

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 771 950**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.02.2015** **PCT/US2015/017593**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2015** **WO15130838**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2015** **E 15755617 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019** **EP 3110418**

54 Título: **Compuestos de arilo, heteroarilo y heterocíclicos para el tratamiento de trastornos mediados por el complemento**

30 Prioridad:

25.02.2014 US 201461944189 P
10.07.2014 US 201462022916 P
05.09.2014 US 201462046783 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.07.2020

73 Titular/es:

ACHILLION PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
300 George Street
New Haven, CT 06511, US

72 Inventor/es:

GADHACHANDA, VENKAT, RAO;
WANG, QIUPING;
PAIS, GODWIN;
HASHIMOTO, AKIHIRO;
CHEN, DAWEI;
WANG, XIANGZHU;
AGARWAL, ATUL;
DESHPANDE, MILIND;
WILES, JASON, ALLAN y
PHADKE, AVINASH, S.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 771 950 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

Compuestos de arilo, heteroarilo y heterocíclicos para el tratamiento de trastornos mediados por el complemento

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los EE.UU. N.º 61/944.189, presentada el 25 de febrero de 2014, la Solicitud Provisional de los EE.UU. N.º 62/022.916, presentada el 10 de julio de 2014, y la Solicitud Provisional de los EE.UU. 62/046.783, presentada el 5 de septiembre de 2014.

10 Antecedentes

El sistema del complemento es una parte del sistema inmunitario innato que no se adapta a los cambios a lo largo de la vida del hospedador, sino es reclutado y utilizado por el sistema inmunitario adaptativo. Por ejemplo, ayuda, o
15 complementa, a la capacidad de los anticuerpos y las células fagocíticas para aclarar los patógenos. Esta sofisticada vía reguladora permite una reacción rápida a los organismos patógenos protegiendo al mismo tiempo las células hospedadoras de la destrucción. Más de treinta proteínas y fragmentos de proteínas forman el sistema del complemento. Estas proteínas actúan a través de opsonización (potenciando la fagocitosis de los antígenos), quimiotaxia (atrayendo macrófagos y neutrófilos), lisis celular (ruptura de membranas de células extrañas) y
20 aglutinación (agrupamiento y unión de patógenos entre sí).

El sistema del complemento tiene tres vías: la clásica, la alternativa y la de la lectina. El factor D del complemento desempeña una función precoz y central en la activación de la vía alternativa de la cascada del complemento. La activación de la vía alternativa del complemento se inicia por hidrólisis espontánea de un enlace tioéster dentro de C3
25 para producir C3 (H₂O), que se asocia al factor B para formar el complejo C3(H₂O)B. El factor D del complemento actúa para escindir el factor B dentro del complejo C3(H₂O)B para formar Ba y Bb. El fragmento Bb permanece asociado a C3(H₂O) para formar la C3 convertasa de la vía alternativa C3(H₂O)Bb. Adicionalmente, el C3b generado por cualquiera de las C3 convertasas también se asocia al factor B para formar C3bB, factor D que se escinde para
30 generar la C3 convertasa de la vía alternativa de la etapa posterior C3bBb. Esta última forma de la C3 convertasa de la vía alternativa puede proporcionar una amplificación corriente abajo importante dentro de las tres vías del complemento definidas, conduciendo en última instancia al reclutamiento y ensamblaje de factores adicionales en la vía de la cascada del complemento, incluyendo la escisión de C5 a C5a y C5b. C5b actúa en el ensamblaje de los factores C6, C7, C8 y C9 en el complejo de ataque de membrana, que puede destruir células patógenas mediante la lisis de la célula.

La disfunción o activación excesiva del complemento se ha relacionado con determinadas enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias y neurodegenerativas, así como con la lesión por isquemia-reperfusión y el cáncer. Por ejemplo, la activación de la vía alternativa de la cascada del complemento contribuye a la producción de C3a y C5a,
40 ambas anafilatoxinas potentes, que también tienen funciones en una serie de trastornos inflamatorios. Por tanto, en algunos casos, es deseable disminuir la respuesta de la vía del complemento, incluyendo la vía alternativa del complemento. Algunos ejemplos de trastornos mediados por la vía del complemento incluyen degeneración macular relacionada con la edad (DME), hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), esclerosis múltiple y artritis reumatoide.

La degeneración macular relacionada con la edad (DME) es una de las principales causas de pérdida de visión en los países industrializados. Basándose en una serie de estudios genéticos, existen pruebas de la relación entre la cascada del complemento y la degeneración macular. Las personas con mutaciones en el gen que codifica el factor del complemento H tienen un riesgo cinco veces mayor de degeneración macular y las personas con mutaciones en otros genes del factor del complemento también tienen un mayor riesgo de DME. Las personas con factor H mutante también tienen niveles aumentados de proteína C reactiva, un marcador de inflamación. Sin un factor H de funcionamiento adecuado, la vía alternativa de la cascada del complemento se activa en exceso conduciendo a daño celular. Por tanto, se desea la inhibición de la vía alternativa.

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un trastorno hemático no maligno, caracterizado por la expansión de células madre hematopoyéticas y células sanguíneas maduras de la progenie que son deficientes en algunas proteínas de la superficie. Los eritrocitos de la HPN no son capaces de modular su activación del complemento en superficie, lo que conduce a la característica típica de la HPN: la activación crónica de la anemia intravascular mediada por el complemento. Actualmente, solo un producto, el anticuerpo monoclonal anti-C5 eculizumab, ha sido aprobado en los EE.UU. para el tratamiento de la HPN. Sin embargo, muchos de los pacientes tratados con eculizumab siguen siendo anémicos y muchos pacientes continúan necesitando transfusiones de sangre. Además, el tratamiento con eculizumab requiere inyecciones intravenosas de por vida. Por tanto, existe una necesidad insatisfecha de desarrollar nuevos inhibidores de la vía del complemento.

El factor D es una diana atractiva para la inhibición o la regulación de la cascada del complemento debido a su función precoz y esencial en la vía alternativa del complemento y a su función potencial en la amplificación de la señal dentro de las vías del complemento clásica y de la lectina. La inhibición del factor D interrumpe eficazmente la vía y atenúa la formación del complejo de ataque de membrana.

Aunque se han hecho intentos iniciales de desarrollar inhibidores del factor D, actualmente no existen inhibidores del factor D de molécula pequeña en ensayos clínicos. Se describen ejemplos de inhibidores del factor D o compuestos prolíficos en las siguientes divulgaciones.

La Pat. de los EE.UU. N.º 6653340 de Biocryst Pharmaceuticals titulada "*Compounds useful in the complement, coagulat and kallikrein pathways and method for their preparation*" describe compuestos de anillos bicíclicos condensados que son potentes inhibidores del factor D. El desarrollo del inhibidor del factor D BCX1470 se interrumpió debido a la falta de especificidad y a semivida corta del compuesto.

La Publicación de Patente PCT de Novartis WO2012/093101 titulada "*Indole compounds or analogues thereof useful for the treatment of age-related macular degeneration*" describe determinados inhibidores del factor D.

Las Publicaciones de Patente PCT de Novartis WO2014/002057 titulada "*Pyrrolidine derivatives and their use as complement pathway modulators*" y WO2014/009833 titulada "*Complement pathway modulators and uses thereof*" describen inhibidores adicionales del factor D con sustituyentes heterocíclicos. Se describen inhibidores del factor D adicionales en las Publicaciones de Patente PCT de Novartis WO2014/002051, WO2014/002052, WO2014/002053, WO2014/002054, WO2014/002058, WO2014/002059 y WO2014/005150.

