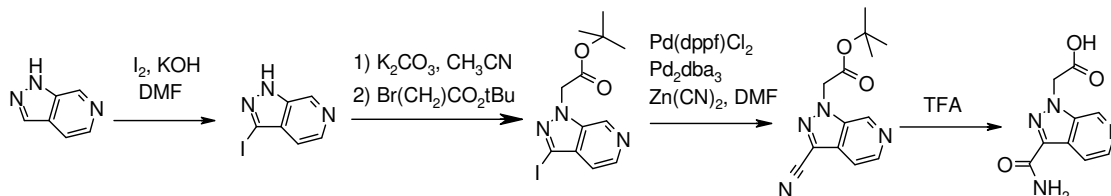
50 A una suspensión de 1H-indazol-3-carboxamida [90004-04-9] (2,00 g, 12,4 mmol) y carbonato de potasio (4,12 g, 29,8 mmol) en CH₃CN (60 ml) se agregó ter-butil 2-bromoacetato (2,20 ml, 14,9 mmol) por goteo a TA, luego la

mezcla resultante se mantuvo bajo reflujo durante 16 h. Luego la mezcla de reacción 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 de HPLC d): 3,22 min.

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

A una solución de ter-butil 2-(3-carbamoil-1H-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 al vacío a fin de obtener el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 220 [M+H]⁺; t_R (Condiciones de HPLC d): 1,79 min.

10 Esquema A7: Protocolo general para la preparación de ácido 2-(3-carbamoil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acético.



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

A una solución de 1H-pirazolo[3,4-c]piridina [271-47-6] (4,00 g, 33,6 mmol) en 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% de tiosulfato de sodio y agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (separador de fases) y se concentraron a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 246,0 [M+H]⁺; t_R (Condiciones de HPLC d): 0,48 min.

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

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

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

Una mezcla de ter-butil 2-(3-yodo-1H-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, NaHCO₃ sat. aq. (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) a fin de obtener el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 259,0 [M+H]⁺; t_R (Condiciones de 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-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetato como producto secundario. MS (LC/MS): 277,0 [M+H]⁺; t_R (Condiciones de HPLC d): 2,39 min.

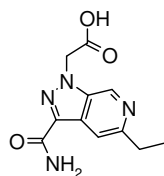
40 D. Ácido 2-(3-Carbamoil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acético.

Una solución de ter-butil 2-(3-ciano-1H-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, el sólido residual se suspendió en MeOH, y los volátiles se eliminaron al vacío. MS: 221,0 [M+H]⁺; t_R (Condiciones de HPLC d): 0,23 min.

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

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 metanol, y los volátiles se eliminaron nuevamente al vacío a fin de obtener el compuesto del enunciado.

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

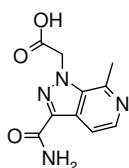


El compuesto del enunciado se preparó a partir de 5-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina como se describe en el Esquema A7 para la preparación de ácido 2-(3-carbamoil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acético. MS (LC/MS): 249 [M+H]⁺, t_R (Condiciones de HPLC d): 0,49 min.

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

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 sat. aq. La suspensión resultante se filtró, el sólido se lavó con agua y se descartó. El filtrado y los lavados combinados se extrajeron con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron (Separador de fases), 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 compuesto del enunciado. TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 1:3) = 0,22; MS (LC/MS): 148 [M+H]⁺, t_R (Condiciones de HPLC d): 0,71 min.

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



El compuesto del enunciado se preparó a partir de 7-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina usando el mismo procedimiento que en el Esquema A7 para la preparación de ácido (3-carbamoil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acético. MS (LC/MS): 235 [M+H]⁺, t_R (Condiciones de HPLC d): 0,6 min.

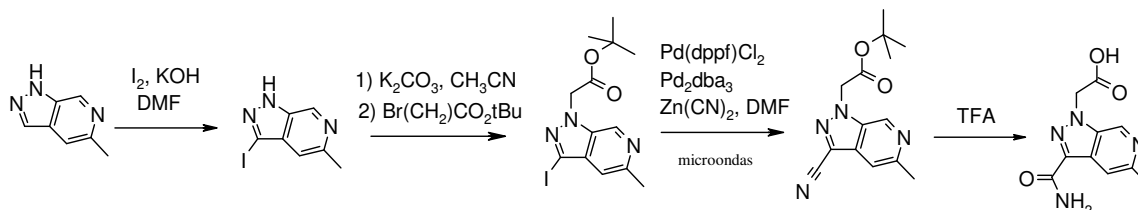
20 7-Metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina.

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

30 7-Cloro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina.

Una solución de 2-cloro-4-metilpiridin-3-amina [133627-45-9] (3,0 g, 21,0 mmol) en ácido acético (300 ml) se trató con una solución de nitrito de sodio (1,45 g, 21,0 mmol) en agua (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h. Una solución adicional de nitrito de sodio (500 mg, 7,25 mmol) en agua (1 ml) se agregó a la mezcla, que se dejó agitar a TA durante 3 h. El ácido acético se evaporó a presión reducida, y la solución acuosa residual se fraccionó entre EtOAc y sat. aq. NaHCO₃. El sólido se filtró y se secó al vacío para lograr el lote 1 de producto. El filtrado orgánico se lavó con agua y salmuera, luego se secó (separador de fases) y se concentró a fin de lograr el lote 2. Los dos lotes se combinaron a fin de obtener 7-cloro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina como un sólido. MS (LC/MS): 153 [M+H]⁺, t_R (Condiciones de HPLC d): 0,9 min.

40 Esquema A8: Preparación de ácido (3-carbamoil-5-metil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acético.



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

A una solución de 5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina [76006-06-9] (1,00 g, 7,51 mmol) en DMF (15 ml) se 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% de 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 de HPLC d): 0,28 min.

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

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 calentó bajo 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 de HPLC d): 2,96 min.

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

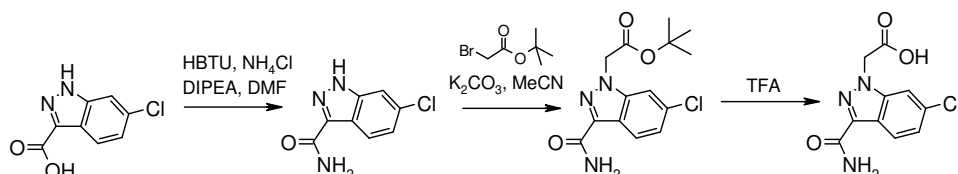
5 Una mezcla de ter-butil 2-(3-yodo-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetato (1,00 g, 2,55 mmol), Zn(CN)₂ (329 mg, 2,55 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (208 mg, 0,25 mmol), Pd₂(dba)₃ (233 mg, 0,25 mmol) en agua (2,7 ml) y DMF (20 ml) se sometió a irradiación de microondas a 120°C durante 30 min bajo argón. 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 cromatografía instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 2:1 a 1:1). MS (LC/MS): 273,0 [M+H]⁺; t_R (Condiciones de HPLC d): 3,04 min.

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

15 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, el sólido residual se suspendió en MeOH y se concentró al vacío a fin de obtener el compuesto del enunciado. MS: 235,0 [M+H]⁺; t_R (Condiciones de HPLC d): 0,24 min.

Esquema A9: Protocolo general para la preparación de ácido (3-carbamoil-6-cloro-indazol-1-il)-acético.

20



A. Amida de ácido 6-Cloro-1H-indazol-3-carboxílico.

25 A una solución de ácido 6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (500 mg, 2,54 mmol), NH₄Cl (408 mg, 7,63 mmol) y HBTU (144 mg, 3,82 mmol) en DMF (10 ml) se agregó DIPEA (1,33 ml, 7,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA, se concentró, el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con aq. 1N HCl. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró, y el producto se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 10/0 a 8/2). MS (UPLC/MS): 196,2 [M+H]⁺; t_R (Condiciones de HPLC c): 1,47 min.

B. Ácido (3-Carbamoil-6-cloro-indazol-1-il)-acético, ter-butil éster.

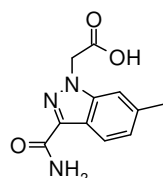
30 A una solución de amida del ácido 6-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (400 mg, 2,045 mmol) en CH₃CN (10 ml) se agregaron carbonato de potasio (565 mg, 4,09 mmol) y ter-butil 2-bromoacetato (0,362 ml, 2,454 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10/0 a 5/5) a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS (UPLC/MS): 327,2 [M+NH₄]⁺; t_R (Condiciones de HPLC c): 2,03 min.

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

40 A una solución de ácido (3-carbamoil-6-cloro-indazol-1-il)-acético, ter-butil éster (280 mg, 0,904 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se agregó TFA (0,69 ml, 9,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó 16 h a TA, se concentró, y 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 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 20 min, CH₃CN y H₂O contienen 0,1% TFA). MS (UPLC/MS): 254,2 [M+H]⁺, t_R (Condiciones de HPLC c): 1,43 min.

Ácido (3-Carbamoil-6-metil-indazol-1-il)-acético.

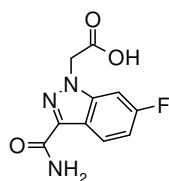
45



El compuesto del enunciado se preparó a partir de ácido 6-metil-1H-indazol-3-carboxílico como se describe en el Esquema A9 para la preparación de ácido (3-carbamoil-6-cloro-indazol-1-il)-acético. MS (UPLC/MS): 234,3 [M+H]⁺; t_R (Condiciones de HPLC c): 1,33 min.

50

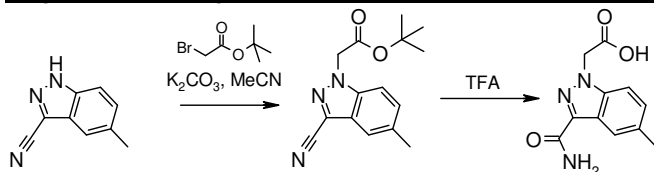
Ácido (3-Carbamoil-6-fluoro-indazol-1-il)-acético.



El compuesto del enunciado se preparó a partir de ácido 6-fluoro-1H-indazol-3-carboxílico como se describe en el Esquema A9 para la preparación de ácido (3-carbamoil-6-cloro-indazol-1-il)-acético. MS (UPLC/MS): 238,1 [M+H]⁺; t_R (Condiciones UPLC h): 0,55 min.

5

Esquema A10: Preparación de ácido (3-Carbamoil-5-metil-indazol-1-il)-acético.



A. Ácido (3-Ciano-5-metil-indazol-1-il)-acético, ter-butil éster.

A una solución de 5-metil-1H-indazol-3-carbonitrilo (260 mg, 1,654 mmol) en CH₃CN (6 ml) se agregaron carbonato de potasio (457 mg, 3,31 mmol) y ter-butil 2-bromoacetato (0,244 ml, 1,654 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h, luego se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se concentraron. El residuo bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 1:0 a 7:3). MS: 294,0 [M+Na]⁺, 215,9 [M-tBu]⁺; t_R (Condiciones de HPLC d): 3,98 min.

15

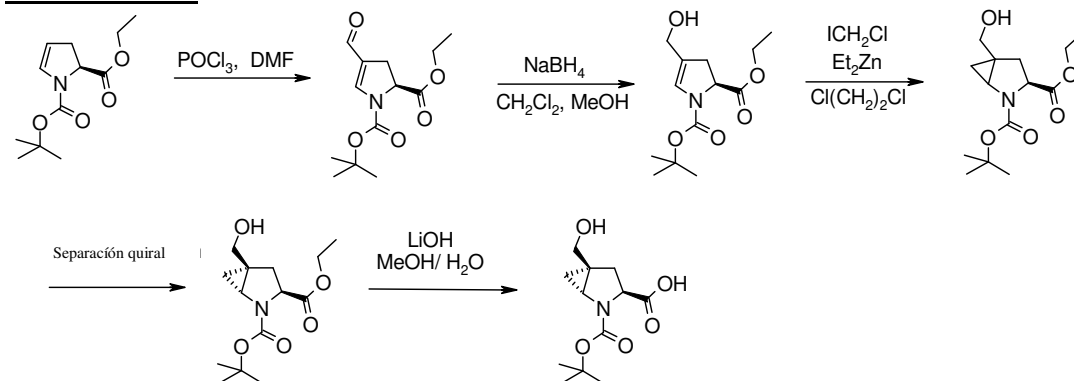
B. Ácido (3-Carbamoil-5-metil-indazol-1-il)-acético.

Una solución de ácido (3-ciano-5-metil-indazol-1-il)-acético, ter-butil éster (221 mg, 0,815 mmol) en TFA (3,9 ml) se sometió a irradiación de microondas a 140°C durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró, el sólido residual se suspendió en MeOH y se concentró al vacío a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS: 234,0 [M+H]⁺, 255,9 [M+Na]⁺; t_R (Condiciones de HPLC d): 2,60 min.

20

Parte B: Síntesis de diversos heterociclos de 5 miembros:

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



25

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 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 de HPLC c): 1,93 min.

30

35

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 CH₂Cl₂ (51,4 ml) se enfrió a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó NaBH₄ sólido (1 g, 24,7 mmol) en porciones manteniendo la temperatura a -78°C. MeOH (25,7 ml) se agregó por goteo, y la mezcla de

40

reacción se dejó alcanzar 0°C y se agitó 1,5 h a 0°C. La mezcla de reacción se apagó con sat. aq. NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂ (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo 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 como un aceite amarillo. R_f, TLC (c-hexano/EtOAc 1:1) = 0,30; MS (UPLC/MS): 272,2 [M+H]⁺, 316 [M+HCOO]⁻; t_R (Condiciones de 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 CH₂Cl₂ (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. Dietil zinc (1M en hexanos, 8,26 ml, 8,26 mmol) y diyodometano (0,73 ml, 9,08 mmol) se agregaron nuevamente, y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a -10°C durante 2 h para completar la reacción. Se agregó lentamente NH₄Cl aq. sat. (exotérmico) a -20°C seguido de CH₂Cl₂. Se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (x2). A las capas orgánicas combinadas se agregaron algunos cristales de Na₂S y agua (relación CH₂Cl₂/H₂O 20:1), y la mezcla bifásica se agitó durante 30 min. Se agregó agua, se separaron las capas, y 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 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 [M-Boc]⁺, 230,2 [M-tBu]⁺, 286,3 [M+H]⁺; t_R (Condiciones de HPLC c): 1,75 min.

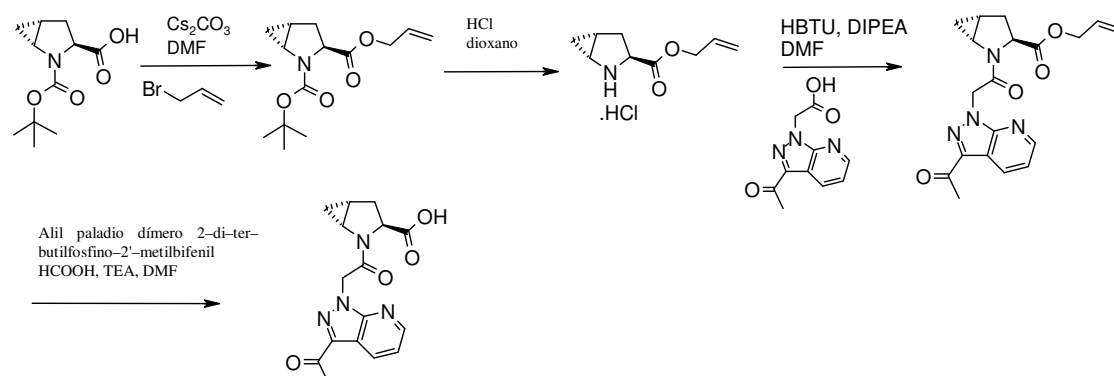
D. Ácido (1R,3S,5S)-5-Hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico, 2-ter-butil éster 3-etil éster.

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 HPLC quiral preparatoria (columna SMB columnas 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 H₂O (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 % KHSO₄ (hasta pH 1), se agregó EtOAc, y se separaron las capas (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a fin de obtener el compuesto del enunciado. MS: 258,3 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

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



A. Ácido (1R,3S,5R)-2-Azabiciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico, 3-alil éster 2-ter-butil éster.

A una solución de ácido (1R,3S,5R)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico, 2-ter-butil éster (1,5 g, 3,6 mmol) y Cs₂CO₃ (2,26 g, 6,9 mmol) en DMF (20 ml), se agregó alil bromuro (0,6 ml, 3,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 40 h a TA. DMF se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con 1N aq. HCl, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró, y el producto se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 4:6). MS (LC/MS): 167,9 [M-Boc]⁺, 290,0 [M+Na]⁺.

B. Ácido (1R,3S,5R)-2-Azabiciclo[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 luego se liofilizó a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS: 168,0 [M+H]⁺.

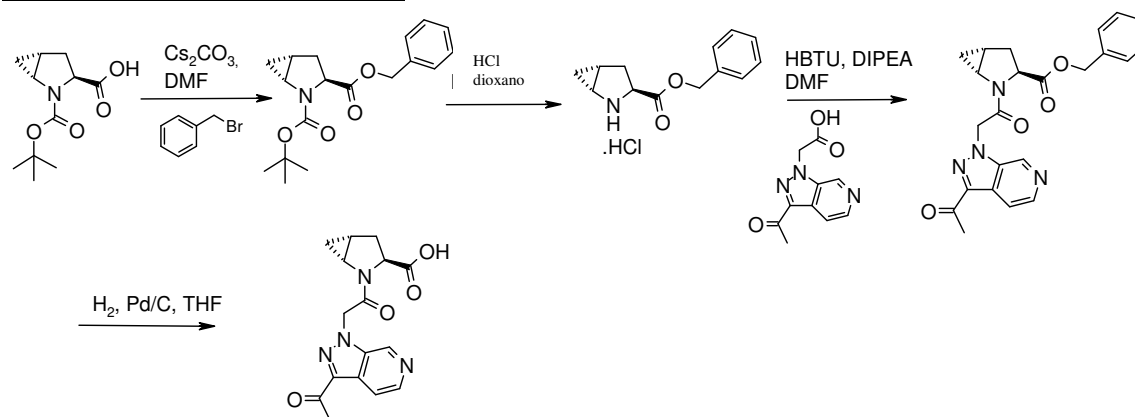
5 **C. Ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico, alil éster.**

10 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 sat. aq. NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron, y el producto se purificó 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 de HPLC d): 2,78 min.

15 **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.**

20 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 (1,86 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 sat. aq. NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH y se filtró sobre un cartucho de PL-Tiol. El filtrado se concentró. El residuo 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 contienen 0,1% TFA), y las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 328,9 [M+H]⁺, 351,0 [M+Na]⁺; t_R (Condiciones de HPLC e): 1,84 min, ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 8,66 (dd, 1H), 8,58 (m, 1H), 7,35 – 7,50 (m, 1H), 8,54 – 8,61 (m, 1H), 5,88 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 4,14 – 4,24 (m, 1H), 3,75 – 3,83 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,26 – 2,36 (m, 1H), 2,10 – 2,23 (m, 1H), 1,80 – 1,95 (m, 1H), 0,95 – 1,07 (m, 1H), 0,67 – 0,81 (m, 1H).

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.



35 **A. Ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico, 3-bencil éster 2-ter-butil éster.**

40 A una solución fría 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, luego se agregó bencil bromuro (1,045 ml, 8,80 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). Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases), se concentraron, y el producto se purificó 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 de HPLC d): 3,89 min.

45 **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 4N HCl en dioxano (10,6 ml, 42,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y luego se liofilizó a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 218 [M+H]⁺.

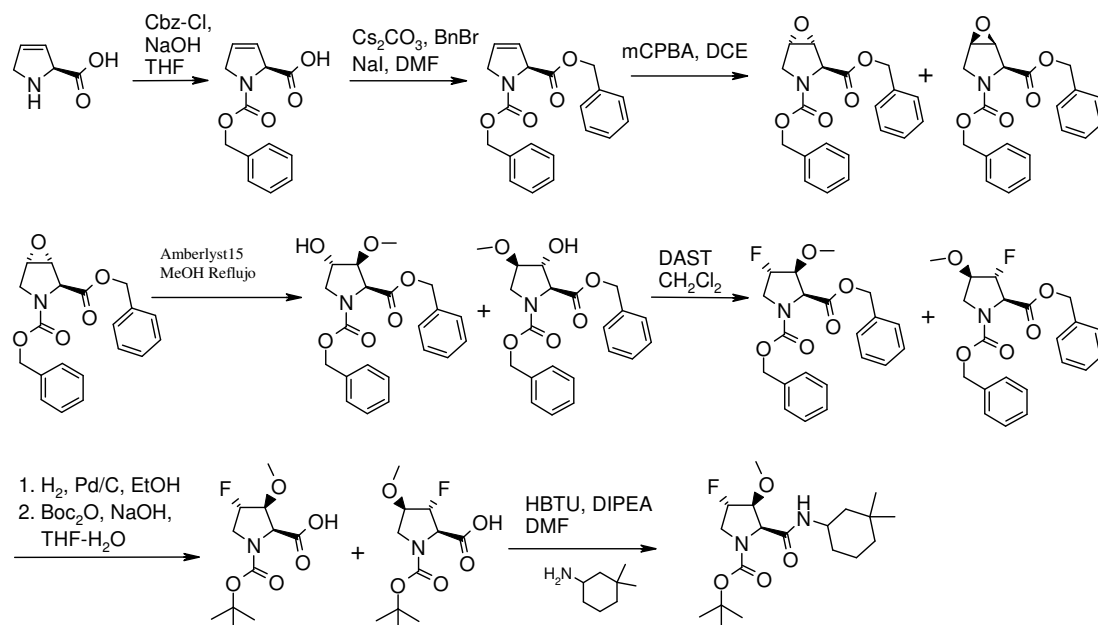
50 **C. Ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico, bencil éster.**

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 con EtOAc y se lavó sucesivamente con 1N aq. HCl y 5% aq. NaHCO₃. La capa orgánica se secó (separador de fases), se concentró, y el producto se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/ EtOAc 10:0 a 0:10). TLC, R_f (EtOAc) = 0,33; MS (UPLC/MS): 419 [M+H]⁺, t_R (Condiciones de 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 atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 72 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se lavó con MeOH. El filtrado y el lavado se concentraron a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS (UPLC/MS): 329 [M+H]⁺, t_R (Condiciones de HPLC d): 2,29 min.

Esquema B4: Preparación de ácido (2S,3S,4S)-2-(3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidina-1-carboxílico, ter-butil éster.



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

A una solución fría 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 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 de 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. La reacción 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 residuo bruto 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 de 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 manera similar a la descrita por J. Kenneth Robinson y 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. Luego se concentró. El residuo bruto se diluyó en CH₂Cl₂ (200 ml) y se lavó con sol. aq. de Na₂S₂O₅ 5% y con una solución sat. aq. 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). MS (UPLC/MS): 354 [M+H]⁺, t_R (Condiciones de HPLC c): 2,24 min. Se aisló también 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 de HPLC c): 2,15 min.

5 **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.**

10 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 concentró 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 como un aceite de color amarillo. MS (UPLC/MS): 386 [M+H]⁺, 430 [M+HCOO]⁻; t_R (Condiciones de HPLC c): 2,072 min.

15 **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.**

20 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 sat. aq. de NaHCO₃. Se separaron las capas, la capa acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂, 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 0:10) a fin de obtener una mezcla de los 2 regioisómeros como un sólido amarillo. MS (UPLC/MS): 388,3 [M+H]⁺, 405,3 [M+NH₄]⁺; t_R (Condiciones de HPLC c): 2,34 min.

25 **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.**

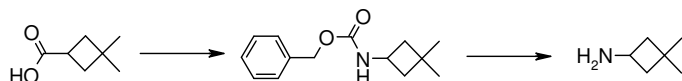
30 A una solución de ácido (2S,3S,4S)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico, dibencil éster (430 mg, 1,11 mmol) en MeOH (25 ml) se agregó Pd/C 10% (100 mg). La reacción se colocó bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 2 h, luego se filtró sobre fibra de vidrio, se enjuagó con MeOH (25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

35 **G: Ácido (2S,3S,4S)-2-(3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidina-1-carboxílico, ter-butil éster.**

40 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 (500 mg, 1,899 mmol), 3,3-dimetilciclohexanamina (342 mg, 2,089 mmol) y HBTU (1080 mg, 2,85 mmol) en DMF (6,3 ml) se agregó DIPEA (995 µl, 5,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y se concentró. El residuo bruto se recogió en EtOAc y se lavó sucesivamente con aq. HCl 1N y 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 10:0 a 8:2 luego isocrático 8:2) a fin de obtener el compuesto del enunciado. TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 5/5) = 0,39; MS (UPLC/MS): 317,0 [M-tBu]⁺, 395,0 [M+Na]⁺.

Parte C: Síntesis de intermediarios de cicloalquil-amina:

50 **Esquema C1: Preparación de 3,3-dimetil-ciclobutilamina, clorhidrato.**



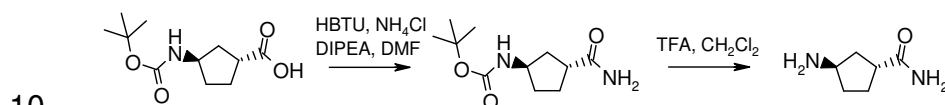
A. Ácido (3,3-Dimetil-ciclobutil)-carbámico, bencil éster.

55 A una solución de ácido 3,3-dimetilciclobutanocarboxílico (200 mg, 1,560 mmol) y TEA (261 µl, 1,873 mmol) en THF (5,2 ml) se agregó DPPA (405 µl, 1,873 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (5,2 ml), luego se agregó bencil alcohol (487 µl, 4,68 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 8 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se concentró, y 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) seguido de HPLC preparatoria (XBridge C18OBD, 5 µm, 30 x 100, eluyente 20 a 100% CH₃CN en H₂O en 12 min, CH₃CN y H₂O contienen 7,3 mM de NH₃, caudal 45 ml/min). Las fracciones puras se liofilizaron a fin de lograr el compuesto del enunciado. TLC, R_f (c-hexano/AcOEt 8/2) = 0,41; MS (UPLC/MS): 234,2 [M+H]⁺; t_R (Condiciones de HPLC b): 5,02 min.

B. 3,3-Dimetil-ciclobutilamina, clorhidrato.

5 A una solución de ácido (3,3-dimetil-ciclobutil)-carbámico, bencil éster (142 mg, 0,65 mmol) en EtOH (3 ml) y 4N HCl en dioxano (0,020 ml, 0,65 mmol) se agregó Pd/C (34,5 mg, 0,032 mmol). La mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de Celite y se lavó con EtOH. El filtrado se ajustó a pH ácido mediante la adición de 2 ml de 4N HCl en dioxano y se concentró. El compuesto del enunciado se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,13 (bs., 3 H), 3,58 – 3,70 (m, 1 H), 1,86 – 2,05 (m, 4 H), 1,10 (d, 6 H).

Esquema C2: Preparación de amida trifluoroacetato del ácido (1R,3R)-3-amino-ciclopentanocarboxílico.



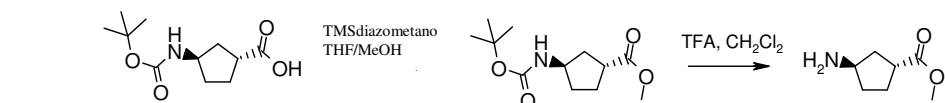
A. Ácido ((1R,3R)-3-Carbamoil-ciclopentil)-carbámico, ter-butil éster.

15 A una solución de ácido (1R,3R)-3-ter-butoxicarbonilamino-ciclopentanocarboxílico (250 mg, 1,09 mmol), NH₄Cl (117 mg, 2,18 mmol) y HBTU (620 mg, 1,63 mmol) en DMF (3,6 ml) se agregó DIPEA (0,57 ml, 3,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h y luego se concentró. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó sucesivamente con 1N aq. HCl y 5% aq. NaHCO₃. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró, y el producto se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 10:0 a 95:5). MS (LC/MS): 246,3 [M+NH₄]⁺, 173,0 [M-tBu]⁺.

B. Amida trifluoroacetato del ácido (1R,3R)-3-Amino-ciclopentanocarboxílico.

20 A una solución de ácido ((1R,3R)-3-carbamoil-ciclopentil)-carbámico, ter-butil éster (160 mg, 0,70 mmol) en CH₂Cl₂ (2,33 ml) se agregó TFA (1 ml, 12,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y se concentró hasta sequedad a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 129,0 [M+H]⁺.

Esquema C3: Protocolo general para la preparación de ácido (1R,3R)-3-Amino-ciclopentanocarboxílico, metil éster trifluoroacetato.



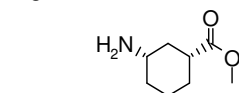
A. Ácido (1R,3R)-3-ter-Butoxicarbonilamino-ciclopentanocarboxílico, metil éster.

30 A una solución de ácido (1R,3R)-3-ter-butoxicarbonilamino-ciclopentanocarboxílico (250 mg, 1,09 mmol) en THF/MeOH (1/1, 3,6 ml) se agregó por goteo, a 0°C, trimetilsilildiazometano (2M en dietiléter, 1,09 ml, 2,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se concentró. El producto se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 7:3). MS (LC/MS): 266,0 [M+Na]⁺, 188,1 [M-tBu]⁺.

B. Ácido (1R,3R)-3-Amino-ciclopentanocarboxílico, metil éster trifluoroacetato.

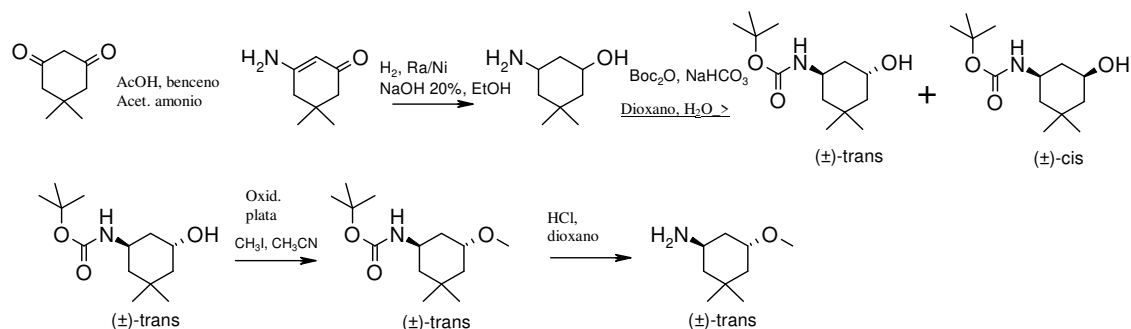
35 El compuesto del enunciado se preparó a partir de ácido (1R,3R)-3-ter-butoxicarbonilamino-ciclopentanocarboxílico, metil éster de una manera similar a la que se describe en la Etapa B del Esquema C2 para la preparación de amida trifluoroacetato del ácido (1R,3R)-3-amino-ciclopentanocarboxílico. MS : 144,1 [M+H]⁺.

Ácido (1R,3S)-3-Amino-ciclohexanocarboxílico, metil éster trifluoroacetato.



45 El compuesto del enunciado fue preparado usando los mismos procedimientos que se describen para la síntesis de ácido (1R,3R)-3-amino-ciclopentanocarboxílico, metil éster trifluoroacetato, en el Esquema C3 iniciando a partir de ácido (1R,3S)-3-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico. MS : 158,0 [M+H]⁺.

Esquema C4: Protocolo general para la preparación de (±)-trans-5-metoxi-3,3-dimetil-ciclohexilamina, clorhidrato.



A. 3-Amino-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona.

El compuesto del enunciado se preparó de manera similar a la descrita por P.G. Baraldi, *Synthetic Communications*, **1983**, 902. A una suspensión de 5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona (10 g, 71,3 mmol) en benceno (180 ml) se agregaron ácido acético (1,84 ml, 31,2 mmol) y acetato de amonio (11,0 g, 143 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 h, y el agua formada se eliminó en forma azeotrópica usando un aparato Dean-Stark. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se apagó con sat. aq. Na₂CO₃ y 1N aq. NaOH y se extrajo con CH₂Cl₂ varias veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS (UPLC/MS): 139,9 [M+H]⁺; t_R (Condiciones de HPLC i): 0,48 min

B. 5-Amino-3,3-dimetil-ciclohexanol.

A una solución de 3-amino-5,5-dimetil-ciclohex-2-enona (2 g, 14,37 mmol) en EtOH (20 ml) y aq. NaOH 20% (0,6 ml) se agregó níquel Raney (1,8 g). La mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno (500 kPa (5 bar)) a 60°C y se agitó durante dos días. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se filtró a través de medio Hyflo Super Gel con EtOH. El filtrado se concentró a fin de obtener la mezcla de diastereoisómeros directamente aplicada en la siguiente etapa sin purificación. MS (UPLC/MS): 144,1 [M+H]⁺.

C. Ácido ((±)-Trans-5-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexil)-carbámico, ter-butil éster, y ácido ((±)-cis-5-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexil)-carbámico, ter-butil éster.

A 5-amino-3,3-dimetil-ciclohexanol (2,05 g, 14,3 mmol) en dioxano/H₂O (1:1; 200 ml) se agregaron NaHCO₃ (1,2 g, 14,3 mmol) y Boc₂O (3,75 g, 17,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, se saturó con NaCl y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron, y el producto se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 5:5) a fin de obtener ácido ((±)-trans-5-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexil)-carbámico, ter-butil éster : TLC, R_f (Ciclo/AcOEt 5/1) = 0,23; MS (UPLC/MS): 261,1 [M+NH₄]⁺; t_R (Condiciones UPLC h): 0,93 min, y ácido ((±)-cis-5-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexil)-carbámico, ter-butil éster : TLC, R_f (Ciclo/AcOEt 5/1) = 0,16; MS (UPLC/MS): 244,1 [M+H]⁺; t_R (Condiciones UPLC h): 0,88 min.

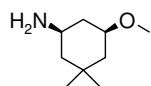
D. Ácido ((±)-Trans-5-metoxi-3,3-dimetil-ciclohexil)-carbámico, ter-butil éster.

Una mezcla de ácido ((±)-trans-5-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexil)-carbámico, ter-butil éster (800 mg, 3,29 mmol), óxido de plata (I) (1,676 g, 7,23 mmol) y yodometano (2,06 ml, 32,9 mmol) en CH₃CN (11 ml) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se llevó hasta TA y luego se filtró. Se agregaron H₂O y salmuera al filtrado, que se extrajo 2 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron, y el producto se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 7:3). TLC, R_f (Ciclo/AcOEt 5/1) = 0,56; MS (UPLC/MS): 275,3 [M+NH₄]⁺; t_R (Condiciones UPLC h): 1,13 min.

E. ((±)-Trans-5-metoxi-3,3-dimetil-ciclohexilamina, clorhidrato.

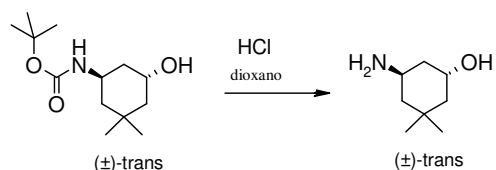
A una solución de ácido ((±)-trans-5-metoxi-3,3-dimetil-ciclohexil)-carbámico, ter-butil éster (390 mg, 1,51 mmol) en dioxano (0,5 ml) se agregó 4M HCl en dioxano (0,55 ml, 18,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y se concentró a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS (UPLC/MS): 158,1 [M+H]⁺; t_R (Condiciones UPLC h): 0,48 min.

((±)-Cis-5-metoxi-3,3-dimetil-ciclohexilamina, clorhidrato.



El compuesto del enunciado fue preparado como se describe para la síntesis de ((±)-trans-5-metoxi-3,3-dimetil-ciclohexilamina clorhidrato en el Esquema C4 etapas D y E iniciando a partir de ácido ((±)-cis-5-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexil)-carbámico, ter-butil éster (preparado como se describe en el Esquema C4 etapa C). MS (UPLC/MS): 158,1 [M+H]⁺; t_R (Condiciones UPLC h): 0,44 min.

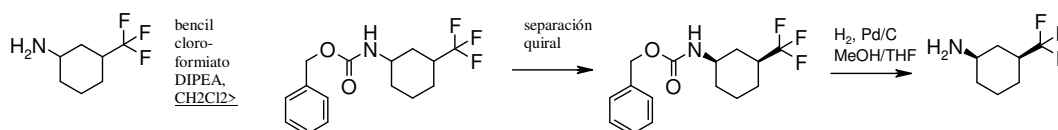
((±)-Trans-5-amino-3,3-dimetil-ciclohexanol, clorhidrato.



(±)-Trans-5-amino-3,3-dimetil-ciclohexanol, clorhidrato, fue preparado usando el mismo procedimiento que se describe para la síntesis de (±)-trans-5-metoxi-3,3-dimetil-ciclohexilamina, clorhidrato, en el Esquema C4 etapa E iniciando a partir de ácido ((±)-trans-5-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexil)-carbámico, ter-butil éster, sintetizado en el Esquema C4 etapa C. MS (UPLC/MS): 144,1 [M+H]⁺; t_R (Condiciones UPLC h): 0,33 min.

5

Esquema C5: Preparación de (1R,3S)-3-trifluorometil-ciclohexilamina, clorhidrato.



10 A. Ácido (3-Trifluorometil-ciclohexil)-carbámico, bencil éster.

A una solución de 3-trifluorometil-ciclohexilamina (2,5 g, 14,95 mmol) y DIPEA (3,92 ml, 22,43 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se agregó bencil cloroformiato (2,348 ml, 16,45 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y luego a TA durante la noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases), se concentraron, y el producto se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 6:4). MS (LC/MS): 301,9 [M+H]⁺, 324,0 [M+Na]⁺; t_R (Condiciones de HPLC d): 3,91 min.

15

20 B. Ácido ((1R,3S)-3-Trifluorometil-ciclohexil)-carbámico, bencil éster (Dia 4 de la separación quiral).

La mezcla de ácido (3-trifluorometil-ciclohexil)-carbámico, bencil éster, se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AD, 20 μm, 393 x 76,5 mm; eluyente heptano:MeOH 99:1, caudal: 80 ml/min) a fin de obtener ácido ((1R,3R) o (1S,3S)-3-trifluorometil-ciclohexil)-carbámico, bencil éster – Dia 1: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 x 4,6 mm, heptano:MeOH 99:1, caudal: 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 23,14 min, ((1R,3R) o (1S,3S)-3-trifluorometil-ciclohexil)-carbámico, bencil éster – Dia 2: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 x 4,6 mm, heptano:MeOH 99:1, caudal: 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 26,84 min, ácido ((1S,3R)-3-trifluorometil-ciclohexil)-carbámico bencil éster – Dia 3: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 x 4,6 mm, heptano:MeOH 99:1, caudal: 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 38,78 min y ácido ((1R,3S)-3-trifluorometil-ciclohexil)-carbámico bencil éster – Dia 4: t_R (Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 x 4,6 mm, heptano:MeOH 99:1, caudal: 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 48,92 min.

25

La estereoquímica Cis/trans relativa se asignó sobre la base de la RMN. Dia 1 y Dia 2 exhiben una estereoquímica trans relativa, Dia 3 y Dia 4 exhiben una estereoquímica cis relativa. La estereoquímica absoluta de Dia 4: ácido ((1R,3S)-3-trifluorometil-ciclohexil)-carbámico bencil éster se asignó por cristalografía de rayos X del **Ejemplo 49** preparado a partir del Dia 4. En consecuencia, Dia 3 es ácido ((1S,3R)-3-trifluorometil-ciclohexil)-carbámico bencil éster.

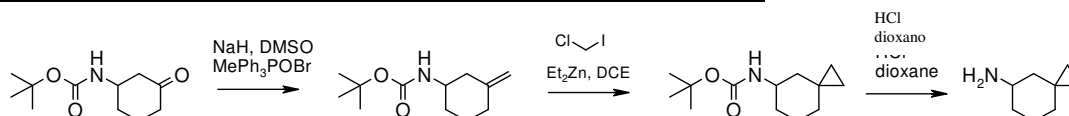
30

35 C. (1R,3S)-3-Trifluorometil-ciclohexilamina, clorhidrato.

A una solución de ácido ((1R,3S)-3-trifluorometil-ciclohexil)-carbámico, bencil éster (Dia 4) (745 mg, 2,47 mmol) en MeOH/THF (1/1, 50 ml) se agregó Pd/C (105 mg, 0,1 mmol), la mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de Celite, y se lavó con una solución de THF/MeOH. El filtrado y los lavados combinados se ajustaron a pH ácido mediante la adición de 3N aq. HCl y posteriormente se concentraron a fin de lograr el compuesto del enunciado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,11 (bs, 3 H), 3,11 (m, 1 H), 2,5 (m, 1 H, bajo DMSO pico residual), 2,13 (d, 1 H), 1,96 (d, 1 H), 1,83 (d, 2 H), 1,21 – 1,43 (m, 3 H), 1,13 (m, 1 H).

40

45 Esquema C6: Preparación de espiro[2.5]oct-5-ilamina, clorhidrato.



A. Ácido (3-Metileno-ciclohexil)-carbámico, ter-butil éster.

NaH (60% en aceite mineral, 0,375 g, 9,38 mmol) se disolvió bajo una atmósfera de argón en DMSO (5,21 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y se enfrió a 0°C. Luego una suspensión de metiltrifenilfosonio, bromuro (3,52 g, 9,85 mmol) en DMSO (10,42 ml) se entibió hasta la completa disolución y se agregó por goteo. La solución amarilla resultante se agitó a TA durante 30 min. Luego se agregó una solución de ácido (3-oxo-ciclohexil)-carbámico, ter-butil éster (1 g, 4,69 mmol) en DMSO (5,21 ml), y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. A continuación, se agregó agua, y la mezcla bruta se extrajo varias veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de

50

fases), se concentraron, y el producto se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 95:5). TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 9/1) = 0.73; MS (LC/MS): 155.9 [M-tBu]⁺, 234.1 [M+Na]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 6,75 (d, 1 H), 4,65 (d, 2 H), 3,14 – 3,24 (m, 1 H), 2,25 – 2,42 (m, 1 H), 2,15 (d, 1 H), 1,70 – 1,90 (m, 4 H), 1,38 (s, 9 H), 1,06 – 1,30 (m, 2 H).

5

B. Ácido espiro[2.5]oct-5-il-carbámico, ter-butil éster.

Cloroyodometano (440 µl, 6,06 mmol) se agregó a 0°C a una solución de ácido (3-metileno-ciclohexil)-carbámico, ter-butil éster (400 mg, 1,89 mmol) en DCE seco (6,3 ml) bajo una atmósfera inerte. Luego, se agregó dietil zinc 1M en hexano (3,03 ml, 3,03 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo varias veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases), se concentraron, y el producto se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 8:2). TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 9/1) = 0,45; MS (LC/MS): 170,1 [M-tBu]⁺, 248,1 [M+Na]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 6,66 (br, s., 1 H), 3,28 (m, 1 H, bajo H₂O pico residual), 1,77 (d, 1 H), 1,63 (m, 1 H), 1,42 – 1,58 (m, 2 H), 1,23 – 1,42 (m, 10 H), 1,10 (m, 1 H), 0,97 (d, 1 H), 0,75 (d, 1 H), 0,13 – 0,29 (m, 4 H).

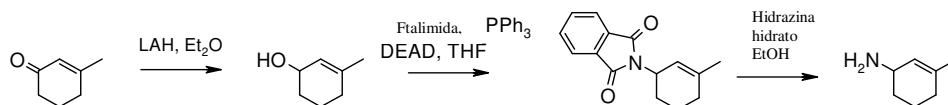
10

15

C. Espiro[2.5]oct-5-ilamina, clorhidrato.

A una solución de ácido espiro[2.5]oct-5-il-carbámico, ter-butil éster (495 mg, 2,197 mmol) en dioxano (7,3 ml) se agregó 4M HCl en dioxano (2,7 ml, 10,98 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se liofilizó a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 125,9 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm : 7,92 (bs., 1 H), 3,04 (t, 1 H), 1,96 (d, 1 H), 1,61 – 1,83 (m, 2 H), 1,46 – 1,61 (m, 1 H), 1,20 – 1,46 (m, 2 H), 1,16 (d, 1 H), 0,83 (d, 1 H), 0,28 – 0,43 (m, 2 H), 0,06 – 0,28 (m, 2 H).

20

Esquema C7: Preparación de 3-metil-ciclohex-2-enilamina clorhidrato.**A. 3-Metil-ciclohex-2-enol.**

5 A una solución de hidruro de litio aluminio (4M en Et₂O, 7,49 ml, 30 mmol) a 0°C se agregó por goteo una solución de 3-metilciclohex-2-enona (3 g, 27,2 mmol) en Et₂O (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA, se apagó con sat. aq. NH₄Cl y se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

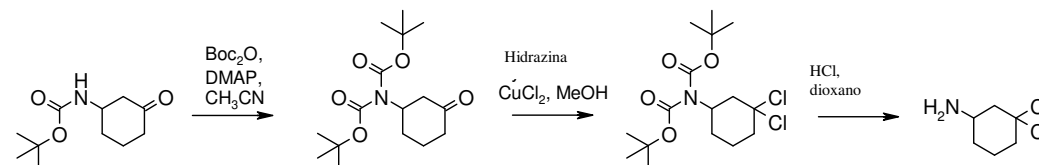
10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 5,36 (d, 1 H), 4,44 (d, 1 H), 3,96 (bs, 1 H), 1,73 – 1,95 (m, 2 H), 1,52 – 1,73 (m, 5 H), 1,26 – 1,52 (m, 2 H).

B. 2-(3-Metil-ciclohex-2-enil)-isoindol-1,3-diona.

15 A una solución de 3-metil-ciclohex-2-enol (1,6 g, 14,26 mmol), ftalimida (2,52 g, 17,12 mmol) y trifetilfosfina (5,61 g, 21,40 mmol) en THF (30 ml) se agregó DEAD (9,03 ml, 22,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA, se concentró, y el residuo 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 lograr el compuesto del enunciado. MS (UPLC/MS): 242,1 [M+H]⁺; t_R (Condiciones de HPLC c): 2,18 min.

C. 3-Metil-ciclohex-2-enilamina, clorhidrato.

20 A una solución de 2-(3-metil-ciclohex-2-enil)-isoindol-1,3-diona (300 mg, 1,24 mmol) en EtOH (10 ml) se agregó hidrazina hidrato (0,064 ml, 1,306 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. El precipitado formado se filtró y se descartó. Se agregó 4N HCl en dioxano al filtrado, y la evaporación de los volátiles logró el compuesto del enunciado, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Esquema C8: Preparación de 3,3-dicloro-ciclohexilamina.**A. Ácido (3-Oxo-ciclohexil)-biscarbámico, ter-butil éster.**

30 A una solución de ácido (3-oxo-ciclohexil)-carbámico, ter-butil éster (480 mg, 2,25 mmol) y DMAP (13,7 mg, 0,113 mmol) en CH₃CN (22,5 ml) se agregó Boc₂O (614 mg, 2,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, se vertió en H₂O/salmuera y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron, y 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). TLC, R_f (c-hexano/AcOEt 2/1) = 0,70; MS (UPLC/MS): 314,2 [M+H]⁺; t_R (Condiciones UPLC h): 1,20 min.

B. Ácido (3,3-Dicloro-ciclohexil)-biscarbámico, ter-butil éster.

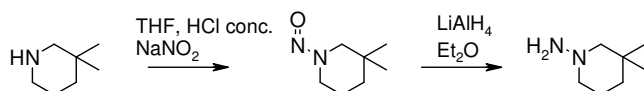
35 El compuesto del enunciado se preparó de manera similar a la descrita en WO2007/3056 A1, 2007. Hidrazina hidrato (1,55 ml, 31,9 mmol) se agregó a una suspensión de polvo de tamiz molecular 4Å (1,3 g) en MeOH (5 ml). La mezcla se agitó durante 15 min, luego se agregó una solución de ácido (3-oxo-ciclohexil)-biscarbámico, ter-butil éster (500 mg, 1,595 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a TA. La suspensión se filtró, y el filtrado se concentró a fin de obtener el intermediario hidrazona.

40 Una solución de CuCl₂ (150 mg, 11,17 mmol) en MeOH (5 ml) se trató con TEA (0,78 ml, 5,58 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 min a TA y se enfrió hasta 0°C. Luego una solución de la hidrazona bruta disuelta en MeOH (7 ml) se agregó por goteo durante 20 min, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, se apagó con salmuera y solución aq. de NH₃. La mezcla de reacción de color azul se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con sat. aq. NH₄Cl, salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

C. 3,3-Dicloro-ciclohexilamina, clorhidrato.

50 A una solución de ácido (3,3-dicloro-ciclohexil)-biscarbámico, ter-butil éster (410 mg, 1,1 mmol) en dioxano (1,5 ml) se agregó 4N HCl en dioxano (1,67 ml, 6,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. El precipitado formado se filtró, y el filtrado se evaporó hasta sequedad a fin de obtener el compuesto del enunciado. MS (UPLC/MS): 168,1–170,1 [M+H]⁺.