La Publicación de Patente PCT de Bristol-Myers Squibb WO2004/045518 titulada "*Open chain prolyl urea-related modulators of androgen receptor function*" describe compuestos relacionados con prolilurea y tiourea de cadena abierta para el tratamiento de afecciones asociadas al receptor de andrógenos, tales como enfermedades relacionadas con la edad, por ejemplo, sarcopenia.

la Publicación de Patente PCT de Japan Tobacco Inc. WO1999/048492 titulada "*Amide derivatives and nociceptin antagonists*" describe compuestos con un núcleo similar a la prolina y sustituyentes aromáticos conectados al núcleo de prolina a través de enlaces amida útiles para el tratamiento del dolor.

La Publicación de Patente PCT de Ferring B.V. y Yamanouchi Pharmaceutical Co. ITD. WO 1993/020099 titulada "*CCK and/or gastrin receptor ligands*" describe compuestos con un núcleo similar a la prolina y sustituyentes heterocíclicos conectados al núcleo de prolina a través de enlaces amida para el tratamiento de, por ejemplo, trastornos gástricos o dolor.

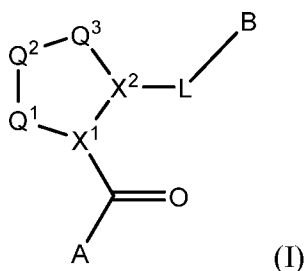
La Publicación de Patente PCT de Alexion Pharmaceuticals WO 1995/029697 titulada "*Methods and compositions for the treatment of glomerulonephritis and other inflammatory diseases*" desvela anticuerpos dirigidos a C5 de la vía del complemento para el tratamiento de la glomerulonefritis y de afecciones inflamatorias que implican la activación patológica del sistema del complemento. El anticuerpo anti-C5 de Alexion Pharmaceutical, eculizumab (Soliris®), es actualmente el único anticuerpo específico del complemento en el mercado y es el primer y único tratamiento aprobado para la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

Los compuestos que median la vía del complemento y, por ejemplo, actúan como inhibidores del factor D, son necesarios para el tratamiento de trastornos en un hospedador, incluyendo un ser humano, asociados a la regulación errónea de la cascada del complemento.

Sumario

Se ha descubierto que un compuesto de Fórmula I, o una sal o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹² o R¹³ en el grupo A es un arilo, heteroarilo o heterociclo, es un inhibidor superior del factor D del complemento.

La divulgación proporciona compuestos de Fórmula I



y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

Q¹ es N(R¹) o C(R¹R^{1'});

Q^2 es $C(R^2R^{2'})$, $C(R^2R^{2'})-C(R^2R^{2'})$, S, O, $N(R^2)$ o $C(R^2R^{2'})O$;

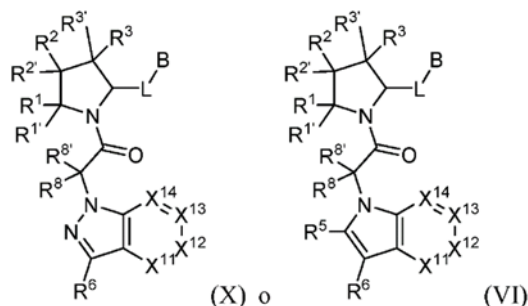
Q^3 es $N(R^3)$, S o $C(R^3R^3)$;

X^1 y X^2 son independientemente N o CH, o X^1 y X^2 juntos son $C=C$; y

en la que Q^1 , Q^2 , Q^3 , X^1 y X^2 se seleccionan de manera que den como resultado un compuesto estable.

5

De acuerdo con la invención, se proporciona un compuesto de Formula



10 y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^3 y $R^{3'}$ se eligen independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquino C₂-C₆, alcanoilo C₂-C₆, tioalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₄ NR^9R^{10} , -C(O)OR⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)NR⁹R¹⁰, -OC(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)OR¹⁰, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂, donde R⁹ y R¹⁰ se eligen independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₄, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇) y -O-alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇);

15

o R¹ y R² pueden tomarse juntos para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros, o un anillo de arilo o carbocíclico de 4 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O o S;

20

o R² y R³ forman un anillo de arilo o carbocíclico de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 3 a 6 miembros;

o R¹ y R^{1'}, o R² y R^{2'}, o R³ y R^{3'} forman un anillo espiro carbocíclico de 3 a 6 miembros;

25

o R¹ y R^{1'}, o R³ y R^{3'} forman un anillo espiro heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O o S; o R² y R^{2'} forman un anillo espiro heterocíclico de 3 a 6 miembros, de los que cada anillo está sin sustituir o sustituido con 1 o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, -COOH, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcanoilo C₂-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, (mono- y di-alquilamino C₁-C₄)alquilo C₀-C₄, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -O-alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂;

30

o R¹ y R^{1'}, R² y R^{2'}, o R³ y R^{3'} forman un grupo carbonilo;

o R¹ y R² o R² y R³ forman un doble enlace carbono-carbono;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre -CHO, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), alcanoilo C₂-C₆, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, -COOH, -SO₂NH₂, vinilo, alquilo C₁-C₆(incluyendo metilo), alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -C(O)alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -P(O)(OR⁹)₂, -OC(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)N(CH₂CH₂R⁹)(R¹⁰), -NR⁹C(O)R¹⁰, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros; y en la que cada R⁵ y R⁶ distinto de hidrógeno, hidroxilo, ciano y -COOH está sin sustituir u opcionalmente sustituido;

35

R⁸ y R^{8'} se eligen independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), alcoxi C₁-C₆ y (alquilamino C₁-C₄)alquilo C₀-C₂; o R⁸ y R^{8'} se toman juntos para formar un grupo oxo; o R⁸ y R^{8'} pueden tomarse junto con el carbono al que están unidos para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros;

40

X¹¹ es N o CR¹¹;

X¹² es N o CR¹²;

X¹³ es N o CR¹³;

X¹⁴ es N o CR¹⁴ y en la que no más de dos de entre X¹¹, X¹², X¹³ y X¹⁴ son N;

uno de entre R¹² y R¹³ es H y el otro de entre R¹² y R¹³ es R³², en la que al menos uno de entre R¹² y R¹³ está presente y se elige entre R³²;

45

R³² se selecciona entre arilo; heterociclo de 5-6 miembros saturado o insaturado que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, en la que el heterociclo está unido a través de un átomo de carbono en el anillo heterocíclico a un átomo de carbono en la posición R¹² o R¹³; y heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, en la que el anillo de arilo, heterociclo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido; R¹¹, y R¹⁴ se eligen independientemente en cada aparición entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, -O(PO)(OR⁹)₂, -(PO)(OR⁹)₂, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcanoilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(mono- y di-alquilamino C₁-C₆), -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -alcoxi C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂;

50

R²¹ y R²² se eligen independientemente en cada aparición entre hidrógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₄, (fenil)alquilo C₀-C₄, -alquil C₁-C₄OC(O)O-alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₄OC(O)alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₄C(O)O-alquilo C₁-C₆, (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros)alquilo

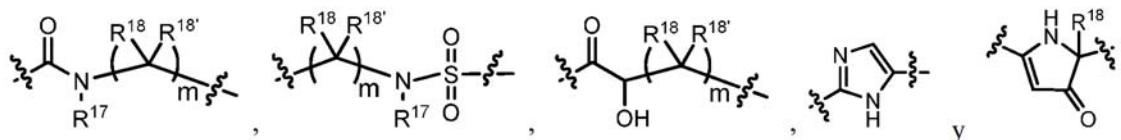
55

C₀-C₄ que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, y (heterociclo insaturado o aromático de 5 o 6 miembros)alquilo C₀-C₄ que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, y cada R²¹ y R²² puede estar opcionalmente sustituido;