Esquema C9: Preparación de 3,3-dimetil-piperidin-1-ilamina.



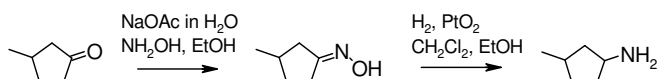
A. 3,3-Dimetil-1-nitroso-piperidina.

5 A una solución de 3,3-dimetilpiperidina (1 g, 8,83 mmol) en THF (50 ml) y HCl conc. (17,67 ml, 44,2 mmol) se agregó nitrato de sodio (0,792 g, 11,48 mmol) en porciones a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a TA. La mezcla bruta se extrajo varias veces con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (UPLC/MS): 143,1 [M+H]⁺; t_R (Condiciones de HPLC c): 1,42 min.

B. 3,3-Dimetil-piperidin-1-ilamina.

10 A una solución de hidruro de litio aluminio (0,64 g, 16,88 mmol) en Et₂O (35,0 ml) se agregó, a 0°C, una solución de 3,3-dimetil-1-nitroso-piperidina (1,2 g, 8,44 mmol) en Et₂O (17,50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA, se apagó con agua y se extrajo con Et₂O. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3,33 (m, 2 H, bajo H₂O pico residual), 3,23 (bs, 2 H), 1,44 – 1,59 (m, 2 H), 1,00 – 1,16 (m, 2 H), 0,89 (s, 6 H).

Esquema C10 : Preparación de 3-metil-ciclopentilamina, clorhidrato.



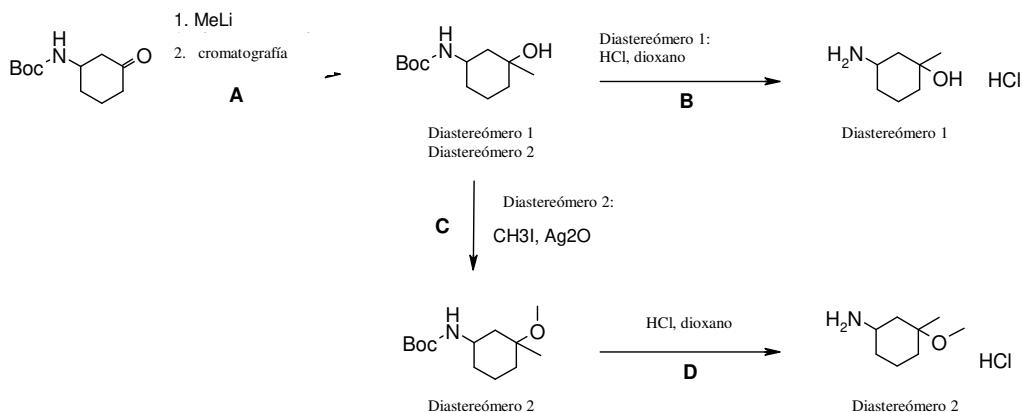
A. 3-Metil-ciclopentanona oxima.

20 A una solución de 3-metilciclopentanona (3,28 ml, 30,6 mmol) en EtOH (18 ml) se agregaron hidroxilamina clorhidrato (3,61 g, 52,0 mmol) y una solución de acetato de sodio (4,26 g, 52,0 mmol) en H₂O (36 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h, se enfrió hasta TA y se concentró. Al residuo acuoso se agregó salmuera y se extrajo varias veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (LC/MS): 113,9 [M+H]⁺; t_R (Condiciones de HPLC d): 2,33 min.

B. 3-Metil-ciclopentilamina, clorhidrato.

30 A una solución de 3-metil-ciclopentanona oxima (3,47 g, 30,7 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) y EtOH (155 ml) se agregó PtO₂ (1,5 g, 30,7 mmol). La mezcla se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con EtOH. HCl en MeOH (5 ml) se agregó al filtrado, que luego se concentró hasta sequedad. El residuo se suspendió en Et₂O y se filtró a fin de obtener el producto como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,10 (bs., 2 H), 3,37 – 3,61 (m, 1 H), 1,04 – 2,26 (m, 7 H), 0,88 – 1,03 (m, 3 H).

Esquema C11 : Preparación de 3-Amino-1-metilciclohexanol y de 3-metoxi-3-metilciclohexan-amina.



A. ter-Butil 3-hidroxi-3-metilciclohexilcarbamato – Diastereoisómero 1 y Diastereoisómero 2.

40 A una solución de ter-butil 3-oxociclohexilcarbamato racémico (2,0 g, 9,38 mmol) en THF seco (100 ml) a -78°C se agregó MeLi (1,6 M en dietil éter, 24,62 ml, 39,4 mmol) por goteo durante 30 min. La mezcla resultante se agitó durante 45 min a -78°C. Se agregó una segunda porción de MeLi (1,6 M en dietil éter, 24,62 ml, 39,4 mmol), y la mezcla se agitó durante 45 min a -78°C. La mezcla de reacción se apagó con solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (RediSep® Rf, Teledyne Isco,

120 g; gradiente: c-hexano/ EtOAc 100/0 a 70/30) a fin de lograr los compuestos del enunciado: Diastereómero 1: TLC, R_f (c-hexano/AcOEt 1/1, rociado con vanilina) = 0,45 y Diastereómero 2 (como una mezcla con el material de partida): TLC, R_f (c-hexano/AcOEt 1/1, rociado con vanilina) = 0,55.

5 **B. 3-Amino-1-metilciclohexanol, sal de clorhidrato – Diastereómero 1.**

Una mezcla de ter-butil 3-hidroxi-3-metilciclohexilcarbamato – Diastereómero 1 (100 mg, 0,436 mmol) en dioxano (1 ml) y HCl (4N en dioxano, 1,58 ml, 6,32 mmol) se agitó a TA bajo nitrógeno durante 2 h. La mezcla se concentró hasta sequedad a fin de lograr el compuesto del enunciado bruto, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. TLC, R_f (c-hexano/AcOEt 1/1, rociado con vanilina) = 0,06.

10

C. ter-Butil 3-metoxi-3-metilciclohexilcarbamato – Diastereómero 2.

A una solución de ter-butil 3-hidroxi-3-metilciclohexilcarbamato – Diastereómero 2 (que contenía ter-butil 3-oxociclohexilcarbamato, 670 mg) en acetonitrilo (20 ml) se agregó óxido de plata (1747 mg, 7,54 mmol) y yodometano (2,95 ml, 47,1 mmol). La suspensión se agitó durante 16 h a 80°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta 23°C, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (24 g) (gradiente: c-hexano/EtOAc 100/0 a 50/50) a fin de lograr el compuesto del enunciado como un aceite incoloro. TLC, R_f (c-hexano/AcOEt 8/2, rociado con vanilina) = 0,5; MS (UPLC/MS): 244,3 [M+H]⁺, 487,4 [2M+H]⁺.

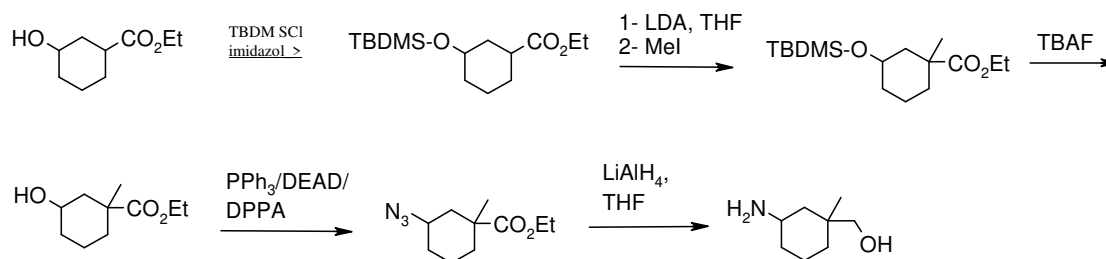
15

20 **D. 3-Metoxi-3-metilciclohexanamina, sal de clorhidrato – Diastereómero 2.**

A una solución de ter-butil (3-metoxi-3-metilciclohexil)carbamato –Diastereoisómero 2 (73 mg, 0,30 mmol) en dioxano (0,3 ml) se agregó HCl (4 N en dioxano, 0,45 ml), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. La solución de reacción se concentró a fin de lograr el compuesto del enunciado bruto, que se usó sin purificación en la siguiente etapa. MS (UPLC/MS): 144,2 [M+H]⁺.

25

Esquema C12: Preparación de (3-Amino-1-metilciclohexil)metanol, sal con clorhidrato.



30 **A. Etil 3-(ter-butildimetilsililoxi)ciclohexanocarboxilato.**

A una solución de etil 3-hidroxyciclohexanocarboxilato (13,0 g, 75 mmol) e imidazol (12,85 g, 189 mmol) en acetonitrilo (377 ml) se agregó ter-butilclorodimetilsilano (11,95 g, 79 mmol) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante la noche. Luego se apagó con salmuera y se extrajo con CH₂Cl₂ (x2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se trató con hexano (30 ml) en un baño ultrasónico y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el compuesto del enunciado bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice ((RediSep® Rf, Teledyne Isco, 125 g; gradiente: c-hexano/EtOAc 100/0 a 80/20) a fin de lograr etil 3-(ter-butildimetilsililoxi)ciclohexanocarboxilato como una mezcla diastereomérica. TLC, R_f (c-hexano/AcOEt 5/1) = 0,75.

35

40 **B. Etil 3-(ter-butildimetilsililoxi)-1-metilciclohexanocarboxilato.**

A una solución de etil 3-(ter-butildimetilsililoxi)ciclohexanocarboxilato (17 g, 59,3 mmol) en THF (400 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó LDA (1,8 M en THF, 49,5 ml, 89 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 10 min, y se agregó yodometano (6,5 ml, 104 mmol). Se dejó que la solución amarilla alcanzara lentamente 0°C, y se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío a fin de lograr el compuesto del enunciado, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

45

C. Etil 3-hidroxi-1-metilciclohexanocarboxilato.

A una solución de etil 3-(ter-butildimetilsililoxi)-1-metilciclohexanocarboxilato (18,3 g) en THF (300 ml) se agregó TBAF-trihidrato (22,36 g, 70,9 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La solución de reacción se diluyó con MTBE (500 ml) y se lavó sucesivamente con salmuera y H₂O. La capa acuosa se extrajo nuevamente con MTBE. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (67 g) (gradiente: c-hexano/EtOAc 100/0 a 70/30) a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS (UPLC/MS): 187,2 [M+H]⁺.

50

55

D. Etil 3-azido-1-metilciclohexanocarboxilato.

A una solución helada de etil 3-hidroxi-1-metilciclohexanocarboxilato (5,5 g, 28,1 mmol) y trifetilfosfina (7,36 g, 28,1 mmol) en THF (281 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó DEAD (97%, 4,58 ml, 28,1 mmol). Después de 5 minutos, se agregó difenilfosforil azida (6,06 ml, 28,1 mmol). La solución amarilla se agitó a 0°C durante 1 h y subsiguientemente, a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se apagó con H₂O/salmuera y se extrajo con MTBE (x2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (RediSep® Rf, Teledyne Isco, 120 g; gradiente: c-hexano/EtOAc 100/0 a 60/40) a fin de lograr el compuesto del enunciado bruto, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. TLC, Rf (c-hexano/AcOEt 2/1) = 0,75.

10 E. (3-Amino-1-metilciclohexil)metanol, sal de clorhidrato.

A una solución de etil 3-azido-1-metilciclohexanocarboxilato (3,62 g) en THF (120 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó LiAlH₄ (1 M en THF, 12 ml, 12 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 h. Se agregó sulfato decahidrato sódico a la mezcla de reacción a fin de destruir el exceso de hidruro de litio aluminio, y la mezcla se agitó durante 15 min. Luego se agregaron lentamente metanol y sulfato de sodio seco, y la suspensión fina se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró al vacío y se recogió en dietil éter (180 ml) y se filtró. Al filtrado se agregó HCl (4 N, 6,5 ml, 26 mol) a 0°C. Se formó de inmediato un precipitado de color blanco, que se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado. El sólido se secó al vacío a fin de lograr el 3-amino-1-metilciclohexil)metanol, sal de clorhidrato. MS (UPLC/MS): 144,2 [M+H]⁺; 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 7,97 (s, 3 H), 3,06–3,09 (m, 3 H), 1,91 (m, 1 H), 1,55–1,59 (m, 2 H), 1,42 (m, 1 H), 1,24 (m, 1 H), 1,13–1,15 (m, 3 H), 0,8 (s, 3 H). La esteoquímica relativa se asignó tentativamente sobre la base de experimentos de RMN-ROESY a una mezcla racémica de ((1S,3R)-3-(aminometil)-1-metilciclohexil)metanol y ((1R,3S)-3-(aminometil)-1-metilciclohexil)metanol (sales de clorhidrato).

25 Parte D: Síntesis de ejemplos 1 a 128.

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

Esquema D1: Protocolo general descrito para la preparación de Ejemplo 1: (3,3-dimetil-ciclobutil)-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.

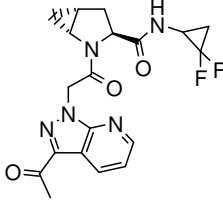
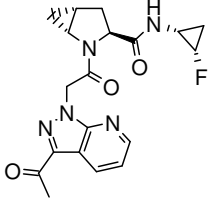
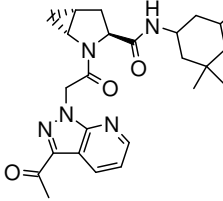
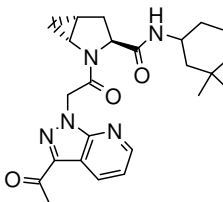
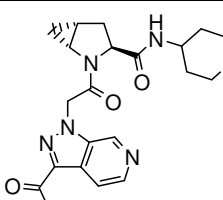
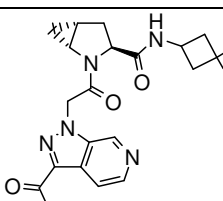
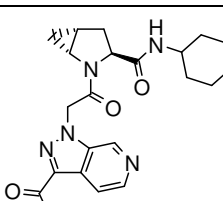
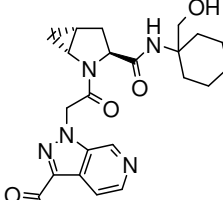


A una solución de ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (preparado como se describe en la Parte B, 261 mg, 0,64 mmol), 3,3-dimetil-ciclobutilamina clorhidrato (preparado como se describe en la Parte C, 108 mg, 0,637 mmol) y HBTU (290 mg, 0,764 mmol) en DMF (1,5 ml) se agregó DIPEA (334 μL, 1,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, y el producto se purificó por medio de la HPLC preparatoria (XBridge C18OBD, 5 μm, 30 x 100, caudal 45 ml/min, eluyente 5 a 99% CH₃CN en H₂O en 12 min, CH₃CN y H₂O contienen 7,3 mM de NH₃). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS (UPLC/MS): 410,3 [M+H]⁺, t_R (Condiciones de HPLC b): 3,58 min.

Los ejemplos a continuación se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales descritos en el Esquema D1 para la preparación de **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:

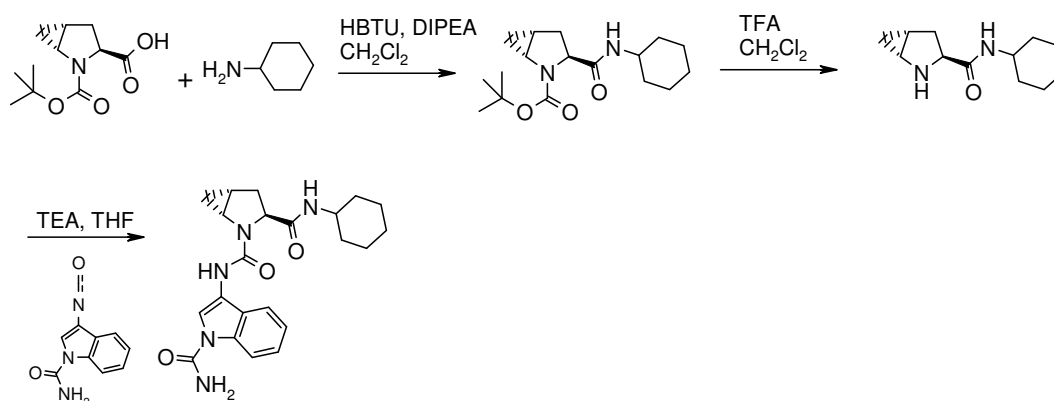
Ejemplo	Estructura	Denominación	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t _R (Condiciones de HPLC)
2		(2,2-dimetil-ciclopropil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico	(1[B2]); 396,1 [M+H] ⁺ , 418,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (e): 2,49 min.

3		(2,2-difluoro-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[B2], 3); 404,3 [M+H] ⁺ , 448,4 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (c): 1,59 min.
4		((1R,2S)-2-fluoro-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[B2], 3); 386,4 [M+H] ⁺ , 408,3 [M+Na] ⁺ ; t _R (c): 1,48 min.
5		(3,3,5-trimetil-ciclohexil)-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 diastereoisómeros)	(1[B2]); 452,0 [M+H] ⁺ , 474,1 [M+Na] ⁺ ; t _R (e): 3,35 min.
6		(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico	(1[B2]); 466,1 [M+H] ⁺ , 488,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (e): 3,46 min.
7		(2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico	(1[B3]); 440,0 [M+H] ⁺ , 462,1 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 2,98 min.
8		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 (3,3-difluoro-ciclobutil)-amida	(1[B3]); 418,0 [M+H] ⁺ , 439,9 [M+Na] ⁺ ; t _R (d): 2,55 min.
9		(3,3-difluoro-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	(1[B3]); 446,0 [M+H] ⁺ , 468,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 3,39 min.
10		(1-hidroximetil-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	(1[B3]); 440,0 [M+H] ⁺ , 462,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (e): 1,54 min.

11		(4,4-difluoro-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	(1[B3]); 446,0 [M+H] ⁺ , 468,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (e): 1,75 min.
12		((1R,3R)-3-carbamoiil-ciclopentil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico	(1[B2], 2[C2]); 439,0 [M+H] ⁺ , 483,3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (e): 1,26 min.
13		metil éster del ácido (1R,3R)-3-(((1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carbonil)-amino)-ciclopentano carboxílico	(1[B2], 2[C3]); 454,0 [M+H] ⁺ , 476,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (e): 2,35 min.
14		metil éster del ácido (1R,3S)-3-(((1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carbonil)-amino)-ciclohexanocarboxílico	(1[B2], 2[C3]); 468,1 [M+H] ⁺ , 490,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (e): 2,60 min.

(1) El derivado ácido sustituido fue preparado como se describe en la Parte B [Esquema]; (2) El derivado amina sustituido fue preparado como se describe en la Parte C [Esquema]; (3) T₃P se usó en lugar de HBTU en la etapa A.

5 **Esquema D2: Protocolo general descrito para la preparación de Ejemplo 15: 2-[(1-carbamoiil-1H-indol-3-il)-amida] 3-ciclohexilamida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico.**



10 **A. Ácido (1R,3S,5R)-3-Ciclohexilcarbamoiil-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 (250 mg, 1,1 mmol), ciclohexilamina (0,132 ml, 1,15 mmol) y HBTU (621 mg, 1,65 mmol) en CH₂Cl₂ (11 ml) se agregó DIPEA (0,576 ml, 3,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, se concentró, y 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 20 a 100% CH₃CN en H₂O en 20 min, CH₃CN y H₂O contenían 0,1% TFA). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS (UPLC/MS): 309,4 [M+H]⁺; t_R (Condiciones de HPLC c): 2,01 min.

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

A una solución de ácido (1R,3S,5R)-3-ciclohexilcarbamoiil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster (341 mg, 1,10 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agregó TFA (5 ml), y la mezcla resultante se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, se suspendió en MeOH y se concentró nuevamente a fin de obtener el compuesto

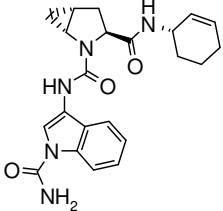
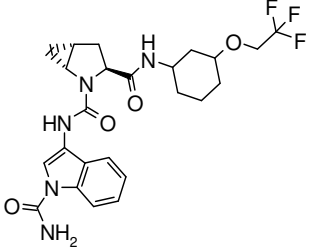
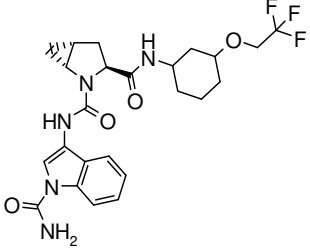
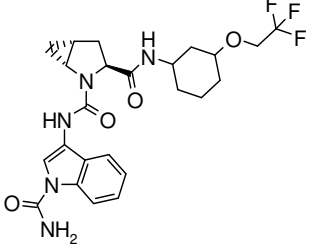
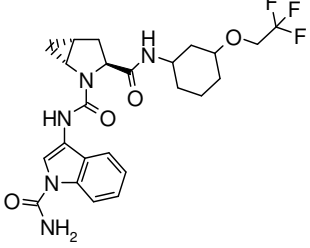
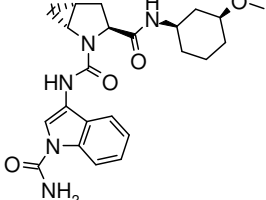
del enunciado, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (UPLC/MS): 209,3 [M+H]⁺; t_R (Condiciones de HPLC c): 1,10 min.

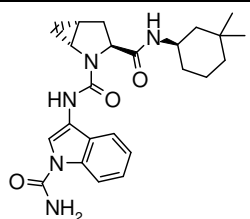
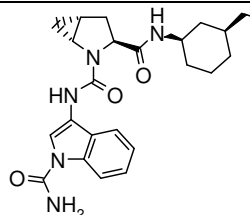
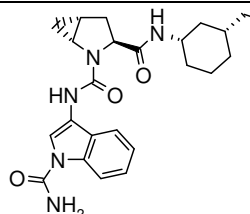
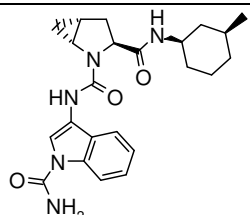
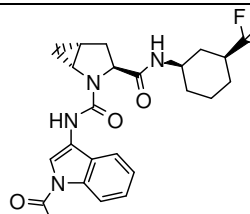
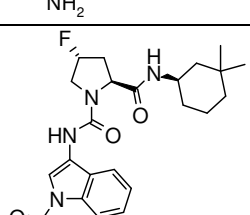
5 C. Ejemplo 15: 2-[(1-carbamoyl-1H-indol-3-yl)-amida] 3-ciclohexilamida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico.

10 A una solución de ciclohexilamida trifluoroacetato del ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (100 mg, 0,31 mmol) y TEA (0,108 ml, 0,77 mmol) en THF (5 ml) se agregó ácido 3-isocianato-indol-1-carboxílico amida (preparado como se describe en la Parte A, 62 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA bajo atmósfera inerte durante 1 h, luego se concentró, y 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 20 a 100% CH₃CN en H₂O en 20 min, CH₃CN y H₂O contenían 0,1% TFA). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS (UPLC/MS): 410,4 [M+H]⁺; t_R (Condiciones de HPLC c): 1,80 min.