R²³ se elige independientemente en cada aparición entre alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, (aril)alquilo C₀-C₄, (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₄, (fenil)alquilo C₀-C₄, (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros)alquilo C₀-C₄ que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, y (heterociclo insaturado o aromático de 5 o 6 miembros)alquilo C₀-C₄ que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, y cada R²³ puede estar opcionalmente sustituido;

R²⁴ y R²⁵ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros o un grupo heterocíclico bicíclico de 6 a 10 miembros que tiene anillos condensados, espiro o unidos, y cada R²⁴ y R²⁵ puede estar opcionalmente sustituido;

L se elige entre las fórmulas



o es un enlace, donde R¹⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇) y R¹⁸ y R^{18'} se eligen independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroximetilo y metilo; y m es 0, 1, 2 o 3;

B es un grupo carbocíclico monocíclico o bicíclico; un grupo carbocíclico-oxi monocíclico o bicíclico; un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y de 4 a 7 átomos en el anillo por anillo; alqueno C₂-C₆; alquino C₂-C₆; -(alquil C₀-C₄)(arilo); -(alquil C₀-C₄)(heteroarilo); o -(alquil C₀-C₄)(bifenilo) de los que cada B está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre R³³ y R³⁴, y 0 o 1 sustituyentes elegidos entre R³⁵ y R³⁶;

R³³ se elige independientemente entre halógeno, hidroxilo, -COOH, ciano, alquilo C₁-C₆, alcanoilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, -alquil C₀-C₄NR⁹R¹⁰, -SO₂R⁹, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂;

R³⁴ se elige independientemente entre nitro, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, tioalquilo C₁-C₆, -J-cicloalquilo C₃-C₇, -B(OH)₂, -JC(O)NR⁹R²³, -JOSO₂OR²¹, -C(O)(CH₂)₁₋₄S(O)R²¹, -O(CH₂)₁₋₄S(O)NR²¹R²², -JOP(O)(OR²¹)(OR²²), -JP(O)(OR²¹)(OR²²), -JOP(O)(OR²¹)R²², -JP(O)(OR²¹)R²², -JOP(O)R²¹R²², -JP(O)R²¹R²², -JSP(O)(OR²¹)(OR²²), -JSP(O)(OR²¹)R²², -JSP(O)(R²¹)(R²²), -JNR⁹P(O)(NHR²¹)(NHR²²), -JNR⁹P(O)(OR²¹)(NHR²²), -JNR⁹P(O)(OR²¹)(OR²²), -JC(S)R²¹, -JNR²¹SO₂R²², -JNR⁹S(O)NR¹⁰R²², -JNR⁹SO₂NR¹⁰R²², -JSO₂NR⁹COR²², -JSO₂NR⁹CONR²¹R²², -JNR²¹SO₂R²², -JC(O)NR²¹SO₂R²², -JC(NH₂)NR²², -JC(NH₂)NR⁹S(O)₂R²², -JOC(O)NR²¹R²², -JNR²¹C(O)OR²², -JNR²¹OC(O)R²², -(CH₂)₁₋₄C(O)NR²¹R²², -JC(O)R²⁴R²⁵, -JNR⁹C(O)R²¹, -JC(O)R²¹, -JNR⁹C(O)NR¹⁰R²², -CCR²¹, -(CH₂)₁₋₄OC(O)R²¹ y -JC(O)OR²³; de los que cada R³⁴ puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, oxo, -B(OH)₂, -Si(CH₃)₃, -COOH, -CONH₂, -P(O)(OH)₂, alquilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), alcoxi C₁-C₆, -alquil C₀-C₂(mono- y di-alquilamino C₁-C₄), alquiléster C₁-C₆, alquilamino C₁-C₄, hidroxilalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂;

R³⁵ se elige independientemente entre naftilo, naftiloxi, indanilo, (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros)alquilo C₀-C₄ que contiene 1 o 2 heteroátomos elegidos entre N, O y S, y heterociclo bicíclico que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, y que contiene de 4 a 7 átomos en el anillo en cada anillo; de los que cada R³⁵ está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcanoilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, (mono- y di-alquilamino C₁-C₆)alquilo C₀-C₄, alquiléster C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -SO₂R⁹, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂; y R³⁶ se elige independientemente entre tetrazolilo, (fenil)alquilo C₀-C₂, (fenil)alcoxi C₁-C₂, fenoxi y heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O, B y S, de los que cada R³⁶ está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcanoilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, (mono- y di-alquilamino C₁-C₆)alquilo C₀-C₄, alquiléster C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -SO₂R⁹, -OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃, -Si(CH₃)₂C(CH₃)₃, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂; y

J se selecciona independientemente en cada aparición entre un enlace covalente, alqueno C₁-C₄, -O-alqueno C₁-C₄, alqueno C₂-C₄ y alquino C₂-C₄;

en la que, a menos que se especifique otra cosa, cualquier grupo que esté opcionalmente sustituido puede estar independientemente sustituido con uno o más de los siguientes: halógeno; ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanoilo; carboxamida; alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, alcoxi, ariloxi tal como fenoxi; alquilo incluyendo aquellos que tienen uno o más enlaces tioéter; alquilsulfimilo; grupos alquilsulfonilo incluyendo aquellos que tienen uno o más enlaces sulfonilo; grupos aminoalquilo incluyendo grupos que tienen uno o más átomos de N; arilo; arilalquilo que tiene de 1 a 3 anillos separados o condensados y de 6 a aproximadamente 14 o 18 átomos de carbono en el anillo; arilalcoxi que tiene de 1 a 3 anillos separados o condensados; o un grupo heterocíclico saturado, insaturado o aromático que tiene de 1 a 3 anillos separados o condensados con uno o más átomos de N, O o S; amino, -CHO, -COOH, -CONH₂, alquiléster C₁-C₆, (mono- y di-alquilamino C₁-C₆)alquilo C₀-C₂, haloalquilo C₁-C₂, hidroxilalquilo C₁-C₆, éster, carbamato, urea, sulfonamida, -alquil C₁-C₆(heterociclo), alquil C₁-C₆(heteroarilo), -alquil C₁-C₆(cicloalquilo C₃-C₇), -O-alquil C₁-C₆(cicloalquilo C₃-C₇), B(OH)₂, fosfato, fosfonato y haloalcoxi C₁-C₂.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o sal de Fórmula X o VI junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula X o VI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno asociado a una disfunción, que incluye una mayor actividad, de la vía del complemento.

10 En una realización, el trastorno se asocia a la vía alternativa de la cascada del complemento. En otra realización más, el trastorno se asocia a la vía clásica del complemento. En una realización adicional, el trastorno se asocia a la vía de la lectina del complemento. Los inhibidores del factor D que se proporcionan en el presente documento pueden amortiguar o inhibir, por tanto, la actividad perjudicial del complemento en un hospedador, mediante la administración de una cantidad eficaz de una manera adecuada a un hospedador que lo necesite.

15 Las realizaciones específicas de la presente invención se refieren a determinadas indicaciones de enfermedad. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula X o VI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula X o VI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad (DME). En otra
20 realización, se proporciona un compuesto de Fórmula X o VI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método para el tratamiento de la artritis reumatoide. En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula X o VI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método para el
25 tratamiento de la esclerosis múltiple que incluye la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula X o VI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 En otras realizaciones de la invención, un compuesto activo proporcionado en el presente documento puede usarse para tratar o prevenir un trastorno en un hospedador mediado por el factor D del complemento o por una cantidad excesiva o perjudicial del bucle de amplificación de C3 de la vía del complemento. Como ejemplos, la invención incluye compuestos que se proporcionan en el presente documento para su uso en métodos para tratar o prevenir trastornos asociados al complemento que son inducidos por interacciones anticuerpo-antígeno, un componente de un trastorno inmunitario o autoinmunitario o por lesión isquémica. La invención también proporciona compuestos que se
35 proporcionan en el presente documento para su uso en métodos para disminuir la inflamación o una respuesta inmunitaria, incluyendo una respuesta autoinmunitaria, cuando está mediada o afectada por el factor D.

40 Se proporciona un compuesto o sal de Fórmula X o VI para su uso en métodos de tratamiento o prevención de trastornos mediados por el factor D de la cascada del complemento, incluyendo, pero sin limitación, degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), degeneración retiniana, otras enfermedades oftálmicas (por ejemplo, atrofia geográfica), hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), esclerosis múltiple (EM), artritis incluyendo artritis reumatoide (AR), una enfermedad respiratoria o una enfermedad cardiovascular, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula X o VI a un hospedador, incluyendo un ser humano, que
45 necesite dicho tratamiento.

50 En otra realización, una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor del factor D activo para tratar un trastorno inflamatorio o inmunitario, incluyendo un trastorno autoinmunitario, que está mediado o se ve afectado por el factor D. En una realización alternativa, el compuesto de Fórmula X o VI puede usarse para tratar un trastorno mediado por la vía del complemento, independientemente de si está actuando a través del Factor D.

La presente invención incluye al menos las siguientes características:

- (a) un compuesto de Fórmula X o VI como se describe en el presente documento y sales farmacéuticamente aceptables del mismo (cada uno y todos los subgéneros y especies del mismo considerados individualmente y
55 descritos específicamente);
- (b) Fórmula X o VI como se describe en el presente documento, y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos mediados por la vía del complemento y, por ejemplo, factor D de cascada, incluyendo degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), degeneración retiniana, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), esclerosis múltiple (EM) y artritis reumatoide (AR) y otros
60 trastornos que se describen adicionalmente en el presente documento;
- (c) una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz para el tratamiento del hospedador de la Fórmula X o VI o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable;
- (d) Fórmula X o VI como se describe en el presente documento en forma sustancialmente pura, incluyendo
65 sustancialmente aislada de otras entidades químicas (por ejemplo, al menos el 90 o el 95 %);
- (e) procesos para la fabricación de los compuestos de Fórmula X o VI y sales, composiciones, formas de

dosificación de los mismos; y

(f) procesos para la preparación de productos terapéuticos que contienen una cantidad eficaz de Fórmula X o VI, como se describe en el presente documento.

5 Descripción detallada

I. TERMINOLOGÍA

10 Los compuestos se describen usando la nomenclatura convencional. A menos que se defina otra cosa, todos los términos científicos y técnicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entendería comúnmente el experto en la materia a la que pertenece la presente invención.

15 Los compuestos en cualquiera de las Fórmulas que se describen en el presente documento incluyen enantiómeros, mezclas de enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, racematos y otros isómeros, tales como rotámeros, como si cada uno se describiese específicamente. La "Fórmula I" incluye todos los grupos subgenéricos de la Fórmula I, tales como la Fórmula IA y la Fórmula IB y también incluye sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de Fórmula I, a menos que esté claramente contraindicado por el contexto en el que se usa esta frase. La "Fórmula I" también incluye todos los grupos subgenéricos de la Fórmula I, tales como las Fórmulas IC - ID y las Fórmulas II - XXX, y también incluye sales farmacéuticamente aceptables de todos los grupos subgenéricos de la Fórmula I, tales como las Fórmulas IA - ID y las Fórmulas II - XXX, a menos que esté contraindicado por el contexto en el que se usa esta frase.

25 Los términos "un" y "una" no denotan una limitación de cantidad, sino que denotan la presencia de al menos uno de los elementos referenciados. El término "o" significa "y/o". La enumeración de intervalos de valores tiene por objeto simplemente servir como método abreviado de hacer referencia de manera individual a cada valor separado que se encuentre dentro del intervalo, a menos que se indique otra cosa en el presente documento, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se enumerara de manera individual en el presente documento. Los valores extremos de todos los intervalos se incluyen dentro del intervalo y pueden combinarse de manera independiente. Todos los métodos que se describen en el presente documento pueden realizarse en un orden adecuado, a menos que se indique otra cosa en el presente documento o se contradiga claramente de otro modo en el contexto. El uso de ejemplos o lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como"), tiene por objeto simplemente ilustrar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención, a menos que se reivindique otra cosa. A menos que se defina otra cosa, los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece la presente invención.

35 La presente invención incluye compuestos de Fórmula I y el uso de compuestos con al menos una sustitución isotópica deseada de un átomo, en una cantidad superior a la abundancia natural del isótopo, es decir, enriquecida. Los isótopos son átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa, es decir, el mismo número de protones pero un número diferente de neutrones.

40 Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. La invención incluye compuestos modificados isotópicamente de Fórmula I. En una realización, los compuestos marcados isotópicamente pueden usarse en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés), incluyendo ensayos de distribución en tejido de sustrato o fármaco o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, puede ser particularmente deseable un compuesto marcado con ^{18}F para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención y los profármacos de los mismos generalmente pueden prepararse realizando los procedimientos que se desvelan en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones que se describen a continuación sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

55 A modo de ejemplo general y sin limitación, isótopos de hidrógeno, por ejemplo, pueden usarse deuterio (^2H) y tritio (^3H) en cualquier lugar de las estructuras que se describen que consigan el resultado deseado. Como alternativa o adicionalmente, pueden usarse isótopos de carbono, por ejemplo, ^{13}C y ^{14}C . En una realización, la sustitución isotópica es hidrógeno por deuterio en una o más ubicaciones en la molécula para mejorar el rendimiento del fármaco, por ejemplo, la farmacodinámica, farmacocinética, biodistribución, semivida, estabilidad, AUC, Tmáx , Cmáx , etc. Por ejemplo, el deuterio puede unirse a carbono en una ubicación de rotura de enlace durante el metabolismo (un efecto isotópico de cinética de α -deuterio) o junto a o cerca del sitio de rotura de enlace (un efecto isotópico de cinética de β -deuterio).

60 Las sustituciones isotópicas, por ejemplo, las sustituciones con deuterio, pueden ser parciales o completas. La sustitución parcial con deuterio significa que al menos un hidrógeno está sustituido con deuterio. En determinadas realizaciones, el isótopo está enriquecido en un 90, 95 o 99 % o más en un isótopo en cualquier ubicación de interés. En una realización, el deuterio está enriquecido en un 90, 95 o 99 % en una ubicación deseada. A menos que se

indique otra cosa, el enriquecimiento en cualquier punto está por encima de la abundancia natural y es suficiente para alterar una propiedad detectable del fármaco en un ser humano.

En una realización, la sustitución de un átomo de hidrógeno por un átomo de deuterio se produce dentro de un sustituyente del grupo R en la región del resto L-B. En una realización, la sustitución de un átomo de hidrógeno por un átomo de deuterio se produce dentro de un grupo R seleccionado entre cualquiera de R^{18} , $R^{18'}$, R^{33} , R^{34} , R^{35} y/o R^{36} . En una realización, la sustitución de un átomo de hidrógeno por un átomo de deuterio se produce dentro de un sustituyente del grupo R dentro de la región del resto A-carbonilo. En una realización, la sustitución de un átomo de hidrógeno por un átomo de deuterio se produce en R^4 , R^5 , R^6 , $R^{6'}$, R^7 , R^8 , $R^{8'}$, R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{19} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{31} y R^{32} . En otras realizaciones, determinados sustituyentes en el anillo de prolina están deuterado selectivamente. Por ejemplo, en una realización, la sustitución de un átomo de hidrógeno por un átomo de deuterio se produce en R, R', R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^3 y/o $R^{3'}$. En una realización, por ejemplo, cuando cualquiera de los sustituyentes R del anillo de prolina es metilo o metoxi, el resto alquilo está opcionalmente deuterado, por ejemplo, CD_3 o OCD_3 . En algunas otras realizaciones, cuando dos sustituyentes del anillo de prolina se combinan para formar un anillo de ciclopropilo, el carbono de metileno sin sustituir está deuterado.