15 *Los ejemplos a continuación fueron preparados de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Esquema D2 para la preparación de **Ejemplo 15** a partir de bloques de construcción comercialmente disponibles, si no se establece lo contrario (ver notas al final de la Tabla 2). En caso de uso de una amina racémica en la etapa A, la mezcla de diastereoisómeros puede separarse o bien en la etapa A o C (para detalles, referirse a la sección de métodos de separación).*

Tabla 2:

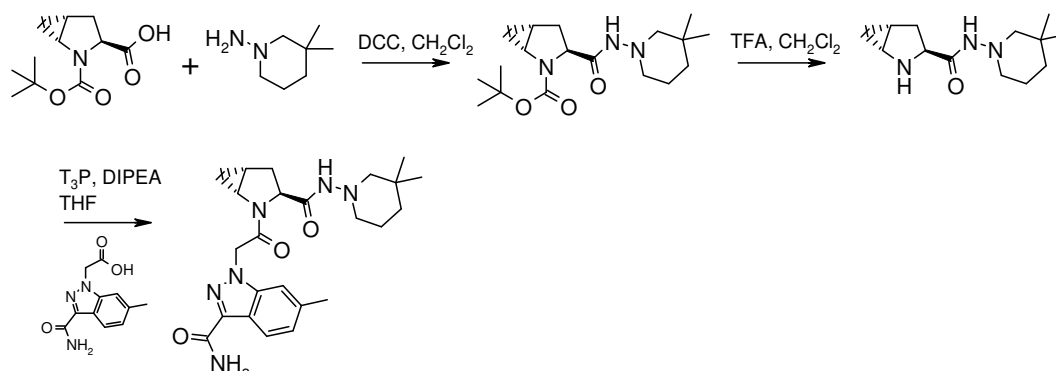
Ejemplo	Estructura	Denominación	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t _R (Condiciones de HPLC)
16		2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-(S)-ciclohex-2-enilamida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3,1,0]hexano-2,3-dicarboxílico	408 [M+H] ⁺ ; t _R (d): 3,79 min.
17		2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-ciclohexil]-amida] del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3,1,0]hexano-2,3-dicarboxílico - Día 1	(4[Método 1]); 508,0 [M+H] ⁺ ; t _R (b): 4,43 min.
18		2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-ciclohexil]-amida] del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3,1,0]hexano-2,3-dicarboxílico - Día 2	(4[Método 1]); 508,0 [M+H] ⁺ ; t _R (b): 4,38 min.
19		2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-ciclohexil]-amida] del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3,1,0]hexano-2,3-dicarboxílico - Día 3	(4[Método 1]); 508,0 [M+H] ⁺ ; t _R (b): 4,44 min.
20		2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-ciclohexil]-amida] del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3,1,0]hexano-2,3-dicarboxílico - Día 4	(4[Método 1]); 508,0 [M+H] ⁺ ; t _R (b): 4,39 min.
21		2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[(1R,3S)-3-metoxi-ciclohexil]-amida] del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3,1,0]hexano-2,3-dicarboxílico	440,0 [M+H] ⁺ ; t _R (b): 3,76 min.

22		2-[(1-carbamoi-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[((R)-3,3-dimetil-ciclohexil)-amida] del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza- biciclo[3,1,0]hexano-2,3-dicarboxílico	(1, 2, 4[Método 2]); 438,1 [M+H] ⁺ , 460,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (d): 3,39 min.
23		2-[(1-carbamoi-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[((1R,3S)-3-etil-ciclohexil)-amida] del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza- biciclo[3,1,0]hexano-2,3-dicarboxílico	(1, 2, 4[Método 3]); 438,1 [M+H] ⁺ ; t _R (b): 4,64 min.
24		2-[(1-carbamoi-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[((1S,3R)-3-etil-ciclohexil)-amida] del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza- biciclo[3,1,0]hexano-2,3-dicarboxílico	(1, 2, 4[Método 3]); 438,1 [M+H] ⁺ ; t _R (b): 4,60 min.
25		2-[(1-carbamoi-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[((1R,3S)-3-metil-ciclohexil)-amida] del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza- biciclo[3,1,0] hexano-2,3-dicarboxílico	(1, 2, 4[Método 4]); 424,0 [M+H] ⁺ , 446,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 4,37 min.
26		2-[(1-carbamoi-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[((1R,3S)-3-trifluorometil- ciclohexil)-amida] del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza- biciclo[3,1,0]hexano-2,3-dicarboxílico	(1, 2, 3[C5]); 478,0 [M+H] ⁺ , 500,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 4,41 min.
27		1-[(1-carbamoi-1H-indol-3-il)-amida] 2-[[((R)-3,3-dimetil-ciclohexil)-amida] del ácido (2S,4R)-4-Fluoro-pirrolidina- 1,2-dicarboxílico	(1, 2, 4[Método 5]); 444,3 [M+H] ⁺ , 442,4 [M- H] ⁻ ; t _R (b): 4,33 min.

(1) DMF se usó en lugar de CH₂Cl₂ en la etapa A; (2) HCl (4 M/dioxano) en dioxano se usó en lugar de TFA en CH₂Cl₂ en la etapa B; (3) El derivado amina sustituido usado en la etapa A fue preparado como se describe en la Parte C [Esquema]; (4) Para detalles relacionados con la separación de diastereoisómeros y asignación de estereoquímica ver sección de Separación [Método].

5

Esquema D3: Protocolo general descrito para la preparación de Ejemplo 28: amida del ácido 1-[2-[(1R,3S,5R)-3-(3,3-Dimetil-piperidin-1-ilcarbamoi)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil]-6-metil-1H-indazol-3-carboxílico.



A. Ácido (1R,3S,5R)-3-(3,3-Dimetil-piperidin-1-ilcarbamoil)-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 (650 mg, 2,86 mmol) en THF (30 ml) se agregó DCC (590 mg, 2,86 mmol). Después de 5 min de agitación, se agregó 3,3-dimetil-piperidin-1-ilamina (preparado como se describe en la Parte C, 403 mg, 3,15 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. El precipitado formado se filtró, y el filtrado se evaporó hasta sequedad. 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) a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS (UPLC/MS): 338,3 [M+H]⁺; t_R (Condiciones UPLC g): 1,10 min.

B. (3,3-dimetil-piperidin-1-il)-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-(3,3-dimetil-piperidin-1-ilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster (620 mg, 1,84 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agregó TFA (1,41 ml, 18,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA y se concentró. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (UPLC/MS): 238,2 [M+H]⁺; t_R (Condiciones UPLC g): 0,53 min.

C. Ejemplo 28: Amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3,3-Dimetil-piperidin-1-ilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-6-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

A una solución de (3,3-dimetil-piperidin-1-il)-amida trifluoroacetato del ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (100 mg, 0,14 mmol), ácido (3-carbamoil-6-metil-indazol-1-il) acético (preparado como se describe en la Parte A, 41,7 mg, 0,15 mmol) y T₃P (50% en EtOAc, 0,123 ml, 0,210 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se agregó DIPEA (0,07 ml, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA, se concentró, y el producto se purificó por HPLC preparatoria (Waters Sunfire C18 OBD, 5 μm, 30 x 100 mm, gradiente: 5 a 100% CH₃CN en H₂O en 20 min, Caudal: 40 ml/min). MS (UPLC/MS): 453,2 [M+H]⁺; t_R (Condiciones de HPLC c): 1,63 min.

Los ejemplos a continuación se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales descritos en el Esquema D3 para la preparación de **Ejemplo 28** a partir de bloques de construcción comercialmente disponibles, si no se establece lo contrario (ver notas al final de la Tabla 3):

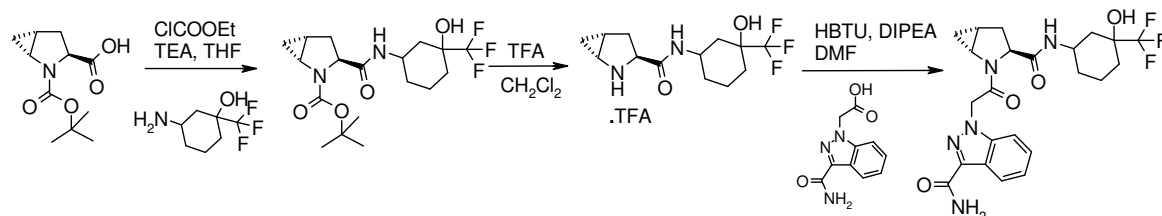
Tabla 3:

Ejemplo	Estructura	Denominación	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t _R (Condiciones de HPLC)
29		Amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3,3-Dimetil-piperidin-1-ilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-5-metil-1H-pirazol[3,4-c] piridina-3-carboxílico	(1[A8]); 454,3 [M+H] ⁺ , 498,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (c): 1,19 min.
30		(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3,1,0] hexano-3-carboxílico	(1[A3]); 546,3 [M+H] ⁺ , 590,3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (c): 1,73 min.

(1) El derivado ácido sustituido usado en la etapa C fue preparado como se describe en la Parte A [Esquema].

Esquema D4 : Protocolo general descrito para la preparación de Ejemplo 31: (3-hidroxi-3-trifluorometil-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.

5



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

10 A una solución de ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico, 2-ter-butil éster (0,087 g, 0,38 mmol) en THF seco (2 ml) a -20°C bajo atmósfera de nitrógeno se agregó TEA (0,11 ml, 0,764 mmol) y luego, por goteo, etilcloroformiato (0,37 ml, 0,382 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 90 min, y se agregó una solución de 3-amino-1-trifluorometil-ciclohexanol (0,07 g, 0,382 mmol) en THF seco (2 ml). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a -20°C durante 1 h, se entibió hasta TA y se agitó a 65°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NH_4Cl sat. aq. y salmuera, se secó (separador de fases) y se concentró a fin de obtener el compuesto del enunciado como una mezcla de diastereoisómeros, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. MS: 393,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 391,9 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

15

B. (3-hidroxi-3-trifluorometil-ciclohexil)-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-(3-hidroxi-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster (0,15 g, 0,38 mmol) en CH_2Cl_2 (2,5 ml) se agregó TFA (0,29 ml, 3,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en MeOH, se concentró y se secó al vacío a fin de obtener el compuesto del enunciado como un aceite de color amarillo, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. MS: 293,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

C. Ejemplo 31: amida del ácido 1-[2-[(1R,3S,5R)-3-(3-Hidroxi-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil]-1H-indazol-3-carboxílico.

30 A una solución de ácido (3-carbamoil-indazol-1-il)-acético (preparado como se describe en la Parte A, 34,4 mg, 0,10 mmol) en DMF (1 ml) se agregaron sucesivamente (3-hidroxi-3-trifluorometil-ciclohexil)-amida trifluoroacetato del ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (40 mg, 0,098 mmol), DIPEA (0,69 ml, 0,394 mmol) y HBTU (44,8 mg, 0,118 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h, se concentró, y 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 5% a 100% CH_3CN en H_2O en 20 min, CH_3CN y H_2O contenían 0,1% TFA). Las fracciones puras se combinaron, CH_3CN se evaporaron, y la solución acuosa resultante se liofilizó a fin de obtener el compuesto del enunciado como una mezcla de diastereoisómeros. MS: 494,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 492,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$; t_{R} (Condiciones de HPLC b): 3,37/3,47 min.

35

40 *Los ejemplos a continuación se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales descritos en el Esquema D4 para la preparación de Ejemplo 31 a partir de bloques de construcción comercialmente disponibles, si no se establece lo contrario (ver notas al final de la Tabla 4):*

Tabla 4 :

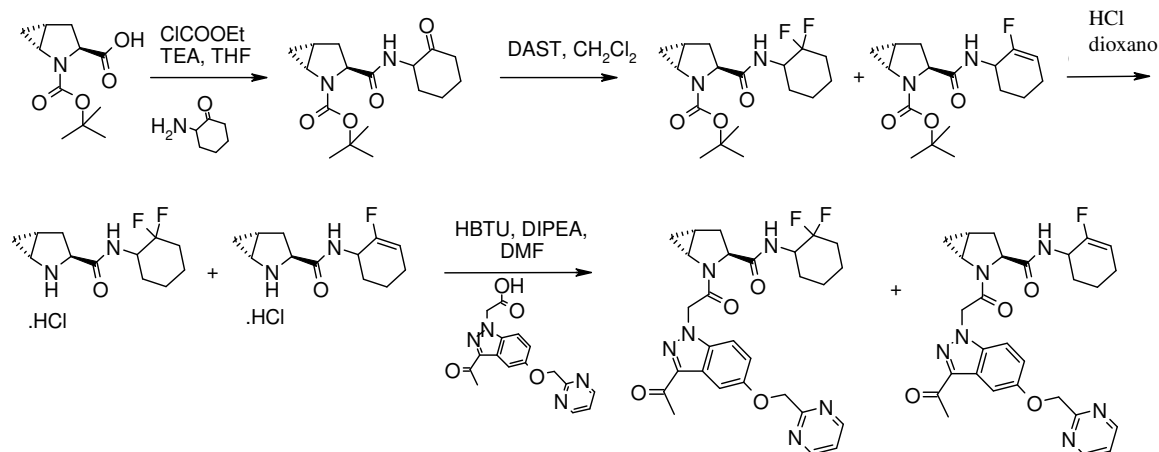
Ejemplo	Estructura	Denominación	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t _R (Condiciones de HPLC)
32		(trans-3-trifluorometoxi-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico	493,0 [M+H] ⁺ , 515,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 4,76 min
33		Amida del ácido 1-[2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-(trans-3-trifluorometoxi-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-etil]-1H-indazol-3-carboxílico	494,3 [M+H] ⁺ , 516,3 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 4,26 min
34		Amida del ácido 1-[2-[(1R,3S,5R)-3-(3-Hidroxi-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico (mezcla de diastereoisómeros)	495,1 [M+H] ⁺ , 493,1 [M-H] ⁻ ; t _R (b): 2,97 / 3,07 min
35		Amida del ácido 1-[2-[(1R,3S,5R)-3-(2,2-Difluoro-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(1); 347,1 [M+H] ⁺ , 445,1 [M-H] ⁻ ; t _R (b): 2,97 min.

(1) El compuesto del enunciado fue sintetizado a partir de ácido (1R,3S,5R)-3-(2,2-difluoro-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster (descrito en el **Ejemplo 36**) usando el procedimiento descrito en las etapas B y C del Esquema D4 y usando HCl en dioxano en lugar de TFA en la etapa B.

5

Ejemplo 36: (2,2-difluoro-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico - Dia 1, Ejemplo 37: (2,2-difluoro-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico - Dia 2, y Ejemplo 38: (2-fluoro-ciclohex-2-enil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico.

10



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

El compuesto del enunciado se preparó a partir de ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico, 2-ter-butil éster, y 2-amino-ciclohexanona [22374-48-7] usando el protocolo descrito en el Esquema D4, etapa A, para la preparación de (3-hidroxi-3-trifluorometil-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. MS: 345,0 [M+Na]⁺, 323,0 [M+H]⁺.

B. Ácido (1R,3S,5R)-3-(2,2-Difluoro-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster, y ácido (1R,3S,5R)-3-(2-fluoro-ciclohex-2-enilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster.

A una solución helada de ácido (1R,3S,5R)-3-(2-oxo-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster (1,15 g, 3,57 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se agregó por goteo trifluoruro de dietilaminoazufre (1,55 ml, 11,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 15 min, luego, a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se apagó con 10 ml de. NaHCO₃ sat. aq. Se separaron las capas, y la capa orgánica se secó (separador de fases) y se concentró. El residuo bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 66/33) a fin de aislar una mezcla de ácido (1R,3S,5R)-3-(2,2-difluoro-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster, MS: 367,0 [M+Na]⁺, 245,2 [M-Boc]⁺ y ácido (1R,3S,5R)-3-(2-fluoro-ciclohex-2-enilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster, MS: 347,2 [M+Na]⁺.

Alternativamente, ácido (1R,3S,5R)-3-(2,2-difluoro-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster, se aisló a partir de la mezcla bruta preparada como se describe en la Etapa B, por HPLC preparatoria-Masa (XBridge C18OBD, 5 µm, 30 x 100, caudal 45 ml/min, eluyente 5 a 99% CH₃CN en H₂O en 12 min, CH₃CN y H₂O contenían 7,3 mM de NH₃). MS: 367,0 [M+Na]⁺, 245,1 [M-Boc]⁺.

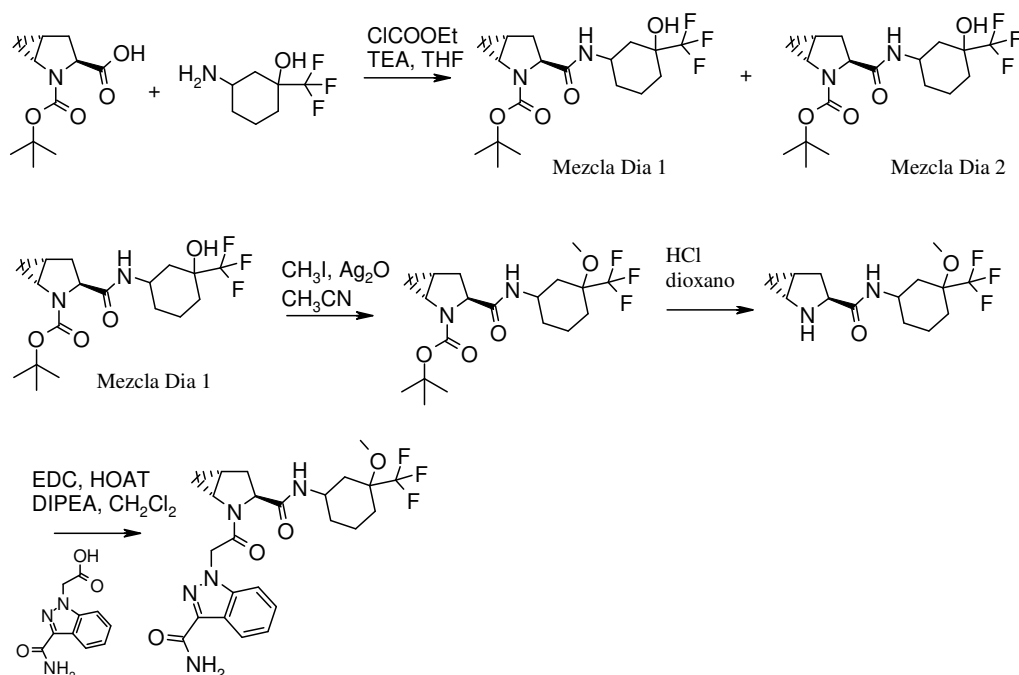
C. (2,2-difluoro-ciclohexil)-amida clorhidrato del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico y (2-fluoro-ciclohex-2-enil)-amida clorhidrato del ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico.

A la mezcla de ácido (1R,3S,5R)-3-(2,2-difluoro-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster, y ácido (1R,3S,5R)-3-(2-fluoro-ciclohex-2-enilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster (0,9 g, 2,61 mmol) en dioxano (20 ml) se agregó 4N HCl en dioxano (6,53 ml, 26,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, se congeló y se liofilizó a fin de lograr una mezcla de (2,2-difluoro-ciclohexil)-amida clorhidrato del ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico, MS: 245,1 [M+H]⁺, y (2-fluoro-ciclohex-2-enil)-amida clorhidrato del ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico, MS: 225,1 [M+H]⁺.

D. Ejemplo 36: (2,2-difluoro-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico - Dia 1, Ejemplo 37: (2,2-difluoro-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico - Dia 2, y Ejemplo 38: (2-fluoro-ciclohex-2-enil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico.

A la mezcla de (2,2-difluoro-ciclohexil)-amida clorhidrato del ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico y (2-fluoro-ciclohex-2-enil)-amida clorhidrato del ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (0,75 g, 2,09 mmol) en DMF (10 ml) se agregaron ácido [3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acético (preparado como se describe en la Parte A, 0,73 mg, 2,20 mmol), HBTU (1,19 g, 3,14 mmol) y DIPEA (1,46 ml, 8,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción bruta se sometió directamente a la purificación por HPLC preparatoria-Masa (XBridge C18OBD, 5 µm, 30 x 100, caudal 45 ml/min, eluyente 5 a 99% CH₃CN en H₂O en 12 min, CH₃CN y H₂O contenían 7,3 mM de NH₃) a fin de obtener (2-fluoro-ciclohex-2-enil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico, MS: 533,2 [M+H]⁺; t_R (Condiciones de HPLC f): 3,27 min, y (2,2-difluoro-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico, como una mezcla de 2 diastereoisómeros, MS: 553,2 [M+H]⁺; t_R (Condiciones de HPLC f): 3,33 min. SFC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AS-H, 250 x 30 mm; eluyente scCO₂:MeOH 83:17, caudal: 80 ml/min, presión: 15.000 kPa (150 bar)) proporcionó el diastereoisómero único: (2,2-difluoro-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico - Dia 1: t_R (SFC, Chiralpak AS-H, 250 x 4,6 mm, scCO₂:MeOH 75:25, caudal: 3 ml/min, detección: UV a 215 nm, presión: 15.000 kPa (150 bar)): 1,65 min, y (2,2-difluoro-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico - Dia 2: t_R (SFC, Chiralpak AS-H, 250 x 4,6 mm, scCO₂:MeOH 75:25, caudal: 3 ml/min, detección: UV a 215 nm, presión: 15.000 kPa (150 bar)): 2,37 min.

Ejemplo 39: Amida del ácido 1-[2-[(1R,3S,5R)-3-(3-Metoxi-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil]-1H-indazol-3-carboxílico - Mezcla Dia 1.



A. ter-butil éster del ácido (1R,3S,5R)-3-(3-Hidroxi-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo [3.1.0]hexano-2-carboxílico - Mezcla Dia 1 y Mezcla Dia 2.

5 El compuesto del enunciado se preparó a partir de ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico, 2-ter-butil éster, y 3-amino-1-trifluorometil-ciclohexanol usando el protocolo descrito en el Esquema D4 etapa A para la preparación de (3-hidroxi-3-trifluorometil-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-acetil-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico, a fin de obtener, luego de la purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice, (c-hexano/EtOAc 10/0 a 0/10): ácido (1R,3S,5R)-3-(3-hidroxi-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster - Mezcla Dia 1, TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 5/5) = 0,26, MS: 393,0 [M+H]⁺ y ácido (1R,3S,5R)-3-(3-hidroxi-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster - Mezcla Dia 2, TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 5/5) = 0,21, MS: 393,0 [M+H]⁺.

B. Ácido (1R,3S,5R)-3-(3-Metoxi-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo [3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster - Mezcla Dia 1.

15 A una solución de ácido (1R,3S,5R)-3-(3-hidroxi-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster - Mezcla Dia 1 (84 mg, 0,214 mmol) en CH₃CN (5 ml) en un Q-Tube, se agregaron óxido de plata (119 mg, 0,514 mmol) y yodometano (0,201 ml, 3,21 mmol). La suspensión se agitó durante 4 h a 80°C (50% conversión). Luego, yodometano (0,201 ml, 3,21 mmol) y óxido de plata (119 mg, 0,514 mmol) se agregaron nuevamente, y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción bruta se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10/0 a 4/6) a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS: 407,0 [M+H]⁺.

C. (3-metoxi-3-trifluorometil-ciclohexil)-amida clorhidrato del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico - Mezcla Dia 1.

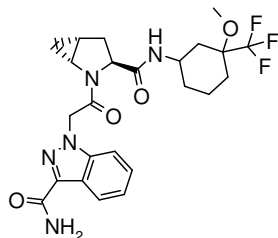
25 A una solución de ácido (1R,3S,5R)-3-(3-metoxi-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster - Mezcla Dia 1 (82 mg, 0,202 mmol) en dioxano (0,250 ml) se agregó HCl (4 N en dioxano, 0,6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA y se concentró hasta sequedad a fin de obtener el compuesto del enunciado. MS: 307,2 [M+H]⁺.

D. Ejemplo 39: Amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3-Metoxi-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico - Mezcla Dia 1.

35 A una solución de (3-metoxi-3-trifluorometil-ciclohexil)-amida clorhidrato del ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico - Mezcla Dia 1 (82 mg, 0,20 mmol), (3-carbamoil-indazol-1-il)-ácido acético (preparado como se describe en la Parte A, 44,0 mg, 0,20 mmol), HOAT (31,5 mg, 0,23 mmol) y DIPEA (0,105 ml, 0,60 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se agregó EDC (42,4 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 7 h, se vertió en H₂O y HCl aq. 0,1 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x). Los extractos combinados se lavaron con Na₂CO₃ sat. q. se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron, y 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 5 a 100% CH₃CN en H₂O en 20 min, CH₃CN y H₂O contenían 0,1% TFA). Las fracciones puras se combinaron, se vertieron en Na₂CO₃ sat. aq. y se extrajeron con CH₂Cl₂ (2x). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a fin de

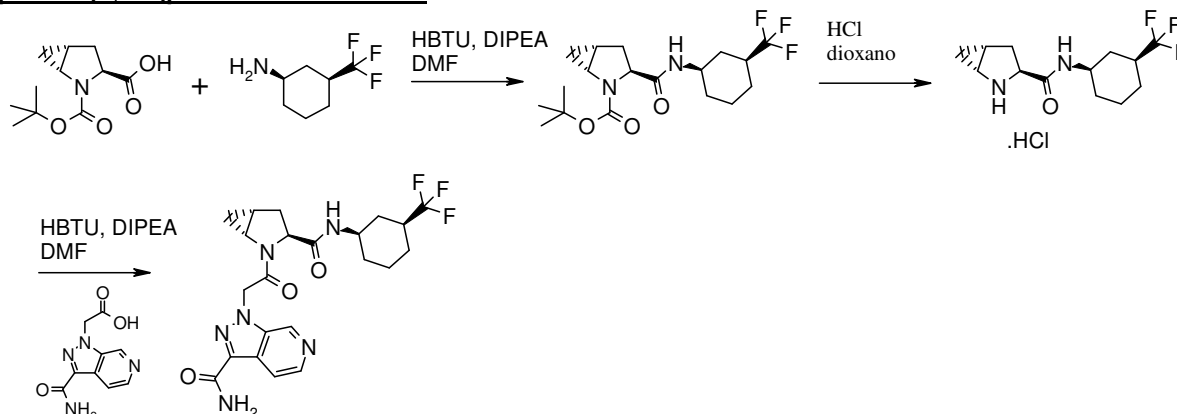
lograr el compuesto del enunciado. MS (UPLC/MS): 508,2 [M+H]⁺, 552,2 [M+HCOO]⁻; t_R (Condiciones de HPLC f): 3,64 min.