La sustitución de un átomo de hidrógeno por un átomo de deuterio se produce en un grupo R cuando al menos una de las variables en el grupo R es hidrógeno (por ejemplo, 2H o D) o alquilo (por ejemplo, CD_3). Por ejemplo, cuando cualquiera de los grupos R son o contienen, por ejemplo, a través de sustitución, metilo o etilo, el resto alquilo normalmente está deuterado, por ejemplo, CD_3 , CH_2CD_3 o CD_2CD_3 .

El compuesto de la presente invención puede formar un solvato con disolventes (incluyendo agua). Por tanto, en una realización, la invención incluye una forma solvatada del compuesto activo. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo las sales del mismo) con una o más moléculas de disolvente. Son ejemplos de disolventes agua, etanol, dimetilsulfóxido, acetona y otros disolventes orgánicos comunes. El término "hidrato" se refiere a un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO. Un solvato puede estar en forma líquida o sólida.

Se usa un guion ("-") que no está entre dos letras o símbolos para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-(C=O)NH_2$ está unido a través del carbono del grupo ceto ($C=O$).

El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo o grupo designado está reemplazado con un resto seleccionado entre el grupo indicado, a condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado. Por ejemplo, cuando el sustituyente es oxo (es decir, $=O$) entonces están reemplazados dos hidrógenos en el átomo. Cuando un grupo oxo reemplaza dos hidrógenos en un resto aromático, el anillo parcialmente insaturado correspondiente reemplaza al anillo aromático. Por ejemplo, un grupo piridilo sustituido con oxo es una piridona. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables o productos intermedios sintéticos útiles.

Un compuesto estable o estructura estable se refiere a un compuesto que conduce a un compuesto que puede aislarse y formularse en una forma de dosificación con un período de caducidad de al menos un mes.

Cualquier grupo adecuado puede estar presente en una posición "sustituida" u "opcionalmente sustituida" que forme una molécula estable y promueva el propósito deseado de la invención e incluye, pero sin limitación, por ejemplo, halógeno (que puede ser independientemente F, Cl, Br o I); ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanilo (tal como un grupo alcanilo C_2-C_6); carboxamida; alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, tal como fenilo; alquilo incluyendo aquellos que tienen uno o más enlaces tioéter; alquilsulfonilo; grupos alquilsulfonilo incluyendo aquellos que tienen uno o más enlaces sulfonilo; grupos aminoalquilo incluyendo grupos que tienen uno o más átomos de N; arilo (por ejemplo, fenilo, bifenilo, naftilo o similares, estando cada anillo aromático sustituido o sin sustituir); arilalquilo que tiene, por ejemplo, 1 a 3 anillos separados o condensados y de 6 a aproximadamente 14 o 18 átomos de carbono en el anillo, siendo el bencilo un grupo arilalquilo de ejemplo; arilalcoxi, por ejemplo, que tiene de 1 a 3 anillos separados o condensados, siendo el benciloxi un grupo arilalcoxi de ejemplo; o un grupo heterocíclico saturado, insaturado o aromático que tiene de 1 a 3 anillos separados o condensados con uno o más átomos de N, O o S, por ejemplo, cumarilo, quinolino, isoquinolino, quinazolino, piridilo, pirazino, pirimidino, furano, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, triazolino, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, indolilo, benzofurano, benzotiazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, piperidino, morfolino, piperazino y pirrolidino. Dichos grupos heterocíclicos pueden estar sustituidos adicionalmente, por ejemplo, con hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno y amino. En determinadas realizaciones "opcionalmente sustituido" incluye uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, $-CHO$, $-COOH$, $-CONH_2$, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , $-alcoxi$ C_1-C_6 , alcanilo C_2-C_6 , alquiléster C_1-C_6 , (mono- y di-alquilamino C_1-C_6) alquilo C_0-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , hidroxilo-alquilo C_1-C_6 , éster, carbamato, urea, sulfonamida, $-alquil$ C_1-C_6 (heterociclo), $-alquil$ C_1-C_6 (heteroarilo), $-alquil$ C_1-C_6 (cicloalquilo C_3-C_7), O - $-alquil$ C_1-C_6 (cicloalquilo C_3-C_7), $B(OH)_2$, fosfato, fosfonato y haloalcoxi C_1-C_2 .

"Alquilo" es un grupo hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o ramificada. En una realización, el alquilo

contiene de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, más en general de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono. En una realización, el alquilo contiene de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el alquilo es C₁-C₂, C₁-C₃ o C₁-C₆. Los intervalos especificados como se usan en el presente documento indican un grupo alquilo que tiene cada miembro del intervalo descrito como una especie independiente. Por ejemplo, el término alquilo C₁-C₆ como se usa en el presente documento indica un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y tiene por objeto significar que cada uno de estos se describe como una especie independiente. Por ejemplo, el término alquilo C₁-C₄, como se usa en el presente documento, indica un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono y tiene por objeto significar que cada uno de estos se describe como una especie independiente. Cuando se usa alquilo C₀-C_n en el presente documento junto con otro grupo, por ejemplo, (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₄ o -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), el grupo indicado, en este caso cicloalquilo, está unido directamente por un enlace covalente sencillo (alquilo Co) o está unido por una cadena de alquilo en este caso de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Los alquilos también pueden unirse a través de otros grupos tales como heteroátomos como en -O-alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇). Los ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, *terc*-pentilo, neopentilo, n-hexilo, 2-metilpentano, 3-metilpentano, 2,2-dimetilbutano y 2,3-dimetilbutano. En una realización, el grupo alquilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente.

"Alquenilo" es un grupo hidrocarbonado alifático de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono que pueden producirse en un punto estable a lo largo de la cadena. Son ejemplos no limitantes alquenilo C₂-C₈, alquenilo C₂-C₆ y alquenilo C₂-C₄. Los intervalos especificados como se usan en el presente documento indican un grupo alquenilo que tiene cada miembro del intervalo descrito como una especie independiente, como se ha descrito anteriormente para el resto alquilo. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo y propenilo. En una realización, el grupo alquenilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente.

"Alquinilo" es un grupo hidrocarbonado alifático de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, por ejemplo, alquinilo C₂-C₈ o alquinilo C₂-C₆. Los intervalos especificados como se usan en el presente documento indican un grupo alquinilo que tiene cada miembro del intervalo descrito como una especie independiente, como se ha descrito anteriormente para el resto alquilo. Los ejemplos de alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo. En una realización, el grupo alquinilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente.

"Alquilenilo" es un hidrocarburo saturado bivalente. Los alquilenos, por ejemplo, pueden ser un resto de 1 a 8 carbonos, un resto de 1 a 6 carbonos o un número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, alquilenilo C₁-C₄, alquilenilo C₁-C₃ o alquilenilo C₁-C₂.

"Alquenilenilo" es un hidrocarburo bivalente que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los alquenilenos, por ejemplo, pueden ser un resto de 2 a 8 carbonos, un resto de 2 a 6 carbonos o un número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, alquenilenilo C₂-C₄.