5 **Ejemplo 40: Amida del ácido 1-[2-[(1R,3S,5R)-3-(3-Metoxi-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil]-1H-indazol-3-carboxílico - Mezcla Dia 2.**



10 El compuesto del enunciado se preparó a partir de ácido (1R,3S,5R)-3-(3-hidroxi-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster- Mezcla Dia 2 (preparado en la etapa A de **Ejemplo 39**) usando el mismo protocolo que se describe para el **Ejemplo 39** etapas B, C y D. MS (UPLC/MS): 508,2 [M+H]⁺, 552,2 [M+HCOO]⁻; t_R (Condiciones de HPLC f): 3,67 min.

Esquema D5: Protocolo general descrito para la preparación de Ejemplo 41: Amida del ácido 1-[2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil]-1H-pirazolol[3,4-c]piridina-3-carboxílico.



15 **A. Ácido (1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-Trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-2-carboxílico, ter-butil éster.**

20 A una solución de ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico, 2-ter-butil éster (536 mg, 2,357 mmol), (1R,3S)-3-trifluorometil-ciclohexilamina, clorhidrato (preparado como se describe en la Parte C, 480 mg, 2,357 mmol) y HBTU (1073 mg, 2,83 mmol) en DMF (10 ml) se agregó DIPEA (1,24 ml, 7,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, se concentró y se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10/0 a 5/5) a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 277,0 [M-Boc]⁺, 399,0 [M+Na]⁺; t_R (Condiciones de HPLC d): 3,62 min.

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

30 A ácido (1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-2-carboxílico, ter-butil éster (768 mg, 2,04 mmol) se agregó 4N HCl en dioxano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA y se concentró a fin de obtener el compuesto del enunciado, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (LC/MS): 277,0 [M+H]⁺.

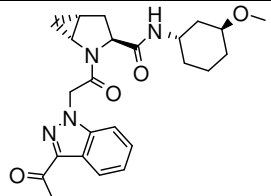
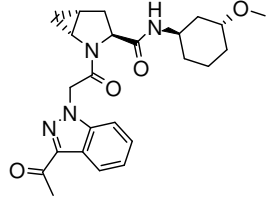
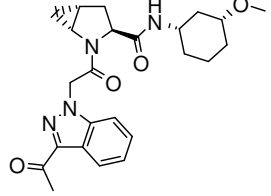
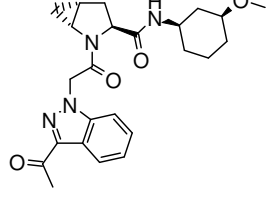
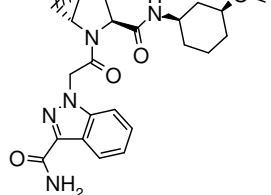
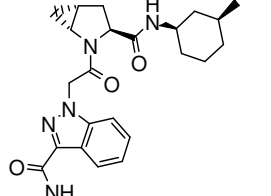
35 **C. Ejemplo 41: Amida del ácido 1-[2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil]-1H-pirazolol[3,4-c]piridina-3-carboxílico.**

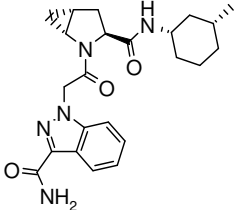
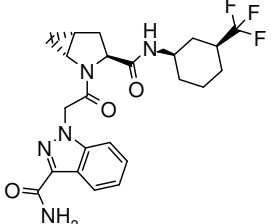
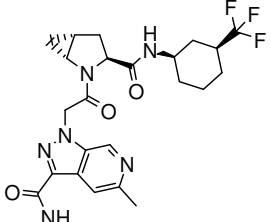
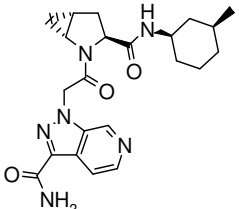
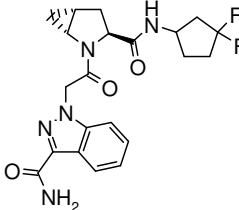
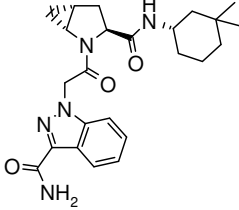
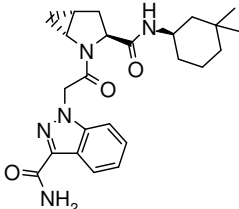
40 A una solución de ácido (3-carbamoil-pirazolol[3,4-c]piridin-1-il)-acético, trifluoroacetato (preparado como se describe en la Parte A, 30 mg, 0,09 mmol), ((1R,3S)-3-trifluorometil-ciclohexil)-amida clorhidrato del ácido (1R,3S,5R)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (28,1 mg, 0,09 mmol) y HBTU (40,9 mg, 0,108 mmol) en DMF (1 ml) se agregó DIPEA (0,047 ml, 0,269 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h, y el producto se purificó por medio de la HPLC preparatoria (XBridge C18OBD, 5 µm, 30 x 100 mm, caudal 45 ml/min, eluyente 5 a 100% CH₃CN en H₂O en 12 min, CH₃CN y H₂O contenían 7,3 mM de NH₃). Las fracciones puras se liofilizaron a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 479,0 [M+H]⁺, 501,1 [M+Na]⁺; t_R (Condiciones de HPLC b): 3,49 min.

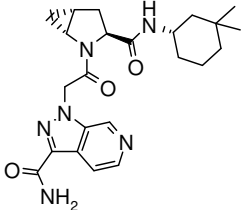
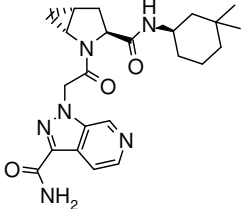
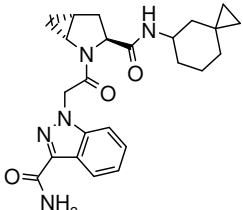
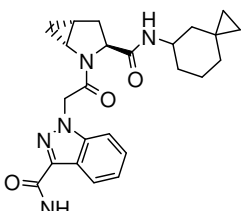
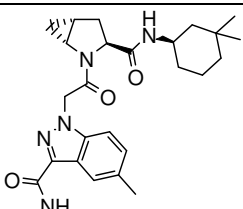
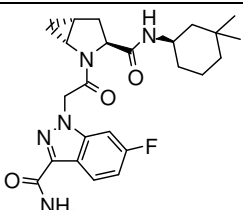
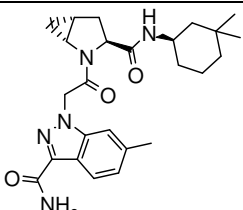
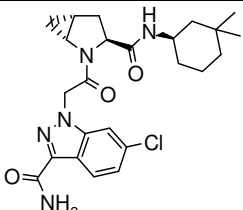
5

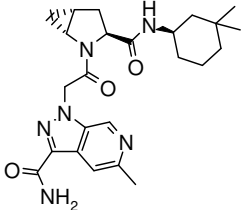
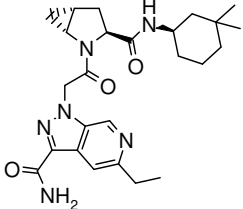
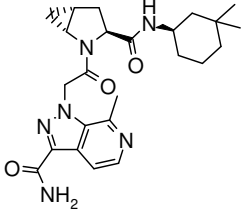
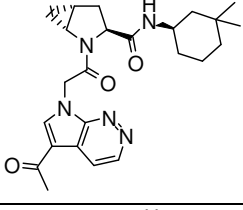
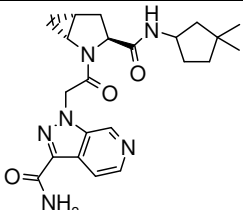
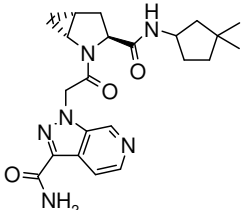
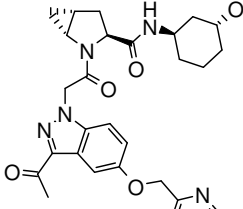
Los ejemplos a continuación se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales descritos en el Esquema D5 para la preparación de **Ejemplo 41** a partir de bloques de construcción comercialmente disponibles, si no se establece lo contrario (ver notas al final de la Tabla 5). En caso de usar una amina racémica en la etapa A, la mezcla de diastereoisómeros puede separarse o bien en la etapa A o C (para detalles, referirse a la sección de método de separación).

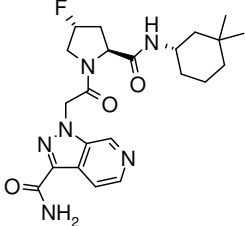
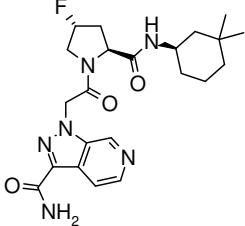
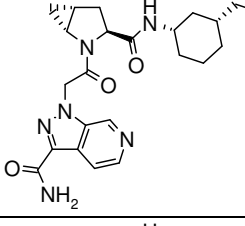
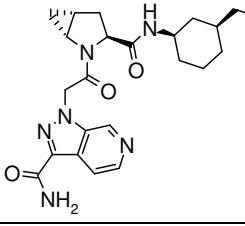
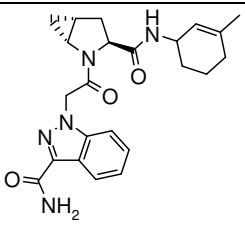
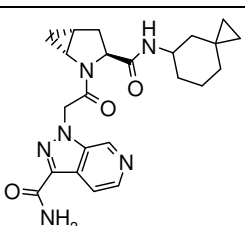
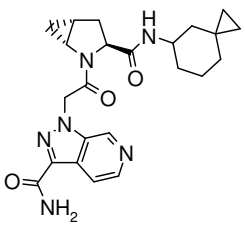
Tabla 5:

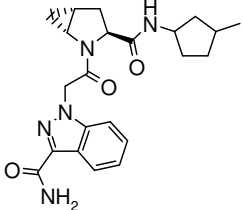
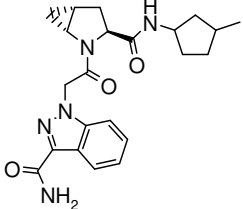
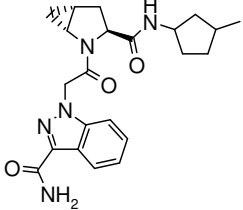
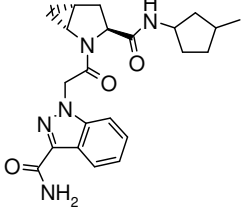
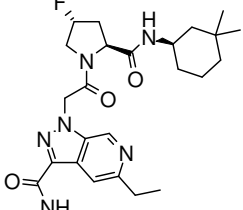
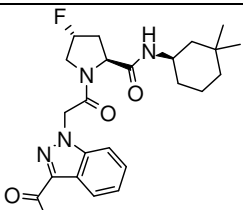
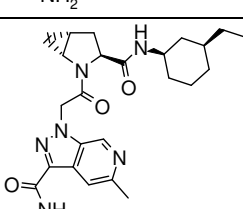
Ejemplo	Estructura	Denominación	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t _R (Condiciones de HPLC)
42		((1S,3S)-3-metoxi-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico	(4, 7, 11); 461,0 [M+Na] ⁺ , 483,3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (b): 4,18 min
43		((1R,3R)-3-metoxi-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico	(4, 7, 11); 439,1 [M+H] ⁺ , 461,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 4,16 min
44		((1S,3R)-3-metoxi-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico	(4, 7, 11); 439,1 [M+H] ⁺ , 461,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 4,10 min
45		((1R,3S)-3-metoxi-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico	(4, 7, 11); 439,1 [M+H] ⁺ , 461,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 4,11 min
46		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-Metoxi-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico	(4, 7); 440,0 [M+H] ⁺ , 462,1 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 3,53 min
47		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-Metil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico	(5[A6], 9[Método 4]); 424,0 [M+H] ⁺ , 446,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 4,19 min.

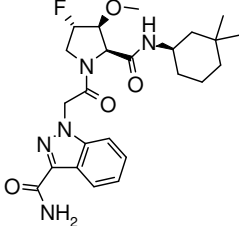
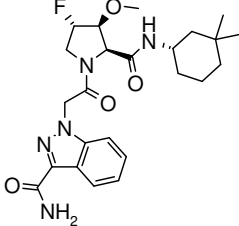
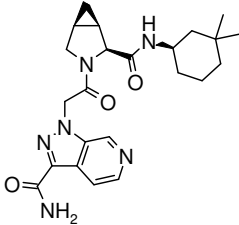
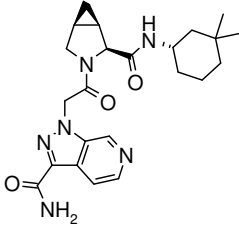
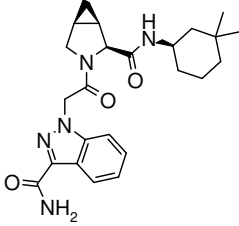
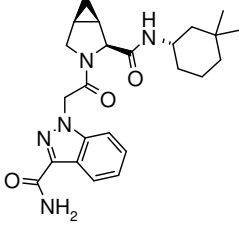
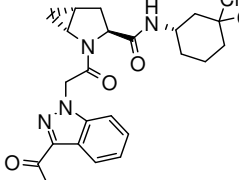
48		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,3R)-3-Metil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico	(5[A6], 9[Método 4]); 424,1 [M+H] ⁺ , 446,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 4,18 min.
49		amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-etil}-1H-indazol-3-carboxílico	(2[C5], 5[A6]); 478,0 [M+H] ⁺ , 500,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 4,23 min.
50		amida del ácido 5-Metil-1-{2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(2[C5], 5[A8]); 493,0 [M+H] ⁺ , 515,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 3,53 min.
51		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-Metil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(5[A7], 9[Método 4]); 425,0 [M+H] ⁺ , 447,1 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 3,41 min.
52		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3,3-Difluoro-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico	(5[A6]); 432,0 [M+H] ⁺ , 454,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (d): 2,76 min.
53		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((S)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico	(5[A6], 9[Método 2]); 438,1 [M+H] ⁺ , 460,1 [M+Na] ⁺ ; t _R (d): 3,26 min.
54		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico	(5[A6], 9[Método 2]); 438,1 [M+H] ⁺ , 460,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (d): 3,26 min.

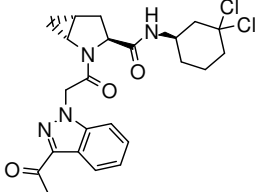
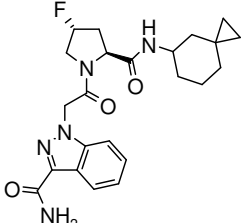
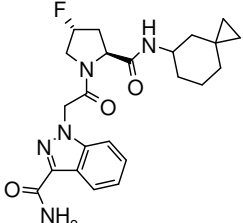
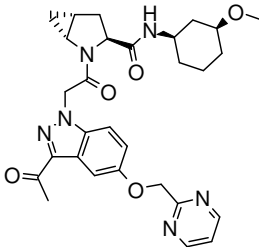
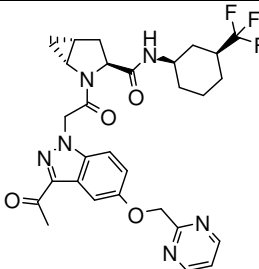
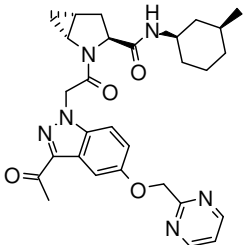
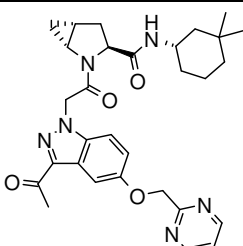
55		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((S)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(5[A7], 9[Método 2]); 439,1 [M+H] ⁺ , 461,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (d): 2,81 min.
56		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(5[A7], 9[Método 2]); 439,1 [M+H] ⁺ , 461,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (d): 2,80 min.
57		amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-(espiro[2,5]oct-5-ilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-etil}-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 1	(2[C6], 5[A6], 9[Método 6]); 436,0 [M+H] ⁺ , 458,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (d): 3,18 min.
58		amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-(espiro[2,5]oct-5-ilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-etil}-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 2	(2[C6], 5[A6], 9[Método 6]); 436,0 [M+H] ⁺ , 458,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (d): 3,18 min.
59		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-5-metil-1H-indazol-3-carboxílico	(5[A10], 9[Método 2]); 452,0 [M+H] ⁺ , 474,1 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 4,55 min.
60		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-6-fluoro-1H-indazol-3-carboxílico	(5[A9], 9[Método 2]); 456,1 [M+H] ⁺ , 478,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 4,49 min.
61		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-6-metil-1H-indazol-3-carboxílico	(5[A9], 9[Método 2]); 452,0 [M+H] ⁺ , 474,1 [M+Na] ⁺ ; t _R (e): 3,00 min.
62		amida del ácido 6-Cloro-1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-dimetil-ciclohexil carbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico	(5[A9], 9[Método 2]); 472,0 [M+H] ⁺ ; t _R (e): 3,10 min.

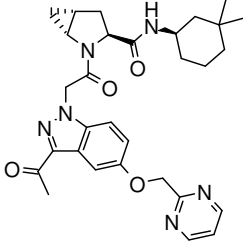
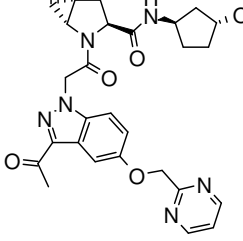
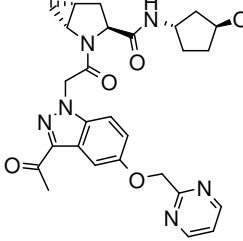
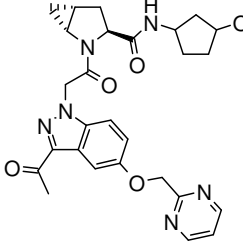
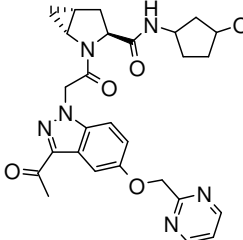
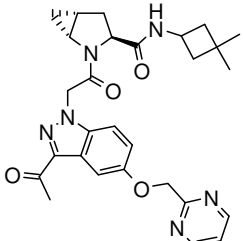
63		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoyl)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c] piridina-3-carboxílico	(5[A8], 9[Método 2]); 453,1 [M+H] ⁺ , 475,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 3,66 min.
64		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoyl)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-5-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(5[A7], 9[Método 2]); 467,0 [M+H] ⁺ , 489,1 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 3,74 min.
65		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoyl)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-7-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(5[A7], 9[Método 2]); 453,1 [M+H] ⁺ , 475,1 [M+Na] ⁺ ; t _R (d): 2,73 min.
66		((R)-3,3-dimetil-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(5-Acetil-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3,1,0] hexano-3-carboxílico	(5[A4], 9[Método 2]); 438,4 [M+H] ⁺ , 460,3 [M+Na] ⁺ ; t _R (d): 2,93 min.
67		ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3,3-Dimetil-ciclopentilcarbamoyl)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico- Dia 1	(5[A7], 9[Método 7]); 425,3 [M+H] ⁺ , 447,3 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 3,40 min.
68		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3,3-Dimetil-ciclopentilcarbamoyl)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico - Dia 2	(5[A7], 9[Método 7]); 425,3 [M+H] ⁺ , 447,3 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 3,40 min.
69		((1R,3R)-3-metoxi-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico	(4, 5[A3], 7); 547,2 [M+H] ⁺ , 569,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 3,86 min.

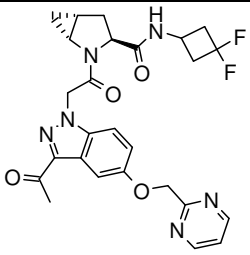
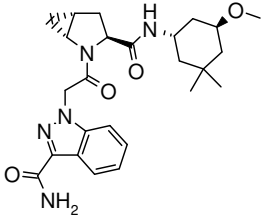
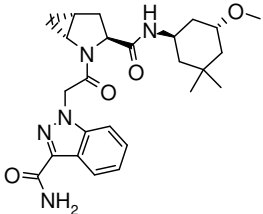
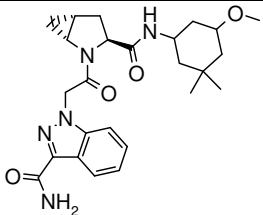
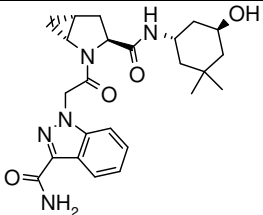
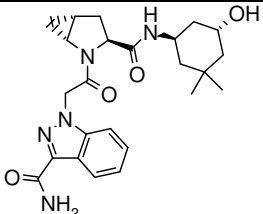
70		amida del ácido 1-[(2S,4R)-2-((S)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(5[A7], 9[Método 5]); 445,4 [M+H] ⁺ , 489,3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (b): 3,54 min.
71		amida del ácido 1-[(2S,4R)-2-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(5[A7], 9[Método 5]); 445,4 [M+H] ⁺ , 489,5 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (b): 3,51 min.
72		amida del ácido 1-[(1R,3S,5R)-3-((1S,3R)-3-Etil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(5[A7], 9[Método 3]); 439,3 [M+H] ⁺ , 461,3 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 3,70 min.
73		amida del ácido 1-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-Etil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(5[A7], 9[Método 3]); 439,3 [M+H] ⁺ , 483,4 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (b): 3,66 min.
74		amida del ácido 1-[(1R,3S,5R)-3-(3-Metil-ciclohex-2-enilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil]-1H-indazol-3-carboxílico	(2[C7], 3, 4, 5[A6], 6); 439,2 [M+NH ₄] ⁺ , 466,3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (c): 1,68 min.
75		amida del ácido 1-[(1R,3S,5R)-3-(espiro[2,5]oct-5-ilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-etil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico - Dia 1	(2[C6], 5[A7], 9[Método 8]); 437,4 [M+H] ⁺ , 481,3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (d): 2,74 min.
76		amida del ácido 1-[(1R,3S,5R)-3-(espiro[2,5]oct-5-ilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-etil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico- Dia 2	(2[C6], 5[A7], 9[Método 8]); 437,3 [M+H] ⁺ , 481,4 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (d): 2,71 min.

77		amida del ácido 1-[(1R,3S,5R)-3-(3-Metil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 1	(2[C10], 5[A6], 9[Método 9]); 410,0 [M+H] ⁺ , 432,0 [M+Na] ⁺ ; t _R (d): 3,03 min.
78		amida del ácido 1-[(1R,3S,5R)-3-(3-Metil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 2	(2[C10], 5[A6], 9[Método 9]); 410,3 [M+H] ⁺ , 454,3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (d): 3,03 min.
79		amida del ácido 1-[(1R,3S,5R)-3-(3-Metil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 3	(2[C10], 5[A6], 9[Método 9]); 410,3 [M+H] ⁺ , 454,3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (d): 3,01 min.
80		amida del ácido 1-[(1R,3S,5R)-3-(3-Metil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 4	(2[C10], 5[A6], 9[Método 9]); 410,2 [M+H] ⁺ , 454,4 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (d): 3,02 min.
81		amida del ácido 1-[(2S,4R)-2-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-5-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(5[A7], 9[Método 5]); 473,3 [M+H] ⁺ , 517,5 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (b): 3,70 min.
82		amida del ácido 1-[(2S,4R)-2-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico	(5[A6], 9[Método 5]); 444,3 [M+H] ⁺ , 488,5 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (b): 4,25 min.
83		amida del ácido 1-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-Etil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(5[A8], 9[Método 3]); 453,4 [M+H] ⁺ , 497,4 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (b): 3,72 min.

84		amida del ácido 1-{2-[(2S,3S,4S)-2-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico	(1[B4], 5[A6], 9[Método 10]); 474,2 [M+H] ⁺ , 496,1 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 4,32 min.
85		amida del ácido 1-{2-[(2S,3S,4S)-2-((S)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico	(1[B4], 5[A6], 9[Método 10]); 474,2 [M+H] ⁺ , 518,0 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (b): 4,33 min.
86		amida del ácido 1-{2-[(1R,2S,5S)-2-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(5[A7], 9[Método 11]); 439,3 [M+H] ⁺ , 461,4 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 3,58 min.
87		amida del ácido 1-{2-[(1R,2S,5S)-2-((S)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico	(5[A7], 9[Método 11]); 439,3 [M+H] ⁺ , 461,3 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 3,59 min.
88		amida del ácido 1-{2-[(1R,2S,5S)-2-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico	(5[A6], 9[Método 12]); 438,3 [M+H] ⁺ , 455,3 [M+NH ₄] ⁺ ; t _R (f): 3,78 min.
89		amida del ácido 1-{2-[(1R,2S,5S)-2-((S)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico	(5[A6], 9[Método 12]); 438,3 [M+H] ⁺ , 455,3 [M+NH ₄] ⁺ ; t _R (f): 3,77 min.
90		((S)-3,3-dicloro-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico	(2[C8], 3, 5[A2], 6, 9[Método 13]); 495,2-497,2 [M+NH ₄] ⁺ ; t _R (f): 3,37 min.

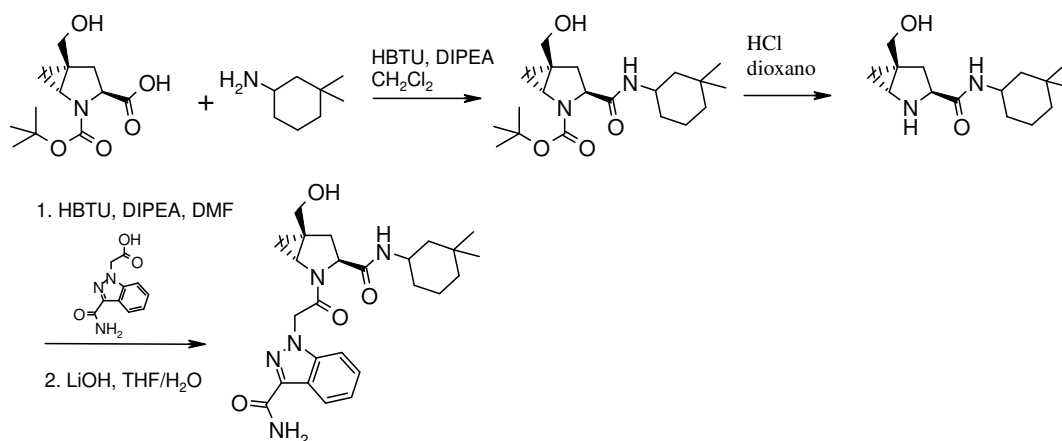
91		((R)-3,3-dicloro-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico	(2[C8], 3, 5[A2], 6, 9[Método 13]); 495,2-497,2 [M+NH ₄] ⁺ ; t _R (f): 3,39 min.
92		amida del ácido 1-[2-[(2S,4R)-4-Fluoro-2-(espiro[2,5]oct-5-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 1	(2[C6], 5[A6], 9[Método 14]); 442,3 [M+H] ⁺ , 486,3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (f): 3,45 min.
93		amida del ácido 1-[2-[(2S,4R)-4-Fluoro-2-(espiro[2,5]oct-5-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 2	(2[C6], 5[A6], 9[Método 14]); 442,3 [M+H] ⁺ , 486,3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (f): 3,43 min.
94		((1R,3S)-3-metoxi-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico	(4, 7); 547,2 [M+H] ⁺ , 591,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (b): 3,85 min
95		((1R,3S)-3-trifluorometil-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico	(2[C5], 5[A3]); 585,1 [M+H] ⁺ , 629,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (b): 4,45 min.
96		((1R,3S)-3-metil-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico	(2[C], 5[A3], 9 [Método 4]); 531,1 [M+H] ⁺ , 553,2 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 4,43 min.
97		((S)-3,3-dimetil-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico	(5[A3], 9[Método 2]); 545,0 [M+H] ⁺ , 589,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (d): 3,38 min.

98		((R)-3,3-dimetil-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico	(5[A3], 9[Método 2]); 567,1 [M+Na] ⁺ , 589,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (d): 3,30 min.
99		((1R,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico	(4, 5[A3], 7); 555,1 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 3,65 min.
100		((1S,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico	(4, 5[A3], 7); 555,1 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 3,66 min.
101		((1S,3R) o (1R,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico	(4, 5[A3], 7); 533,2 [M+H] ⁺ , 555,1 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 3,61 min.
102		((1S,3R) o (1R,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico	(4, 5[A3], 7); 533,2 [M+H] ⁺ , 555,1 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 3,74 min.
103		(3,3-dimetil-ciclobutil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico	(2[C1], 4, 5[A3], 7); 517 [M+H] ⁺ ; t _R (f): 3,54 min.

104		(3,3-difluoro-ciclobutil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hexano-3-carboxílico	(4, 5[A3], 7); 525 [M+H] ⁺ ; t _R (f): 2,94 min.
105		amida del ácido 1-2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,5S)-5-Metoxi-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico	(2[C4], 3, 5[A6], 9[Método 15], 10); 468,3 [M+H] ⁺ , 512,3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (f): 3,40 min.
106		amida del ácido ácido 1-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,5R)-5-Metoxi-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico	(2[C4], 3, 5[A6], 9[Método 15], 10); 468,3 [M+H] ⁺ , 512,3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (f): 3,38 min.
107		amida del ácido ácido 1-2-[(1R,3S,5R)-3-(cis-5-Metoxi-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico (mezcla de 2 diastereoisómeros)	(2[C4], 3, 5[A6], 10); 468,3 [M+H] ⁺ , 512,3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (f): 3,11 min.
108		amida del ácido ácido 1-2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,5S)-5-Hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico	(2[C4], 3, 5[A6], 9[Método 16], 10); 454,3 [M+H] ⁺ , 498,3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (f): 2,69 min.
109		amida del ácido ácido 1-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,5R)-5-Hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico	(2[C4], 3, 5[A6], 9[Método 16], 10); 454,3 [M+H] ⁺ , 498,3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (f): 2,66 min.

(1) El derivado ácido sustituido usado en la etapa A fue preparado como se describe en la Parte B [Esquema]; (2) El derivado amina sustituido usado en la etapa A fue preparado como se describe en la Parte C [Esquema]; (3) T₃P se usó en lugar de HBTU en la etapa A, y la reacción se efectuó en CH₂Cl₂; (4) TFA en CH₂Cl₂ se usó en lugar de HCl en dioxano en la etapa B; (5) el derivado ácido sustituido usado en la etapa C fue preparado como se describe en la Parte A [Esquema]; (6) T₃P se usó en lugar de HBTU en la etapa C, y la reacción se efectuó en CH₂Cl₂; (7) CH₂Cl₂ se usó en lugar de DMF en la etapa A; (8) CH₃CN se usó en lugar de DMF en la etapa A; (9) para detalles relacionados con la separación de diastereoisómeros y asignación de estereoquímica ver sección de Separación [Método]; (10) EDC/HOAT se usó en lugar de HBTU en la etapa C, y la reacción se efectuó en CH₂Cl₂; (11) CH₂Cl₂ se usó en lugar de DMF en la etapa C.

Esquema D6: Protocolo general descrito para la preparación de Ejemplo 110: amida del ácido 1-2-[(1R,3S,5S)-3-(3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico.



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

5 A una solución 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, 150 mg, 0,583 mmol), 3,3-dimetilciclohexanamina (95 mg, 0,583 mmol) y HBTU (332 mg, 0,875 mmol) en CH₂Cl₂ (1,9 ml) se agregó DIPEA (305 µL, 1,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h, se diluyó en EtOAc y se lavó sucesivamente con 1N aq. HCl y 5% aq. NaHCO₃. La capa orgánica se secó (separador de fases), se concentró, y el producto se purificó por medio de la HPLC preparatoria (XBridge C18OBD, 5 µm, 30 x 100, eluyente 20 a 100% CH₃CN en H₂O en 12 min, CH₃CN y H₂O contenían 7,3 mM de NH₃). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 367,1 [M+H]⁺, 411.2 [M+HCOO]⁻

B. (3,3-dimetil-ciclohexil)-amida clorhidrato del ácido (1R,3S,5S)-5-Hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico.

15 A una solución de ácido (1R,3S,5S)-3-(3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster (75 mg, 0,205 mmol) en dioxano (682 µL) se agregó 4N HCl en dioxano (256 µL, 1,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h y se liofilizó a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 267,1 [M+H]⁺.

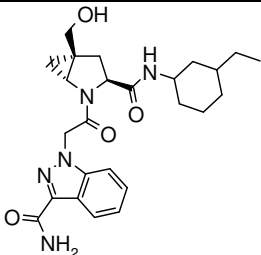
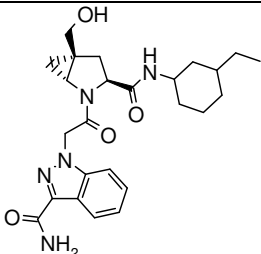
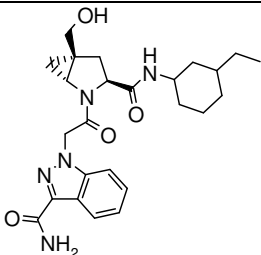
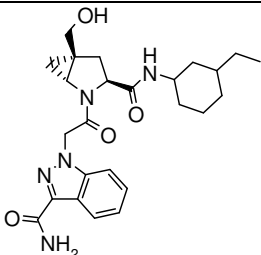
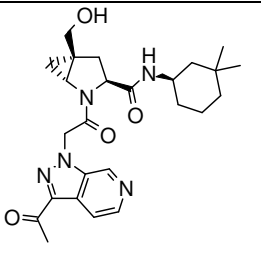
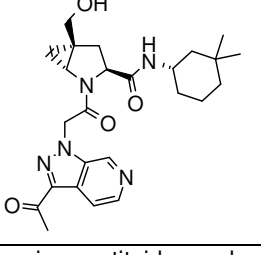
C. Ejemplo 110: amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-(3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-til}-1H-indazol-3-carboxílico.

20 A una solución de ácido (3-carbamoil-indazol-1-il)-acético (preparado como se describe en la Parte A, 99 mg, 0,45 mmol), (3,3-dimetil-ciclohexil)-amida clorhidrato del ácido (1R,3S,5S)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (65 mg, 0,215 mmol) y HBTU (179 mg, 0,472 mmol) en DMF (715 µL) se agregó DIPEA (112 µL, 0,644 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 7 h, se vertió en 5% aq. NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en H₂O/THF (1/1, 715 µL), y se agregó LiOH·H₂O (45,0 mg, 1,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h, y el producto se purificó por HPLC preparatoria (XBridge C18OBD, 5 µm, 30 x 100, eluyente 5% a 100% CH₃CN en H₂O en 12 min, CH₃CN y H₂O contenían 7,3 mM de NH₃). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron a fin de lograr el compuesto del enunciado. MS (LC/MS): 468,1 [M+H]⁺, 512,2 [M+HCOO]⁻; t_R (Condiciones de HPLC d): 3,06 min.

35 *Los ejemplos a continuación se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales descritos en el Esquema D6 para la preparación de Ejemplo 110 a partir de bloques de construcción comercialmente disponibles, si no se establece lo contrario (ver notas al final de la Tabla 6). En caso de usar una amina racémica en la etapa A, la mezcla de diastereoisómeros puede separarse o bien en la etapa A o C (para detalles, referirse a la sección de método de separación).*

Tabla 6:

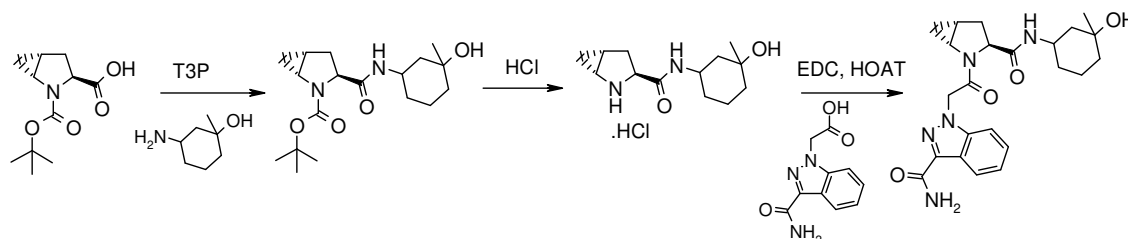
Ejemplo	Estructura	Denominación	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t _R (Condiciones de HPLC)
111		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico	(2[A6], 3[Método 17]); 485,4 [M+NH ₄] ⁺ , 512,3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (d): 3,04 min.
112		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-((S)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico	(2[A6], 3[Método 17]); 485,3 [M+NH ₄] ⁺ , 512,4 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (d): 3,04 min.
113		espiro[2,5]oct-5-ilamida 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 - Dia 1	(1[C6], 2[A2], 3[Método 18]); 466,3 [M+H] ⁺ , 488,4 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 3,49 min.
114		espiro[2,5]oct-5-ilamida 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 - Dia 2	(1[C6], 2[A2], 3[Método 18]); 466,3 [M+H] ⁺ , 488,3 [M+Na] ⁺ ; t _R (b): 3,50 min.
115		((R)-3,3-dimetil-ciclohexil)-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	(2[A2], 3[Método 19]); 468,3 [M+H] ⁺ , 512,4 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (f): 3,64 min.
116		((S)-3,3-dimetil-ciclohexil)-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	(2[A2], 3[Método 19]); 468,3 [M+H] ⁺ , 512,3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (f): 3,62 min.

117		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-(3-Etil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 1	(2[A6], 3[Método 20]); 485,4 [M+NH ₄] ⁺ , 512,2 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (f): 3,41 min.
118		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-(3-Etil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico- Dia 2	(2[A6], 3[Método 20]); 468,4 [M+H] ⁺ , 512,4 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (f): 3,39 min.
119		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-(3-Etil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 3	(2[A6], 3[Método 20]); 468,3 [M+H] ⁺ , 512,3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (f): 3,40 min.
120		amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-(3-Etil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 4	(2[A6], 3[Método 20]); 468,3 [M+H] ⁺ , 512,3 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (f): 3,39 min.
121		((R)-3,3-dimetil-ciclohexil)-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[A2], 3[Método 21]); 468,3 [M+H] ⁺ , 512,4 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (f): 2,87 min.
122		((S)-3,3-dimetil-ciclohexil)-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[A2], 3[Método 21]); 468,3 [M+H] ⁺ , 512,4 [M+HCOO] ⁻ ; t _R (f): 2,86 min.

(1) El derivado amina sustituido usado en la etapa A fue preparado como se describe en la Parte C [Esquema]; (2) El derivado ácido sustituido usado en la etapa C fue preparado como se describe en la Parte A [Esquema]; (3) Para detalles relacionados con la separación de diastereoisómeros y asignación de estereoquímica ver sección de Separación [Método].

5

Esquema D7: Protocolo general descripto para la preparación de Ejemplo 123: 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(3-hidroxi-3-metilciclohexilcarbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida.



A. (1R,3S,5R)-ter-butil 3-(3-hidroxi-3-metilciclohexilcarbamoi)-2-azabicio[3.1.0] hexano-2-carboxilato.

5 A una solución de ácido (1R,3S,5R)-2-(ter-butoxicarbonil)-2-azabicio[3.1.0]hexano-3-carboxílico (220 mg, 0,968 mmol), 3-amino-1-metilciclohexanol, sal de clorhidrato - Diastereómero 1 (preparado como se describe en el Esquema C11, 160 mg, 0,968 mmol) y DIPEA (0,51 ml, 2,90 mmol) en DMF (5 ml) se agregó anhídrido propilfosfónico (50% en DMF, 0,34 ml, 1,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante la noche, luego se apagó con H₂O (100 ml) y se extrajo con ter.butilmetil éter (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (Merck EVF D17, Si60 15 x 40 μm, 40 g; gradiente: c-hexano/EtOAc 95/05 a 70/30) a fin de lograr el compuesto del enunciado como una mezcla de 2 diastereoisómeros. MS (UPLC/MS): 339,3 [M+H]⁺; t_R (Condiciones de HPLC h): 0,82 min.

B (1R,3S,5R)-N-(3-hidroxi-3-metilciclohexil)-2-azabicio[3.1.0]hexano-3-carboxamida, sal de clorhidrato.

15 A una solución de (1R,3S,5R)-ter-butil 3-(3-hidroxi-3-metilciclohexilcarbamoi)-2-azabicio[3.1.0]hexano-2-carboxilato (301 mg, 0,89 mmol) en dioxano (4 ml) se agregó HCl (4N en dioxano, 2,22 ml, 8,89 mmol), y la solución incolora resultante se agitó a TA bajo nitrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a fin de lograr el compuesto del enunciado bruto, que se usó sin purificación adicional en la etapa subsiguiente. MS (UPLC/MS): 239,2 [M+H]⁺; t_R (Condiciones de HPLC h): 0,37 min.

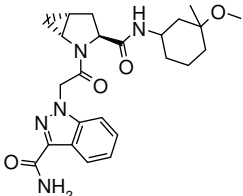
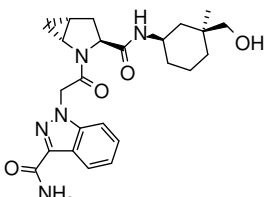
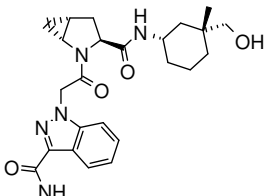
20 C. Ejemplos 123: 1-(2-((1R,3S,5R)-3-(3-hidroxi-3-metilciclohexilcarbamoi)-2-azabicio[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida.

25 A una solución de (1R,3S,5R)-N-(3-hidroxi-3-metilciclohexil)-2-azabicio[3.1.0]hexano-3-carboxamida, sal de clorhidrato (258 mg, 0,939 mmol), ácido 2-(3-carbamoi-1H-indazol-1-il) acético (206 mg, 0,939 mmol), 1-Hidroxi-7-azabenzotriazol (0,132 g, 0,972 mmol) y DIPEA (0,443 ml, 2,54 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó EDC (0,178 g, 0,930 mmol) a 23°C, y la mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 2 días. La mezcla de reacción se apagó con H₂O, se acidificó con HCl acuoso (0,1 N) y se extrajo con CH₂Cl₂ (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la HPLC preparatoria (Nucleosil C18 100-10, 5 μm, 40 x 250 mm, eluyente 5% MeCN/ 95% H₂O a 100% CH₃CN en 20 min, CH₃CN y H₂O contenían ambos 0,1% de TFA, caudal 40 ml/min) a fin de lograr el compuesto del enunciado como una mezcla de 2 diastereoisómeros. MS (UPLC/MS): 440,3 [M+H]⁺; t_R (Condiciones de HPLC f): 2,23 min.

35 *Los ejemplos a continuación se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales descritos en el Esquema D7 para la preparación de Ejemplo 123 a partir de bloques de construcción comercialmente disponibles o bloques de construcción descritos en la Parte C. En caso de usar una amina racémica en la etapa A, la mezcla de diastereoisómeros puede separarse o bien en la etapa A o C (para detalles, referirse a la sección de método de separación).*

Tabla 7:

Ejemplo	Estructura	Denominación	Caracterización (notas al final de la tabla); MS (LC/MS); t _R (Condiciones de HPLC)
124		(1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acetil)-N-((1R,5R)-5-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)-2-azabicio[3,1,0]hexano-3-carboxamida	(1, 2[Método 22]); 453,3 [M+H] ⁺ ; t _R (f): 3,23 min
125		(1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acetil)-N-((1S,5S)-5-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)-2-azabicio[3,1,0]hexano-3-carboxamida	(1, 2[Método 22]); 453,3 [M+H] ⁺ ; t _R (f): 3,28 min

126		1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1R,3S) (1S,3R)-3-metoxi-3-metilciclohexil)carbamoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (mezcla de 2 diastereoisómeros)	y (1); 454,3 [M+H] ⁺ ; t _R (f): 2,73 y 2,81 min
127		1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-(hidroximetil)-3-metilciclohexil)carbamoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida	(1, 2[Método 23]); 454,4 [M+H] ⁺ , 471,4 [M+NH ₄] ⁺ ; t _R (f): 2,59 min
128		1-(2-((1R,3S,5R)-3-((1S,3R)-3-(hidroximetil)-3-metilciclohexil)carbamoil)-2-azabicyclo[3,1,0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida	(1, 2[Método 23]); 454,4 [M+H] ⁺ , 471,4 [M+NH ₄] ⁺ ; t _R (f): 2,55 min

(1) El derivado amina sustituido usado en la etapa A fue preparado como se describe en la Parte C; (2) para detalles relacionados con la separación de diastereoisómeros y asignación de estereoquímica ver sección de Separación [Método].

5 Sección de separación.

Método 1:

La mezcla de ácido (1R,3S,5R)-3-[(1S,3R) y (1S,3S) y (1R,3R) y (1R,3S)-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-ciclohexilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster, se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AD, 20 µm, 500 x 50 mm; eluyente heptano:1-propanol 75:25, caudal: 11 ml/min) a fin de obtener ácido (1R,3S,5R)-3-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-ciclohexilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster - Dia 1: t_R (Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano:1-propanol 85:15, caudal: 1.1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 6,64 min, ácido (1R,3S,5R)-3-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-ciclohexilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster - Dia 2: t_R (Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano:1-propanol 85:15, caudal: 1,1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 8,55 min, ácido (1R,3S,5R)-3-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-ciclohexilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster - Dia 3: t_R (Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano:1-propanol 85:15, caudal: 1,1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 9,93 min, y ácido (1R,3S,5R)-3-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-ciclohexilcarbamoil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster - Dia 4: t_R (Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano:1-propanol 85:15, caudal: 1,1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 11,91 min.

Método 2:

La mezcla de ácido (1R,3S,5R)-3-((S) y (R)-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AS, 20 µm, 500 x 50 mm; eluyente heptano:1-propanol 90:10, caudal: 40 ml/min) a fin de obtener ácido (1R,3S,5R)-3-((S)-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster - Dia 1: t_R (Chiralpak AS-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano:1-propanol 90:10, caudal: 0,5 ml/min, detección: UV a 220 nm): 8,05 min, y ácido (1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster - Dia 2: t_R (Chiralpak AS-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano:1-propanol 90:10, caudal: 0,5 ml/min, detección: UV a 220 nm): 8,70 min.

La estereoquímica absoluta de **Ejemplo 56** preparado a partir del Dia 2 se asignó por cristalografía de rayos X a amida del ácido 1-[2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico. Sobre la base de estos datos, la estereoquímica absoluta de **Ejemplo 55** se asignó a ácido 1-[2-[(1R,3S,5R)-3-((S)-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil]-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico amida. En consecuencia, la estereoquímica absoluta de Dia 2 se asignó a: ácido (1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster, y la estereoquímica absoluta de Dia 1, a ácido (1R,3S,5R)-3-((S)-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster.

Método 3:

La mezcla de ácido (1R,3S,5R)-3-((1R,3R) y (1S,3R) y (1R,3S) y (1S,3S)-3-etil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster se separó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 10:0 a 4:6) a fin de obtener una mezcla (Mezcla-TRANS) que contenía los dos trans-diastereoisómeros ácido (1R,3S,5R)-3-((1R,3R)-3-etil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster, y ácido (1R,3S,5R)-3-((1S,3S)-3-etil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster: TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 7/3) = 0,31, y una mezcla (Mezcla-CIS) que contenía los dos cis-diastereoisómeros ácido (1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-etil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster, y ácido (1R,3S,5R)-3-((1S,3R)-3-etil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster: TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 7/3) = 0,22.