"Alquinilenilo" es un hidrocarburo bivalente que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los alquinilenos, por ejemplo, pueden ser un resto de 2 a 8 carbonos, un resto de 2 a 6 carbonos o un número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, alquinilenilo C₂-C₄.

"Alcoxi" es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente unido covalentemente a través de un puente de oxígeno (-O-). Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, 2-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi, 2-pentoxi, 3-pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, n-hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi y 3-metilpentoxi. De forma similar, un grupo "alquiltio" o un "tioalquilo" es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido covalentemente a través de un puente de azufre (-S-). En una realización, el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente.

"Alqueniloxi" es un grupo alquenilo como se define unido covalentemente al grupo que sustituye por un puente de oxígeno (-O-).

"Alcanoílo" es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente unido covalentemente a través de un puente carbonilo (C=O). El carbono carbonílico está incluido en el número de carbonos, es decir, el alcanoílo C₂ es un grupo CH₃(C=O)-. En una realización, el grupo alcanoílo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente.

"Alquiléster" es un grupo alquilo como se define en el presente documento unido covalentemente a través de un enlace éster. El enlace éster puede estar en cualquier orientación, por ejemplo, un grupo de fórmula -O(C=O)alquilo o un grupo de fórmula -(C=O)Oalquilo.

"Amida" o "carboxamida" es -C(O)NR^aR^b en el que R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, alquenilo, por ejemplo, alquenilo C₂-C₆, alquinilo, por ejemplo, alquinilo C₂-C₆, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -alquil C₀-C₄(heterocicloalquilo C₃-C₇), -alquil C₀-C₄(arilo) y -alquil C₀-C₄(heteroarilo); o junto con el nitrógeno al que están unidos, R^a y R^b pueden formar un anillo heterocíclico C₃-C₇. En

una realización, los grupos R^a y R^b están cada uno independientemente opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente.

"Grupo carbocíclico", "anillo carbocíclico" o "cicloalquilo" es un grupo saturado o parcialmente insaturado (es decir, no aromático) cuyos átomos en el anillo son todos carbonos. Un grupo carbocíclico normalmente contiene 1 anillo de 3 a 7 átomos de carbono o 2 anillos condensados que contienen cada uno de 3 a 7 átomos de carbono. Los sustituyentes de cicloalquilo pueden estar colgando de un átomo de nitrógeno o carbono sustituido, o un átomo de carbono sustituido que puede tener dos sustituyentes puede tener un grupo cicloalquilo, que está unido como un grupo espiro. Los ejemplos de anillos carbocíclicos incluyen anillos ciclohexenilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclopentilo, ciclobutenilo, ciclobutilo y ciclopropilo. En una realización, el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente. En una realización, el cicloalquilo es un grupo parcialmente insaturado (es decir, no aromático) cuyos átomos en el anillo son todos carbonos. En otra realización, el cicloalquilo es un grupo saturado cuyos átomos en el anillo son todos carbonos.

El "grupo carbocíclico-oxi" es un anillo carbocíclico monocíclico o un grupo carbocíclico mono o bicíclico como se ha definido anteriormente unido al grupo que sustituye a través de un enlazador de oxígeno, -O-.

"Haloalquilo" indica grupos alquilo tanto de cadena ramificada como lineal sustituidos con 1 o más átomos de halógeno, hasta el número máximo permitido de átomos de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, monofluorometilo, difluorometilo, 2-fluoroetilo y penta-fluoroetilo.

"Haloalcoxi" indica un grupo haloalquilo como se define en el presente documento unido a través de un puente de oxígeno (oxígeno de un radical alcohol).

"Hidroalquilo" es un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente, sustituido con al menos un sustituyente hidroxilo.

"Aminoalquilo" es un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente, sustituido con al menos un sustituyente amino.

"Halo" o "halógeno" indica independientemente cualquiera de fluoro, cloro, bromo y yodo.

"Arilo" indica grupos aromáticos que contienen solo carbono en el anillo o anillos aromáticos. En una realización, los grupos arilo contienen de 1 a 3 anillos separados o condensados y tienen de 6 a aproximadamente 14 o 18 átomos en el anillo, sin heteroátomos como miembros del anillo. Cuando se indica, dichos grupos arilo pueden estar sustituidos adicionalmente con átomos o grupos de carbono o no de carbono. Dicha sustitución puede incluir la condensación con un grupo cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contenga 1 o 2 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, para formar, por ejemplo, un grupo 3,4-metilenodioxifenilo. Los grupos arilo incluyen, por ejemplo, fenilo y naftilo, incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo. En una realización, los grupos arilo son colgantes. Un ejemplo de un anillo colgante es un grupo fenilo sustituido con un grupo fenilo. En una realización, el grupo arilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente.

El término "heterociclo" o "anillo heterocíclico", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces en el anillo sin aromaticidad) de 3 a aproximadamente 12 y más normalmente 3, 5, 6, 7 a 10 átomos en el anillo en los que al menos un átomo en el anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, siendo el resto de los átomos en el anillo C, donde uno o más átomos en el anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos anteriormente. Un heterociclo puede ser un monociclo que tenga de 3 a 7 miembros en el anillo (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S) o un biciclo que tenga de 6 a 10 miembros en el anillo (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S), por ejemplo: un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. En una realización, el único heteroátomo es nitrógeno. En una realización, el único heteroátomo es oxígeno. En una realización, el único heteroátomo es azufre. Se describen heterociclos en Paquette, Leo A.; *"Principles of Modern Heterocyclic Chemistry"* (W. A. Benjamin, Nueva York, 1968), en particular los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; *"The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs"* (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta la actualidad), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82: 5566. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidino, piperidinilo, morfolino, tiomorfolino, tioanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofurano, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilo, quinolinilo, N-piridil ureas y pirrolopirimidina. También se incluyen restos espiro dentro del alcance de esta definición. Son ejemplos de un grupo heterocíclico en el que 1 o 2 átomos de carbono en el anillo están sustituidos con restos oxo (=O) pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo del presente documento están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes que se

describen en el presente documento.

El "grupo heterocíclico" es un anillo heterocíclico monocíclico o un grupo heterocíclico bicíclico como se han descrito anteriormente unidos al grupo que sustituyen a través de un enlazador de oxígeno, -O-.

"Heteroarilo" indica un anillo aromático monocíclico estable que contiene de 1 a 3, o en algunas realizaciones de 1 a 2, heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo los átomos en el anillo restantes carbono, o un sistema bicíclico o tricíclico estable que contiene al menos un anillo aromático de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 o en algunas realizaciones de 1 a 2, heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo el resto de los átomos en el anillo, carbonos. En una realización, el único heteroátomo es nitrógeno. En una realización, el único heteroátomo es oxígeno. En una realización, el único heteroátomo es azufre. Los grupos heteroarilo monocíclicos tienen normalmente de 5 a 7 átomos en el anillo. En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo bicíclicos son grupos heteroarilo de 9 a 10 miembros, es decir, grupos que contienen 9 o 10 átomos en el anillo en los que un anillo aromático de 5 a 7 miembros se condensa con un segundo anillo aromático o no aromático. Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo es superior a 1, estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En una realización, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es superior a 2. En otra realización, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es superior a 1. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridinilo (incluyendo, por ejemplo, 2-hidroxi-piridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxi-pirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, tetrahydrofuranilo y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento. "Heteroariloxi" es un grupo heteroarilo como se describe unido al grupo que sustituye a través de un enlazador de oxígeno, -O-.