La mezcla-CIS se separó por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AD, 20 µm, 393 x 76,5 mm; eluyente heptano:i-PrOH 90:10, caudal: 80 ml/min) a fin de obtener ácido (1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-etil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster - Dia 1: t_R (Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano:i-PrOH 90:10, caudal: 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 12,19 min, y ácido (1R,3S,5R)-3-((1S,3R)-3-etil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster - Dia 2: t_R (Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano:i-PrOH 90:10, caudal: 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 15,44 min.

La estereoquímica absoluta de **Ejemplo 23** y **Ejemplo 24** preparados, respectivamente, a partir de CIS-Dia 1 y CIS-Dia 2 se asignó sobre la base de los datos biológicos y la comparación con **Ejemplo 73** y **Ejemplo 72**. Sobre la base de estos datos, la estereoquímica absoluta de CIS-Dia 1 se asignó a ácido (1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-etil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster, y CIS-Dia 2, a: ácido (1R,3S,5R)-3-((1S,3R)-3-etil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster.

La estereoquímica absoluta de **Ejemplo 73** se asignó sobre la base de la cristalografía de rayos X a: amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-etil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico. En consecuencia, la estereoquímica absoluta de **Ejemplo 72** se atribuyó a: amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,3R)-3-etil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico.

Método 4:

La mezcla de ácido (1R,3S,5R)-3-((1R,3R) y (1S,3R) y (1R,3S) y (1S,3S)-3-metil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster se separó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (columna GOLD, c-hexano/EtOAc 10:0 a 6:4) a fin de obtener una mezcla (Mezcla-TRANS) que contenía los dos diastereoisómeros trans ácido (1R,3S,5R)-3-((1R,3R)-3-metil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster, y ácido (1R,3S,5R)-3-((1S,3S)-3-metil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster: t_R (Condiciones de HPLC b): 4,94 min, y una mezcla (Mezcla-CIS) que contenía los dos diastereoisómeros cis ácido (1R,3S,5R)-3-((1S,3R)-3-metil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster, y ácido (1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-metil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster: t_R (Condiciones de HPLC b): 4,82 min.

Mezcla-TRANS se separó en sus diastereoisómeros por SFC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 30 mm; eluyente scCO₂:i-PrOH 90:10, caudal: 120 ml/min, presión 15.000 kPa (150 bar) a fin de obtener ácido (1R,3S,5R)-3-(3-metil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster - Trans Dia 1 : t_R (Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, scCO₂:i-PrOH 90:10, caudal: 3 ml/min, presión 15.000 kPa (150 bar), detección: UV a 215 nm): 5,22 min, y ácido (1R,3S,5R)-3-(3-metil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster - Trans Dia 2: t_R (Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, scCO₂:i-PrOH 90:10, caudal: 3 ml/min, presión 150 bar, detección: UV a 215 nm): 6,18 min.

Mezcla-CIS se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AS, 20 µm, 500 x 50 mm; eluyente heptano:i-PrOH 90:10, caudal: 80 ml/min) a fin de obtener ácido (1R,3S,5R)-3-((1S,3R)-3-metil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster - Cis Dia 3: t_R (Chiralpak AS, 10 µm, 250 x 4,6 mm, heptano:i-PrOH 87:13, caudal: 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 4,94 min, y ácido (1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-metil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster - Cis Dia 4: t_R (Chiralpak AS, 10 µm, 250 x 4,6 mm, heptano:i-PrOH 87:13, caudal: 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 6,62 min.

La estereoquímica Cis/trans relativa se asignó sobre la base de la RMN. Dia 1 y Dia 2 exhiben una estereoquímica relativa trans, Dia 3 y Dia 4 exhiben una estereoquímica relativa cis. La estereoquímica absoluta de **Ejemplo 47** (preparado a partir de Cis Dia 4) se asignó por cristalografía de rayos X a: amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-metil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico. La estereoquímica absoluta de Cis Dia 4 se asignó a (1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-metil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster, y Cis Dia 3, viceversa, se asignó a ácido (1R,3S,5R)-3-((1S,3R)-3-metil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster.

Método 5:

La mezcla de ácido (2S,4R)-2-((S) y (R))-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxílico, ter-butil éster se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak IA, 20 µm, 3x (106

x 50 mm); eluyente heptano:TBME:CH₃CN 60:40:10, caudal: 60 ml/min) a fin de obtener ácido (2S,4R)-2-((S)-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxílico, ter-butil éster – Dia 1: t_R (Chiralpak IA, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano:TBME:CH₃CN 40:50:10, caudal: 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 6,43 min, y ácido (2S,4R)-2-((R)-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxílico, ter-butil éster – Dia 2: t_R (Chiralpak IA, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano:TBME:CH₃CN 40:50:10, caudal: 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 8,11 min.

La estereoquímica absoluta de **Ejemplo 70** preparado a partir de Dia 1 y **Ejemplo 71** preparado a partir de Dia 2 se asignó sobre la base de los datos biológicos y en comparación con el **Ejemplo 56**. Sobre la base de estos datos, la estereoquímica absoluta de Dia 1 se asignó a ácido (2S,4R)-2-((S)-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxílico, ter-butil éster, y viceversa, Dia 2, a: ácido (2S,4R)-2-((R)-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxílico, ter-butil éster.

Método 6:

La mezcla de amida del ácido 1-{2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((S) y (R)-espiro[2.5]oct-5-ilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-indazol-3-carboxílico se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AD, 20 µm, 393 x 76,5 mm; eluyente EtOH 100, caudal: 60 ml/min) a fin de obtener amida del ácido 1-{2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((S) o (R)-espiro[2.5]oct-5-ilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-indazol-3-carboxílico – Dia 1: t_R (Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, EtOH 100, caudal: 0,7 ml/min, detección: UV a 210 nm): 13,49 min, y amida del ácido 1-{2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((S) o (R)-espiro[2.5]oct-5-ilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-indazol-3-carboxílico – Dia 2: t_R (Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, EtOH 100, caudal: 0,7 ml/min, detección: UV a 210 nm): 15,50 min.

Método 7:

La mezcla de ácido (1R,3S,5R)-3-((S) y (R)-3,3-dimetil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AD, 20 µm, 393 x 76,5 mm; eluyente heptano:EtOH 85:15, caudal: 60 ml/min) a fin de obtener ácido (1R,3S,5R)-3-((S) o (R)-3,3-dimetil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster – Dia 1 : t_R (Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH 90:10, caudal: 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 5,16 min, y ácido (1R,3S,5R)-3-((S) o (R)-3,3-dimetil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster – Dia 2 : t_R (Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH 90:10, caudal: 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 6,84 min.

Método 8:

La mezcla de amida del ácido 1-{2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((S) y (R)-espiro[2.5]oct-5-ilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak IA, 20 µm, 3x (106 x 50 mm); eluyente heptano:EtOH:MeOH 60:20:20, caudal: 60 ml/min) a fin de obtener amida del ácido 1-{2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((S) o (R)-espiro[2.5]oct-5-ilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico – Dia 1 : t_R (Chiralpak IA, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH:MeOH 60:20:20, caudal: 0,7 ml/min, detección: UV a 210 nm): 11,28 min, y amida del ácido 1-{2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((S) o (R)-espiro[2.5]oct-5-ilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico – Dia 2 : t_R (Chiralpak IA, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH:MeOH 60:20:20, caudal: 0,7 ml/min, detección: UV a 210 nm): 13,71 min.

Método 9:

La mezcla de amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,3R) y (1R,3R) y (1S,3S) y (1R,3S)-3-metil-ciclopentilcarbamoil)-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, 20 µm, 500 x 50 mm; eluyente heptano:i-PrOH:MeOH 70:15:15, caudal: 60 ml/min, luego columna: Chiralpak Adi + Chiralpak AD-H, 2 x 250 + 2 x 250 mm; eluyente heptano:i-PrOH 75:25, caudal: 9 ml/min) a fin de obtener amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((3-metil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico – Dia 1 : t_R (Condiciones de HPLC d): 3,03 min, amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((3-metil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico – Dia 2 : t_R (Kromasyl 3-amycoat, 3 µm, 150 x 4,6 mm, heptano:i-PrOH 75:25, caudal: 0,7 ml/min, detección: UV a 206 nm): 10,52 min, amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((3-metil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico – Dia 3 : t_R (Kromasyl 3-amycoat, 3 µm, 150 x 4,6 mm, heptano:i-PrOH 75:25, caudal: 0,7 ml/min, detección: UV a 206 nm): 11,50 min, y amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((3-metil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxílico – Dia 4 : t_R (Kromasyl 3-amycoat, 3 µm, 150 x 4,6 mm, heptano:i-PrOH 75:25, caudal: 0,7 ml/min, detección: UV a 206 nm): 12,24 min.

Método 10:

La mezcla de amida del ácido 1-{2-[(2S,3S,4S)-2-((S) y (R)-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico se separó en sus diastereoisómeros por SFC quiral preparatoria (columna: Chiralpak OD, 20 µm, 250 x 30 mm; eluyente scCO₂:i-PrOH 65:35, caudal: 100 ml/min, presión: 15.000 kPa (150 bar) a fin de obtener amida del ácido 1-{2-[(2S,3S,4S)-2-((R)-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico – Dia 1 : t_R (SFC, Chiralpak OD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, scCO₂:i-PrOH 65:35, caudal: 3 ml/min, detección: UV a 210 nm, presión: 15.000 kPa (150 bar): 3,37 min, y amida del

ácido 1-{2-[(2S,3S,4S)-2-((S)-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico – Dia 2 : t_R (SFC, Chiralpak OD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, scCO₂:i-PrOH 65:35, caudal: 3 ml/min, detección: UV a 210 nm, presión: 15.000 kPa (150 bar): 4,45 min.

- 5 Asignación tentativa de estereoquímica absoluta: La estereoquímica absoluta de Dia 1 y Dia 2 se asignó siguiendo el mismo razonamiento que se describe en Método de Separación 5.

Método 11:

- 10 La mezcla de amida del ácido 1-{2-[(1R,2S,5S)-2-((S) y (R)-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico se separó en sus diastereoisómeros por SFC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 30 mm; eluyente scCO₂:EtOH 50:50, caudal: 100 ml/min, presión: 15.000 kPa (150 bar) a fin de obtener amida del ácido 1-{2-[(1R,2S,5S)-2-((R)-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico – Dia 1: t_R (SFC, Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, scCO₂:EtOH 60:40, caudal: 3 ml/min, detección: UV a 215 nm, presión: 15.000 kPa (150 bar): 3,23 min, y amida del ácido 1-{2-[(1R,2S,5S)-2-((S)-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico – Dia 2: t_R (SFC, Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, scCO₂:EtOH 60:40, caudal: 3 ml/min, detección: UV a 215 nm, presión: 15.000 kPa (150 bar): 5,87 min.

- 20 Asignación tentativa de estereoquímica absoluta: La estereoquímica absoluta de Dia 1 y Dia 2 se asignó siguiendo el mismo razonamiento que se describe en Método de Separación 5.

Método 12:

- 25 La mezcla de amida del ácido 1-{2-[(1R,2S,5S)-2-((S) y (R)-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak IC, 20 µm, 3 x SMB 100 x 50 mm; eluyente heptano:EtOH 70:30, caudal: 60 ml/min) a fin de obtener amida del ácido 1-{2-[(1R,2S,5S)-2-((R)-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico– Dia 1: t_R (Chiralpak IC, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH 70:30, caudal: 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 12,45 min, y amida del ácido 1-{2-[(1R,2S,5S)-2-((S)-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico – Dia 2: t_R (Chiralpak IC, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH 70:30, caudal: 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 15,57 min.

- 30 Asignación tentativa de estereoquímica absoluta: La estereoquímica absoluta de Dia 1 y Dia 2 se asignó siguiendo el mismo razonamiento que se describe en Método de Separación 5.

35 Método 13:

- La mezcla de ácido (1R,3S,5R)-3-((S) y (R)-3,3-dicloro-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster, se separó en sus diastereoisómeros por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (c-hexano/EtOAc 4:1) a fin de obtener ácido (1R,3S,5R)-3-((S)-3,3-dicloro-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster – Dia 1: TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 1:1) = 0,33, y ácido (1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-dicloro-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster – Dia 2: TLC, R_f (c-hexano/EtOAc 1:1) = 0,37.

- 40 Asignación tentativa de estereoquímica absoluta: La estereoquímica absoluta de Dia 1 y Dia 2 se asignó siguiendo el mismo razonamiento que se describe en Método de Separación 5.

45 Método 14

- La mezcla de amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-((S) y (R)-espiro[2.5]oct-5-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico se separó en sus diastereoisómeros por SFC quiral preparatoria (columna: Chiralcel IA, 20 µm, 250 x 30 mm; eluyente scCO₂:i-PrOH:IPA 50:50:0,5, caudal: 80 ml/min, presión: 15.000 kPa (150 bar) a fin de obtener amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-((S) o (R)-espiro[2.5]oct-5-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico – Dia 1 : t_R (SFC, Chiralcel IA, 5 µm, 250 x 4,6 mm, scCO₂:i-PrOH:IPA 50:50:0,5, caudal: 3 ml/min, detección: UV a 215 nm, presión: 15.000 kPa (150 bar): 3,65 min, y amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-4-fluoro-2-((S) o (R)-espiro[2.5]oct-5-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico – Dia 2 : t_R (SFC, Chiralcel IA, 5 µm, 250 x 4,6 mm, scCO₂:i-PrOH:IPA 50:50:0,5, caudal: 3 ml/min, detección: UV a 215 nm, presión: 15.000 kPa (150 bar): 5,46 min.

55 Método 15:

- La mezcla de amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,5S) y (1R,5R)-5-metoxi-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-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 IA, 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente heptano:EtOH:MeOH 80:10:10, caudal: 12 ml/min) a fin de obtener amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,5S)-5-metoxi-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico: t_R (Chiralpak IA, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH:MeOH 80:10:10, caudal: 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 9,61 min, y amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,5R)-5-metoxi-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico: t_R (Chiralpak IA, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH:MeOH 80:10:10, caudal: 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 14,21 min.

Asignación tentativa de estereoquímica absoluta: La estereoquímica absoluta de Dia 1 y Dia 2 se asignó siguiendo el mismo razonamiento que se describe en Método de Separación 5.

5 Método 16:

La mezcla de amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,5S)-5-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-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 IA, 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente heptano:EtOH:MeOH 70:15:15, caudal: 12 ml/min) a fin de obtener amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,5S)-5-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico: t_R (Chiralpak IA, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH:MeOH 75:15:15, caudal: 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 7,56 min, y amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,5R)-5-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico: t_R (Chiralpak IA, 5 µm, 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH:MeOH 75:15:15, caudal: 1 ml/min, detección: UV a 220 nm): 9,37 min.

15 Asignación tentativa de estereoquímica absoluta: La estereoquímica absoluta de Dia 1 y Dia 2 se asignó siguiendo el mismo razonamiento que se describe en Método de Separación 5.

20 Método 17:

La mezcla de amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-((R) y (S)-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico se separó en sus diastereoisómeros por SFC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 30 mm; eluyente scCO₂:i-PrOH 60:40, caudal: 130 ml/min, presión: 15.000 kPa (150 bar) a fin de obtener amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-((R)-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 1: t_R (SFC, Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, scCO₂:i-PrOH 55:45, caudal: 3 ml/min, presión: 15.000 kPa (150 bar), detección: UV a 210 nm): 2,35 min, y amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-((S)-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico - Dia 2: t_R (SFC, Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, scCO₂:i-PrOH 55:45, caudal: 3 ml/min, presión: 15.000 kPa (150 bar), detección: UV a 210 nm): 3,37 min.

30 Asignación tentativa de estereoquímica absoluta: La estereoquímica absoluta de Dia 1 y Dia 2 se asignó siguiendo el mismo razonamiento que se describe en Método de Separación 5.

35 Método 18:

La mezcla de (S) y (R)-espiro[2.5]oct-5-ilamida 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 se separó en sus diastereoisómeros por SFC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AD-H, 20 µm, 250 x 30 mm; eluyente scCO₂:EtOH 60:40, caudal: 80 ml/min, presión: 15.000 kPa (150 bar) a fin de obtener (S) o (R)-espiro[2.5]oct-5-ilamida 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 - Dia 1: t_R (SFC, Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, scCO₂:EtOH 60:40, caudal: 3 ml/min, presión: 15.000 kPa (150 bar), detección: UV a 215 nm): 6,71 min, y (S) o (R)-espiro[2.5]oct-5-ilamida 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 - Dia 2: t_R (SFC, Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, scCO₂:EtOH 60:40, caudal: 3 ml/min, presión: 15.000 kPa (150 bar), detección: UV a 215 nm): 9,01 min.

45 Método 19:

La mezcla de ((S) y (R)-3,3-dimetil-ciclohexil)-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 se separó en sus diastereoisómeros por SFC quiral preparatoria (columna: Chiralcel AD-H, 5 µm, 250 x 30 mm; eluyente scCO₂:i-PrOH 80:20, caudal: 80 ml/min, presión: 15.000 kPa (150 bar) a fin de obtener ((R)-3,3-dimetil-ciclohexil)-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 - Dia 1: t_R (SFC, Chiralcel AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, scCO₂:i-PrOH 80:20, caudal: 3 ml/min, presión: 15.000 kPa (150 bar), detección: UV a 215 nm): 1,94 min, y ((S)-3,3-dimetil-ciclohexil)-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 - Dia 2: t_R (SFC, Chiralcel AD-H, 5 µm, 250 x 4,6 mm, scCO₂:i-PrOH 80:20, caudal: 3 ml/min, presión: 15.000 kPa (150 bar), detección: UV a 215 nm): 2,49 min.

60 Asignación tentativa de estereoquímica absoluta: La estereoquímica absoluta de Dia 1 y Dia 2 se asignó siguiendo el mismo razonamiento que se describe en Método de Separación 5.

65 Método 20:

La mezcla de ácido (1R,3S,5S)-3-((1S,3R) y (1R,3R) y (1S,3S) y (1R,3S)-3-etil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-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, 20 µm, 500 x 50 mm; eluyente heptano:i-PrOH 90:10 luego Chiralpak AD, 20 µm, 500 x 50 mm; eluyente heptano:EtOH 95:5 luego EtOH:MeOH 50:50, caudal: 90 ml/min) a fin de obtener ácido ((1R,3S,5S)-3-(3-etil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico, ter-butil éster

– Dia 1: t_R (Chiralpak AD–H, 5 μm , 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH 90:10, caudal: 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 19,61 min, ácido (1R,3S,5S)–3–(3–etil–ciclohexilcarbamoil)–5–hidroximetil–2–aza–biciclo[3.1.0]hexano–2–carboxílico, ter–butil éster – Dia 2: t_R (Chiralpak AD–H, 5 μm , 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH 90:10, caudal: 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 17,03 min, ácido ((1R,3S,5S)–3–(3–etil–ciclohexilcarbamoil)–5–hidroximetil–2–aza–biciclo[3.1.0]hexano–2–carboxílico, ter–butil éster – Dia 3: t_R (Chiralpak AD–H, 5 μm , 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH 90:10, caudal: 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 6,12 min, y ácido (1R,3S,5S)–3–(3–etil–ciclohexilcarbamoil)–5–hidroximetil–2–aza–biciclo[3.1.0]hexano–2–carboxílico, ter–butil éster – Dia 4 : t_R (Chiralpak AD–H, 5 μm , 250 x 4,6 mm, heptano:EtOH 90:10, caudal: 1 ml/min, detección: UV a 210 nm): 8,3 min.

10 Método 21:

La mezcla de ((R) y (S)–3,3–dimetil–ciclohexil)–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 se separó en sus diastereoisómeros por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak AD, 20 μm , 500 x 50 mm; eluyente heptano:EtOH 50:50 (caudal: 110 ml/min), después de 33 min EtOH 100 (caudal: 80 ml/min)) a fin de obtener ((R)–3,3–dimetil–ciclohexil)–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 – Dia 1: t_R (Chiralpak AD–H, 5 μm , 250 x 4,6 mm, EtOH 100%, caudal: 0,6 ml/min, detección: UV a 215 nm): 16,44 min, y ((S)–3,3–dimetil–ciclohexil)–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 – Dia 2: t_R (Chiralpak AD–H, 5 μm , 250 x 4,6 mm, EtOH 100%, caudal: 0,6 ml/min, detección: UV a 215 nm): 22,69 min.

Asignación tentativa de estereoquímica absoluta: La estereoquímica absoluta de Dia 1 y Dia 2 se asignó siguiendo el mismo razonamiento que se describe en Método de Separación 5.

25 Método 22:

La mezcla de 1R,3S,5R)–2–(2–(3–acetil–1H–indazol–1–il)acetil)–N–((1R,5R)–5–hidroxi–3,3–dimetilciclohexil)–2–azabicyclo[3.1.0]hexano–3–carboxamida y (1R,3S,5R)–2–(2–(3–acetil–1H–indazol–1–il)acetil)–N–((1S,5S)–5–hidroxi–3,3–dimetilciclohexil)–2–azabicyclo[3.1.0]hexano–3–carboxamida se separó por HPLC quiral preparatoria (columna: Chiralpak IC 5 μm , 250 x 20 mm; heptano/ EtOH 70:30, caudal: 16 ml/min; detección UV a 210 nm). Las dos fracciones separadas que contenían los compuestos del enunciado se evaporaron hasta sequedad, luego se disolvieron por separador en CH_3CN y agua, se secaron por congelación y se liofilizaron a fin de lograr (1R,3S,5R)–2–(2–(3–acetil–1H–indazol–1–il)acetil)–N–((1S,5S)–5–hidroxi–3,3–dimetilciclohexil)–2–azabicyclo[3.1.0]hexano–3–carboxamida: t_R (Chiralpak IC, 5 μm , 250 x 4,6 mm, heptano/ EtOH 70:30, caudal 1 ml/min): 7,02 min, y (1R,3S,5R)–2–(2–(3–acetil–1H–indazol–1–il)acetil)–N–((1R,5R)–5–hidroxi–3,3–dimetilciclohexil)–2–azabicyclo[3.1.0]hexano–3–carboxamida: t_R (Chiralpak IC, 5 μm , 250 x 4,6 mm, heptano/ EtOH 70:30, caudal: 1 ml/min): 9,91 min.

Asignación tentativa de estereoquímica absoluta: La estereoquímica absoluta de **Ejemplo 124** y **Ejemplo 125** se asignó siguiendo el mismo razonamiento que se describe en Método de Separación 5.

40 Método 23:

La mezcla de 1–(2–((1R,3S,5R)–3–(((1R,3S)–3–(hidroximetil)–3–metilciclohexil) carbamoil)–2–azabicyclo[3.1.0]hexano–2–il)–2–oxoetil)–1H–indazol–3–carboxamida y 1–(2–((1R,3S,5R)–3–(((1S,3R)–3–(hidroximetil)–3–metilciclohexil)carbamoil)–2–azabicyclo[3.1.0] hexano–2–il)–2–oxoetil)–1H–indazol–3–carboxamida se separó por HPLC quiral preparatoria (Chiralpak IC, 20 μm , 37,3 x 7,65 cm; heptano/ CH_2Cl_2 /MeOH 60:25:15, caudal: 110 ml/min detección UV 300 nm). Las dos fracciones separadas que contenían los compuestos del enunciado se evaporaron hasta sequedad, luego se disolvieron por separado en CH_3CN y agua, se secaron por congelación y se liofilizaron a fin de lograr 1–(2–((1R,3S,5R)–3–(((1R,3S)–3–(hidroximetil)–3–metilciclohexil) carbamoil)–2–azabicyclo[3.1.0]hexano–2–il)–2–oxoetil)–1H–indazol–3–carboxamida: t_R (Chiralpak IC, 20 μm , 250 x 4,6 mm, heptano/ CH_2Cl_2 /MeOH 60/ 25/15, caudal: 1 ml/min): 10,64 min, y 1–(2–((1R,3S,5R)–3–(((1S,3R)–3–(hidroximetil)–3–metilciclohexil)carbamoil)–2–azabicyclo[3.1.0] hexano–2–il)–2–oxoetil)–1H–indazol–3–carboxamida: t_R (Chiralpak IC, 20 μm , 250 x 4,6 mm, heptano/ CH_2Cl_2 /MeOH 60/ 25/15, caudal: 1 ml/min): 13,52 min.

Asignación tentativa de estereoquímica absoluta: La estereoquímica absoluta de **Ejemplo 127** y **Ejemplo 128** se asignó siguiendo el mismo razonamiento que se describe en Método de Separación 5.

55 Datos de ^1H RMN para compuestos seleccionados:

Ejemplo 1: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 9,13 (s, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 5,96 (d, 1 H), 5,61 (d, 1 H), 3,97 – 4,11 (m, 2 H), 3,62 – 3,69 (m, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,07 – 2,19 (m, 1 H), 1,95 – 2,07 (m, 1 H), 1,83 – 1,92 (m, 2 H), 1,69 – 1,83 (m, 1 H), 1,51 – 1,69 (m, 2 H), 0,96 – 1,09 (m, 6 H), 0,88 – 0,96 (m, 1 H), 0,71 – 0,78 (m, 1 H)

Ejemplo 21: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 8,47 – 8,52 (m, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,69 – 7,75 (m, 1 H), 7,41 (br, s., 2 H), 7,27 (t, 1 H), 7,19 (t, 1 H), 4,08 (t, 1 H), 3,75 – 3,81 (m, 2 H), 3,14 – 3,27 (m, 4 H), 2,26 (dd, 1 H), 1,99 – 2,13 (m, 2 H), 1,82 – 1,89 (m, 1 H), 1,60 – 1,79 (m, 3 H), 1,04 – 1,29 (m, 4 H), 0,80 – 0,88 (m, 1 H), 0,50 (m, 1 H)

- 5 **Ejemplo 32:** ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 8,20 (d, 1 H), 7,69 (d, 2 H), 7,45 – 7,52 (m, 1 H), 7,37 (t, 1 H), 5,87 (d, 1 H), 5,53 (d, 1 H), 4,73 (br, s., 1 H), 4,13 – 4,19 (m, 1 H), 3,78 – 3,88 (m, 1 H), 3,74 (br, s., 1 H), 2,64 (s, 3 H), 2,17 – 2,28 (m, 1 H), 2,06 – 2,15 (m, 1 H), 1,78 – 1,88 (m, 2 H), 1,68 – 1,76 (m, 1 H), 1,53 – 1,67 (m, 5 H), 1,19 – 1,31 (m, 1 H), 0,97 – 1,04 (m, 1 H), 0,72 – 0,77 (m, 1 H)
- 10 **Ejemplo 35:** ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 9,14 (s, 1 H), 8,35 (d, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,74 – 7,88 (m, 1 H), 7,53 (br, s., 1 H), 5,93 (d, 1 H), 5,60 (d, 1 H), 4,27 – 4,37 (m, 1 H), 3,98 – 4,08 (m, 1 H), 3,69 – 3,77 (m, 1 H), 2,20 – 2,30 (m, 1 H), 1,97 – 2,11 (m, 2 H), 1,80 – 1,88 (m, 1 H), 1,56 – 1,70 (m, 3 H), 1,38 – 1,48 (m, 1 H), 1,26 – 1,38 (m, 3 H), 0,93 – 1,06 (m, 1 H), 0,66 – 0,79 (m, 1 H)
- 15 **Ejemplo 36:** ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 8,85 (d, 2 H), 7,93 (d, 1 H), 7,53 – 7,64 (m, 2 H), 7,48 (t, 1 H), 7,22 (dd, 1 H), 5,85 (d, 1 H), 5,49 (d, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 4,31 (dd, 1 H), 3,73 – 3,79 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,19 – 2,24 (m, 1 H), 1,96 – 2,13 (m, 3 H), 1,73 – 1,91 (m, 2 H), 1,55 – 1,70 (m, 3 H), 1,29 – 1,44 (m, 3 H), 0,95 – 1,04 (m, 1 H), 0,69 – 0,76 (m, 1 H)
- 20 **Ejemplo 37:** ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 8,85 (d, 2 H), 7,82 (d, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 7,47 (t, 1 H), 7,22 (dd, 1 H), 5,84 (d, 1 H), 5,48 (d, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 4,28 (dd, 1 H), 3,97 – 4,13 (m, 1 H), 3,73 (t, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,21 – 2,30 (m, 1 H), 1,97 – 2,13 (m, 2 H), 1,59 – 1,89 (m, 5 H), 1,32 – 1,53 (m, 3 H), 0,96 – 1,03 (m, 1 H), 0,73 – 0,79 (m, 1 H)
- 25 **Ejemplo 43:** ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 8,20 (d, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,43 – 7,58 (m, 2 H), 7,37 (t, 1 H), 5,88 (d, 1 H), 5,54 (d, 1 H), 4,15 – 4,21 (m, 1 H), 3,71 – 3,83 (m, 2 H), 3,44 – 3,49 (m, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 2,06 – 2,26 (m, 2 H), 1,79 – 1,89 (m, 1 H), 1,75 (d, 1 H), 1,60 (t, 2 H), 1,41 – 1,53 (m, 2 H), 1,27 – 1,41 (m, 2 H), 1,12 – 1,25 (m, 1 H), 1,01 (m, 1 H), 0,71 – 0,77 (m, 1 H)
- 30 **Ejemplo 45:** ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 8,20 (d, 1 H), 7,60 – 7,74 (m, 2 H), 7,49 (t, 1 H), 7,37 (t, 1 H), 5,87 (d, 1 H), 5,54 (d, 1 H), 4,11 – 4,20 (m, 1 H), 3,48 – 3,60 (m, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 3,09 – 3,18 (m, 1 H), 2,64 (s, 3 H), 2,18 – 2,27 (m, 1 H), 2,06 – 2,16 (m, 1 H), 2,01 (d, 1 H), 1,81 – 1,95 (m, 2 H), 1,55 – 1,71 (m, 2 H), 1,12 – 1,27 (m, 1 H), 0,95 – 1,11 (m, 4 H), 0,73 – 0,78 (m, 1 H)
- 35 **Ejemplo 46:** ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 8,19 (d, 1 H), 7,62 – 7,69 (m, 3 H), 7,36 – 7,48 (m, 2 H), 7,28 (t, 1 H), 5,76 (d, 1 H), 5,45 (d, 1 H), 4,14 (dd, 1 H), 3,67 – 3,74 (m, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 3,09 – 3,19 (m, 1 H), 2,22 (dd, 1 H), 2,05 – 2,15 (m, 1 H), 2,01 (d, 1 H), 1,80 – 1,95 (m, 2 H), 1,57 – 1,71 (m, 2 H), 1,12 – 1,22 (m, 1 H), 0,94 – 1,10 (m, 4 H), 0,69 (m, 1 H)
- 40 **Ejemplo 47:** ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 8,18 (d, 1 H), 7,59 – 7,70 (m, 2 H), 7,50 – 7,58 (m, 1 H), 7,43 (t, 1 H), 7,37 (bs., 1 H), 7,27 (t, 1 H), 5,75 (d, 1 H), 5,43 (d, 1 H), 4,12 (m, 1 H), 3,66 – 3,72 (m, 1 H), 3,41 – 3,52 (m, 1 H), 2,01 – 2,23 (m, 2 H), 1,77 – 1,87 (m, 1 H), 1,65 (d, 2 H), 1,57 (d, 2 H), 1,39 (m, 1 H), 1,13 – 1,29 (m, 2 H), 0,95 – 1,04 (m, 2 H), 0,84 (d, 3 H), 0,69 – 0,81 (m, 2 H)
- 45 **Ejemplo 49:** ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 8,18 (d, 1 H), 7,59 – 7,72 (m, 3 H), 7,42 (m, 1 H), 7,37 (bs., 1 H), 7,26 (t, 1 H), 5,74 (d, 1 H), 5,44 (d, 1 H), 4,12 (m, 1 H), 3,67 – 3,73 (m, 1 H), 3,57 (m, 1 H), 2,34 – 2,43 (m, 1 H), 2,21 (m, 1 H), 2,00 – 2,15 (m, 1 H), 1,68 – 1,91 (m, 5 H), 1,21 – 1,40 (m, 1 H), 1,02 – 1,21 (m, 3 H), 0,94 – 1,02 (m, 1 H), 0,68 (m, 1 H)
- 50 **Ejemplo 55:** ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 9,13 (s, 1 H), 8,35 (d, 1 H), 8,05 (dd, 1 H), 7,84 (bs., 1 H), 7,44 – 7,59 (m, 2 H), 5,90 (d, 1 H), 5,57 (d, 1 H), 4,12 (m, 1 H), 3,51 – 3,75 (m, 2 H), 2,13 – 2,26 (m, 1 H), 1,96 – 2,13 (m, 1 H), 1,76 – 1,91 (m, 1 H), 1,67 (d, 1 H), 1,46 – 1,59 (m, 1 H), 1,18 – 1,46 (m, 3 H), 0,81 – 1,10 (m, 11 H), 0,72 (m, 1 H)
- 55 **Ejemplo 56:** ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 9,12 (s, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 7,85 (bs., 1 H), 7,45 – 7,60 (m, 2 H), 5,90 (d, 1 H), 5,59 (d, 1 H), 4,14 (m, 1 H), 3,52 – 3,81 (m, 2 H), 2,20 (dd, 1 H), 1,93 – 2,14 (m, 1 H), 1,75 – 1,93 (m, 1 H), 1,67 (d, 1 H), 1,46 – 1,58 (m, 1 H), 1,18 – 1,46 (m, 3 H), 0,81 – 1,09 (m, 11 H), 0,58 – 0,77 (m, 1 H)
- 60 **Ejemplo 69:** ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 8,85 (d, 2 H), 7,60 – 7,65 (m, 1 H), 7,55 – 7,58 (m, 1 H), 7,50 – 7,55 (m, 1 H), 7,48 (t, 1 H), 7,22 (dd, 1 H), 5,83 (d, 1 H), 5,49 (d, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 4,17 (dd, 1 H), 3,74 – 3,83 (m, 1 H), 3,68 – 3,74 (m, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,19 (dd, 1 H), 2,05 – 2,14 (m, 1 H), 1,71 – 1,88 (m, 2 H), 1,53 – 1,67 (m, 2 H), 1,28 – 1,53 (m, 5 H), 1,12 – 1,24 (m, 1 H), 0,95 – 1,03 (m, 1 H), 0,69 – 0,76 (m, 1 H)
- Ejemplo 73:** ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 9,15 (s, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 8,07 (dd, 1 H), 7,85 (bs., 1 H), 7,49 – 7,60 (m, 2 H), 5,92 (d, 1 H), 5,60 (d, 1 H), 4,16 (dd, 1 H), 3,71 (t, 1 H), 3,41 – 3,53 (m, 1 H), 2,16 – 2,27 (m, 1 H), 2,06 – 2,16 (m, 1 H), 1,80 – 1,90 (m, 1 H), 1,57 – 1,80 (m, 4 H), 1,19 (m, 4 H), 0,94 – 1,09 (m, 2 H), 0,68 – 0,90 (m, 6 H)

- Ejemplo 74:** ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 8,18 (d, 1H), 7,71–7,60 (m, 3H), 7,43 (t, 1H), 7,37 (bs, 1H), 7,27 (t, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,43 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,69 (m, 1H), 2,23–2,05 (m, 2H), 1,84 (m, 3H), 1,68–1,55 (m, 5H), 1,47 (m, 1H), 1,38–1,20 (m, 1H), 0,99 (m, 1H), 0,67 (m, 1H)
- 5 **Ejemplo 99:** ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 8,85 (d, 2 H), 7,69 (d, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,48 (t, 1 H), 7,23 (dd, 1 H), 5,82 (d, 1 H), 5,49 (d, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 3,99 – 4,16 (m, 2 H), 3,69 – 3,87 (m, 2 H), 3,14 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,05 – 2,24 (m, 2 H), 1,79 – 1,92 (m, 4 H), 1,48 – 1,58 (m, 2 H), 1,23 – 1,37 (m, 1 H), 0,95 – 1,02 (m, 1 H), 0,71 – 0,76 (m, 1 H)
- 10 **Ejemplo 100:** ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 8,85 (d, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,48 (t, 1 H), 7,23 (dd, 1 H), 5,82 (d, 1 H), 5,49 (d, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 3,99 – 4,17 (m, 2 H), 3,68 – 3,82 (m, 2 H), 3,14 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,05 – 2,24 (m, 2 H), 1,79 – 1,92 (m, 4 H), 1,45 – 1,59 (m, 2 H), 1,28 – 1,38 (m, 1 H), 0,95 – 1,03 (m, 1 H), 0,71 – 0,77 (m, 1 H)
- 15 **Ejemplo 101:** ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 8,85 (d, 2 H), 7,61 – 7,69 (m, 2 H), 7,57 (d, 1 H), 7,48 (t, 1 H), 7,22 (dd, 1 H), 5,82 (d, 1 H), 5,49 (d, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 4,17 (dd, 1 H), 3,90 – 4,01 (m, 1 H), 3,67 – 3,75 (m, 2 H), 3,16 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,06 – 2,24 (m, 3 H), 1,58 – 1,88 (m, 4 H), 1,34 – 1,49 (m, 2 H), 0,93 – 1,04 (m, 1 H), 0,75 (td, 1 H)
- 20 **Ejemplo 102:** ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 8,85 (d, 2 H), 7,60 – 7,71 (m, 2 H), 7,57 (d, 1 H), 7,48 (t, 1 H), 7,22 (dd, 1 H), 5,83 (d, 1 H), 5,49 (d, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 4,17 (dd, 1 H), 3,89 – 4,01 (m, 1 H), 3,67 – 3,75 (m, 2 H), 3,16 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,04 – 2,24 (m, 3 H), 1,57 – 1,88 (m, 4 H), 1,32 – 1,51 (m, 2 H), 0,95 – 1,04 (m, 1 H), 0,72 – 0,77 (m, 1 H)
- 25 **Ejemplo 123:** ^1H RMN (400 MHz, CDCl $_3$ - d_6) δ ppm : 8,40 (d, 1 H), 7,31 – 7,51 (m, 3 H), 5,39 (d, 2 H), 4,55 (m, 1 H), 3,95 – 4,07 (m, 1 H), 3,36 (m, 1 H), 2,83 – 2,94 (m, 1 H), 1,64 – 2,09 (m, 6 H), 1,14 – 1,27 (m, 6 H), 0,95 – 1,12 (m, 1 H), 0,77 – 0,94 (m, 1 H), 0,62 (m, 1 H)
- 30 **Ejemplo 126:** ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : mezcla de 2 diastereoisómeros: 8,20 (d, 1 H), 7,65 – 7,73 (m, 3 H), 7,35 – 7,47 (m, 2 H), 7,28 (t, 1 H), 5,80 (d, 0,5 H), 5,75 (d, 0,5 H), 5,48 (d, 0,5 H), 5,43 (d, 0,5 H), 4,15 (m, 1 H), 3,7 (bs, 2 H), 3,12 (s, 1,5 H), 3,09 (s, 1,5 H), 2,11 – 2,22 (m, 2 H), 1,85 (bs, 1 H), 1,15 – 1,66 (m, 8 H), 1,10 (s, 3 H), 1,01 (m, 1 H), 0,70 (m, 1 H). La esteoquímica relativa se asignó tentativamente sobre la base de experimentos de RMN-ROESY.
- 35 **Ejemplo 127:** ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 8,19 (d, 1 H), 7,60 – 7,73 (m, 2 H), 7,42 – 7,53 (m, 2 H), 7,37 (br, s, 1 H), 7,28 (t, 1 H), 5,71 – 5,79 (m, 1 H), 5,45 (d, 1 H), 4,50 (t, 1 H), 4,14 (dd, 1 H), 3,64 – 3,74 (m, 2 H), 3,04 (d, 2 H), 2,15 – 2,24 (m, 1 H), 2,10 (dd, 1 H), 1,83 (dd, 1 H), 1,67 (d, 1 H), 1,51 – 1,58 (m, 1 H), 1,41 (d, 1 H), 1,23 – 1,34 (m, 2 H), 1,06 – 1,20 (m, 2 H), 0,93 – 1,04 (m, 2 H), 0,78 – 0,90 (m, 3 H), 0,64 – 0,71 (m, 1 H)

Datos de inhibición de Factor D usando Método 1 para determinar los valores IC $_{50}$					
Ejemplo	IC $_{50}$ (μM)	Ejemplo	IC $_{50}$ (μM)	Ejemplo	IC $_{50}$ (μM)
1	0,204	32	0,063	63	0,049
2	6,904	33	0,121	64	0,024
3	4,789	34	0,728	65	0,038
4	5,129	35	0,774	66	1,211
5	0,022	36	0,734	67	0,318
6	0,056	37	0,024	68	1,922
7	1,683	38	0,282	69	0,143
8	2,392	39	0,085	70	2,092
9	1,484	40	4,47	71	0,041
10	1,822	41	0,114	72	1,703
11	3,015	42	1,070	73	0,029
12	12,708	43	0,323	74	0,132
13	5,966	44	1,881	75	1,574
14	2,430	45	0,405	76	0,156
15	1,761	46	0,478	77	0,254
16	3,152	47	0,091	78	0,105
17	0,691	48	1,325	79	2,414
18	1,698	49	0,029	80	0,469
19	0,790	50	0,118	81	0,039
20	1,233	51	0,226	82	0,038
21	0,486	52	0,999	83	0,050
22	0,015	53	0,905	84	0,060
23	0,016	54	0,057	85	0,585

ES 2 712 190 T3

Datos de inhibición de Factor D usando Método 1 para determinar los valores IC₅₀					
24	0,401	55	2,212	86	0,058
25	0,028	56	0,037	87	6,622
26	0,026	57	1,932	88	0,034
27	0,040	58	0,041	89	2,130
28	0,100	59	0,043	90	0,095
29	0,028	60	0,022	91	0,006
30	0,010	61	0,032	92	2,000
31	0,900	62	0,024	93	0,092
94	0,138	104	0,273	114	1,276
95	0,025	105	0,225	115	0,022
96	0,090	106	0,018	116	1,599
97	0,341	107	0,467	117	0,016
98	0,011	108	2,230	118	0,403
99	0,432	109	0,028	119	0,183
100	0,942	110	0,048	120	0,997
101	0,102	111	0,010	121	0,015
102	0,247	112	0,370	122	2,20
103	0,036	113	0,090	123	0,920
124	0,010	126	0,200	128	2,21
125	1,10	127	0,080		

REIVINDICACIONES

1. El compuesto, o una de sus sales, seleccionado del grupo que consiste en:
- 5 (3,3-dimetil-ciclobutil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- (2,2-dimetil-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;
- (2,2-difluoro-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 ((1R,2S)-2-fluoro-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;
- (3,3,5-trimetil-ciclohexil)-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 (3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- (2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-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;
- (3,3-difluoro-ciclobutil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 20 (3,3-difluoro-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;
- (1-hidroximetil-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;
- 25 (4,4-difluoro-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;
- ((1R,3R)-3-carbamoil-ciclopentil)-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;
- metil éster del ácido (1R,3R)-3-((1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-amino)-ciclopentanocarboxílico;
- 30 metil éster del ácido (1R,3S)-3-((1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-amino)-ciclohexanocarboxílico;
- 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-ciclohexilamida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 35 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-(S)-ciclohex-2-enilamida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[1S,3R)-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-ciclohexil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[1R,3S)-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-ciclohexil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 40 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[1S,3S)-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-ciclohexil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[1R,3R)-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-ciclohexil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 45 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[1R,3S)-3-metoxi-ciclohexil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[(R)-3,3-dimetil-ciclohexil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[1R,3S)-3-etil-ciclohexil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 50 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[1S,3R)-3-etil-ciclohexil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[1R,3S)-3-metil-ciclohexil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0] hexano-2,3-dicarboxílico;
- 2-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 3-[[1R,3S)-3-trifluorometil-ciclohexil]-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-Aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxílico;
- 55 1-[(1-carbamoil-1H-indol-3-il)-amida] 2-[(R)-3,3-dimetil-ciclohexil]-amida del ácido (2S,4R)-4-Fluoro-pirrolidina-1,2-dicarboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3,3-Dimetil-piperidin-1-ilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-6-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- 60 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3,3-Dimetil-piperidin-1-ilcarbamoil)-2-aza-biciclo [3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c] piridina-3-carboxílico;
- (3,3-dimetil-piperidin-1-il)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxílico;
- (3-hidroxi-3-trifluorometil-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;
- 65

- (trans-3-trifluorometoxi-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-(trans-3-trifluorometoxi-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- 5 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3-Hidroxi-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-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-(2,2-Difluoro-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 10 ((S)-2,2-difluoro-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- ((R)-2,2-difluoro-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- (2-fluoro-ciclohex-2-enil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 15 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3-Metoxi-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3-Metoxi-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- 20 amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- ((1S,3S)-3-metoxi-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- ((1R,3R)-3-metoxi-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 25 ((1S,3R)-3-metoxi-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- ((1R,3S)-3-metoxi-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-Metoxi-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- 30 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-Metil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,3R)-3-Metil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- 35 amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5-Metil-1-{2-oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-trifluorometil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 40 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-Metil-ciclohexilcarbamoil)-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-(3,3-Difluoro-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((S)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-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-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((S)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 50 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-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-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((S)-espiro[2.5]oct-5-ilcarbamoil)-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-((R)-espiro[2.5]oct-5-ilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- 55 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-5-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-6-fluoro-1H-indazol-3-carboxílico;
- 60 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-6-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 6-Cloro-1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-5-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 65 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-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-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-7-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
 ((R)-3,3-dimetil-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(5-Acetil-pirrol[2,3-c]piridazin-7-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 5 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((S)-3,3-Dimetil-ciclopentilcarbamoil)-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-((R)-3,3-Dimetil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
 ((1R,3R)-3-metoxi-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 10 amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-2-((S)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
 amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-2-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 15 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,3R)-3-Etil-ciclohexilcarbamoil)-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,3S)-3-Etil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 20 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-(3-Metil-ciclohex-2-enilcarbamoil)-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-((S)-espiro[2.5]oct-5-ilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 25 amida del ácido 1-{2-Oxo-2-[(1R,3S,5R)-3-((R)-espiro[2.5]oct-5-ilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,3R)-3-Metil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- 30 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,3S)-3-Metil-ciclopentilcarbamoil)-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,3R)-3-Metil-ciclopentilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- 35 amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-2-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-5-etil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
 amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-2-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- 40 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1R,3S)-3-Etil-ciclohexilcarbamoil)-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,3S,4S)-2-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- 45 amida del ácido 1-{2-[(2S,3S,4S)-2-((S)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
 amida del ácido 1-{2-[(1R,2S,5S)-2-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico;
- 50 amida del ácido 1-{2-[(1R,2S,5S)-2-((S)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
 ((S)-3,3-dicloro-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 55 ((R)-3,3-dicloro-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-(3-Acetil-indazol-1-il)-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
 amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-4-Fluoro-2-((S)-espiro[2.5]oct-5-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
- 60 amida del ácido 1-{2-[(2S,4R)-4-Fluoro-2-((R)-espiro[2.5]oct-5-ilcarbamoil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
 ((1R,3S)-3-metoxi-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- 65 ((1R,3S)-3-trifluorometil-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
 ((1R,3S)-3-metil-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
- ((S)-3,3-dimetil-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-[2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil]-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;

- 5 ((R)-3,3-dimetil-ciclohexil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
 ((1R,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
 5 ((1S,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
 ((1S,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
 10 ((1R,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
 (3,3-dimetil-ciclobutil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
 (3,3-difluoro-ciclobutil)-amida del ácido (1R,3S,5R)-2-{2-[3-Acetil-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-indazol-1-il]-acetil}-2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico;
 15 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5R)-3-((1S,5S)-5-Metoxi-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-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,5R)-5-Metoxi-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-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-(cis-5-Metoxi-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-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,5S)-5-Hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-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,5R)-5-Hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
 25 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-(3,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-((R)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-((S)-3,3-Dimetil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
 30 (S)-espiro[2.5]oct-5-ilamida 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;
 (R)-espiro[2.5]oct-5-ilamida 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;
 35 ((R)-3,3-dimetil-ciclohexil)-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;
 ((S)-3,3-dimetil-ciclohexil)-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;
 40 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-((1S,3R)-3-Etil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-((1S,3S)-3-Etil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
 45 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-((1R,3R)-3-Etil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
 amida del ácido 1-{2-[(1R,3S,5S)-3-((1R,3S)-3-Etil-ciclohexilcarbamoil)-5-hidroximetil-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il]-2-oxo-etil}-1H-indazol-3-carboxílico;
 ((R)-3,3-dimetil-ciclohexil)-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; y
 50 ((S)-3,3-dimetil-ciclohexil)-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. Una composición farmacéutica que comprende uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

55 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.

60 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, oftalmía simpática, penfigoide cicatricial ocular, penfigo 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

- 5 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 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, regeneración neural, disnea, hemoptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva
- 10 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.
- 15 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.