"Heterocicloalquilo" es un grupo de anillo saturado. Puede tener, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos elegidos independientemente entre N, S y O, siendo el resto de los átomos en el anillo, carbonos. En una realización típica, el heteroátomo es nitrógeno. Los grupos heterocicloalquilo monocíclicos tienen normalmente de 3 a aproximadamente 8 átomos en el anillo o de 4 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo y pirrolinilo.

La expresión "mono- y/o di-alquilamino" indica grupos alquilamino secundarios o terciarios, en los que los grupos alquilo son grupos alquilo elegidos independientemente, como se define en el presente documento. El punto de unión del grupo alquilamino está en el nitrógeno. Los ejemplos de grupos mono- y di-alquilamino incluyen etilamino, dimetilamino y metil-propil-amino.

Una "forma de dosificación" significa una unidad de administración de un agente activo. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen comprimidos, cápsulas, inyecciones, suspensiones, líquidos, emulsiones, implantes, partículas, esferas, cremas, pomadas, supositorios, formas inhalables, formas transdérmicas, bucales, sublinguales, tópicos, en gel, de mucosas y similares. Una "forma de dosificación" también puede incluir un implante, por ejemplo, un implante óptico.

Las "composiciones farmacéuticas" son composiciones que comprenden al menos un agente activo, tales como un compuesto o sal de Fórmula I, y al menos otra sustancia, tal como un vehículo. Las "combinaciones farmacéuticas" son combinaciones de al menos dos agentes activos que pueden combinarse en una sola forma de dosificación o pueden proporcionarse juntos en formas de dosificación separadas con instrucciones de que los agentes activos han de usarse juntos para tratar cualquier trastorno que se describe en el presente documento.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto original se modifica haciendo sales de adición de ácidos o bases inorgánicas y orgánicas, no tóxicas, de los mismos. Las sales de los presentes compuestos pueden sintetizarse a partir de un compuesto parental que contenga un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como, hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Dichas reacciones se realizan normalmente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, son típicos medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetónitrilo, cuando sea posible. Las sales de los presentes compuestos incluyen adicionalmente solvatos de los compuestos y de las sales del compuesto.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales y las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, las sales de ácido no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a

partir de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, mesílico, esílico, besílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ donde n es 0-4, y similares. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1418 (1985).

El término "vehículo" aplicado a las composiciones/combinaciones farmacéuticas de la invención se refiere a un diluyente, excipiente o vehículo con el que se proporciona un compuesto activo.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil en la preparación de una composición/combinación farmacéutica que en general es segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo inapropiada para la administración a un hospedador, e incluye, en una realización, un excipiente que es aceptable para su uso veterinario, así como para su uso farmacéutico humano. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente solicitud incluye tanto uno como más de uno de dichos excipientes.

Un "paciente" u "hospedador" o "sujeto" es un ser humano o animal no humano que necesita la modulación de la vía del factor D del complemento. Normalmente el hospedador es un ser humano. Un "paciente" u "hospedador" o "sujeto" también se refiere, por ejemplo, mamíferos, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, pescado, aves y similares.

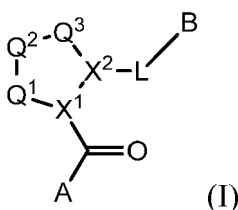
Un "profármaco" como se usa en el presente documento, significa un compuesto que cuando se administra a un hospedador *in vivo* se convierte en un fármaco parental. Como se usa en el presente documento, la expresión "fármaco parental" se refiere a cualquiera de los compuestos químicos que se describen en el presente documento que son útiles para tratar cualquiera de los trastornos que se describen en el presente documento, o para controlar o mejorar la causa subyacente o los síntomas asociados a cualquier trastorno fisiológico o patológico que se describe en el presente documento en un hospedador, normalmente un ser humano. Los profármacos pueden usarse para conseguir cualquier efecto deseado, incluso para potenciar las propiedades del fármaco parental o para mejorar las propiedades farmacéuticas o farmacocinéticas del fármaco parental. Existen estrategias de profármacos que proporcionan opciones para modular las condiciones para la generación *in vivo* del fármaco parental, todas las cuales se consideran incluidas en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de estrategias de profármacos incluyen la unión covalente de grupos retirables, o porciones retirables de grupos, por ejemplo, pero sin limitación, acilación, fosforilación, fosfonilación, derivados de fosforamido, amidación, reducción, oxidación, esterificación, alquilación, otros derivados de carboxilo, derivados de sulfoxi o sulfona, carbonilación o anhídrido, entre otros.

"Proporcionar un compuesto de Fórmula I con al menos un agente activo adicional" significa que el compuesto de Fórmula I y el uno o más agentes activos adicionales se proporcionan simultáneamente en una única forma de dosificación, se proporcionan simultáneamente en formas de dosificación separadas, o se proporcionan en formas de dosificaciones separadas para la administración separada por cierta cantidad de tiempo que está dentro del tiempo en el que tanto el compuesto de Fórmula I como el al menos un agente activo adicional están dentro del torrente sanguíneo de un paciente. En determinadas realizaciones, no es necesario que el compuesto de Fórmula I y el agente activo adicional se receten para un paciente por el mismo trabajador de atención médica. En determinadas realizaciones, el agente o agentes activos adicionales no necesitan una prescripción. La administración del compuesto de Fórmula I o al menos un agente activo adicional puede producirse por cualquier vía apropiada, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas orales, líquidos orales, inhalación, inyección, supositorios o contacto tópico.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de una composición/combinación farmacéutica de la presente invención significa una cantidad eficaz, cuando se administra a un paciente, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como una mejoría de los síntomas, por ejemplo, una cantidad eficaz para disminuir los síntomas de una degeneración macular. En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para evitar un aumento significativo o que reducirá significativamente el nivel detectable de factor D del complemento en la sangre, el suero o tejidos del paciente.

II. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LOS COMPUESTOS ACTIVOS

De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona un compuesto de Fórmula I:

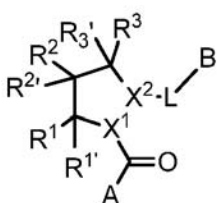


así como las sales y composiciones farmacéuticamente aceptables del mismo. Puede considerarse que la Fórmula I tiene un núcleo central, un sustituyente L-B y un sustituyente (C=O)A. Se ha descubierto que un compuesto de Fórmula I, o una sal o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹² o R¹³ en el grupo A es un arilo, heteroarilo o heterociclo, es un inhibidor superior del factor D del complemento y, por tanto, puede usarse como una

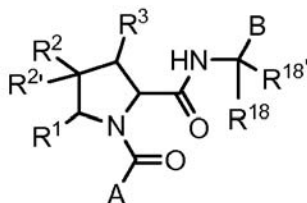
Se ilustran a continuación ejemplos no limitantes de compuestos que caen dentro de la Fórmula I con variaciones en las variables, por ejemplo, A, B, R¹-R³ y L. La divulgación incluye todas las combinaciones de estas definiciones siempre que den como resultado un compuesto estable.

Fórmulas II - XXX

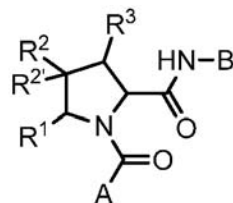
En un aspecto, la divulgación incluye compuestos y sales de Fórmula II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX y XXX que están dentro del alcance de la Fórmula I. Las variables que se muestran en la Fórmula II-XXX llevan cualquiera de las definiciones que se establecen en la presente divulgación.



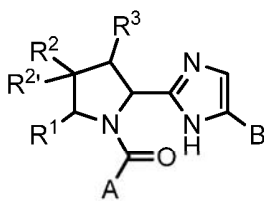
Fórmula II



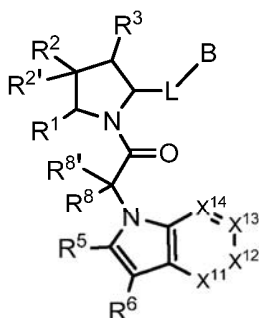
Fórmula III



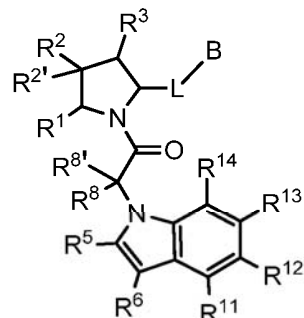
Fórmula IV



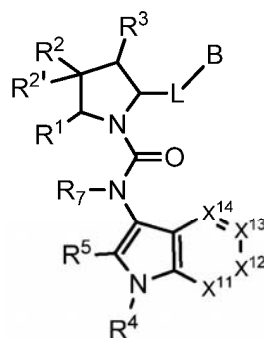
Fórmula V



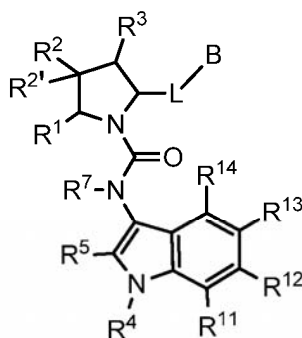
Fórmula VI



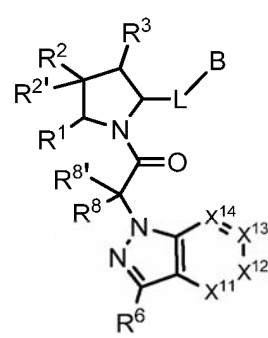
Fórmula VII



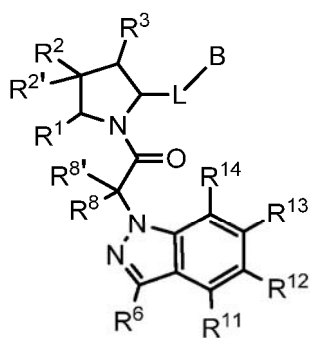
Fórmula VIII



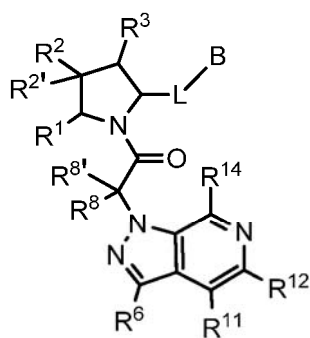
Fórmula IX



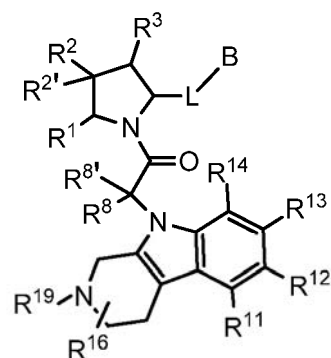
Fórmula X



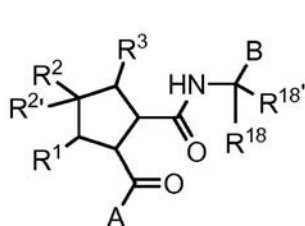
Fórmula XI



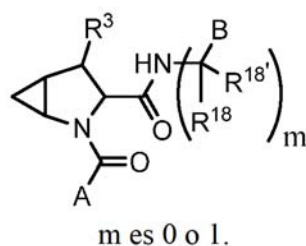
Fórmula XII



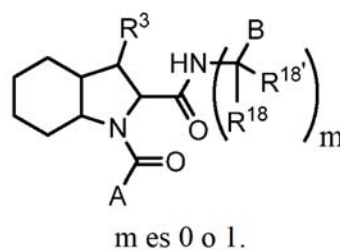
Fórmula XIII



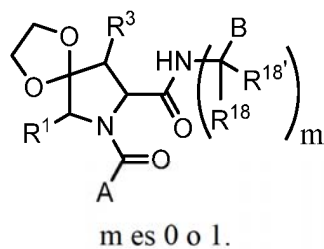
Fórmula XIV



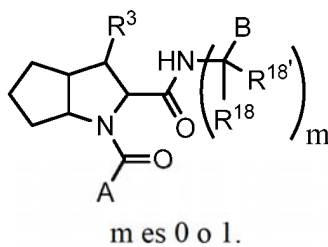
Fórmula XV



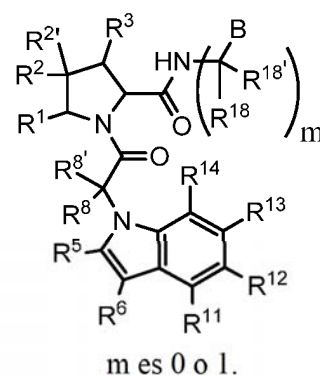
Fórmula XVI



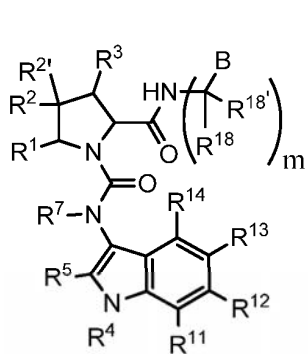
Fórmula XVII



Fórmula XVIII

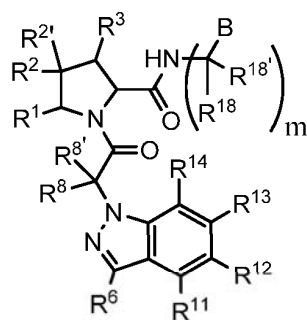


Fórmula XIX



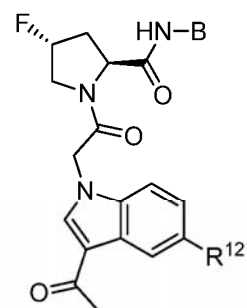
m es 0 o 1.

Fórmula XX

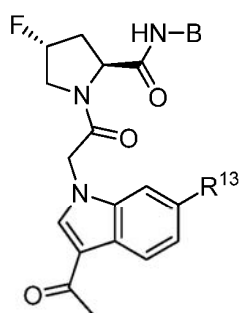


m es 0 o 1.

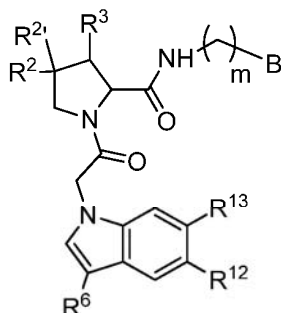
Fórmula XXI



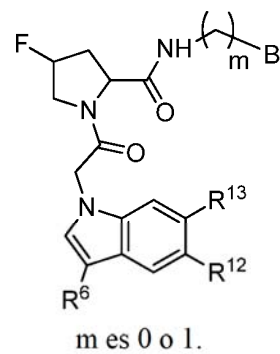
Fórmula XXII



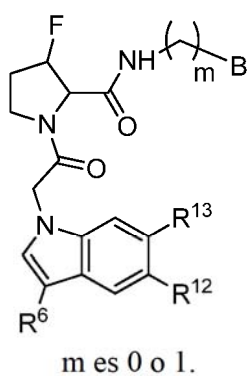
Fórmula XXIII



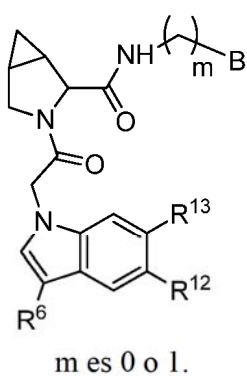
Fórmula XXIV



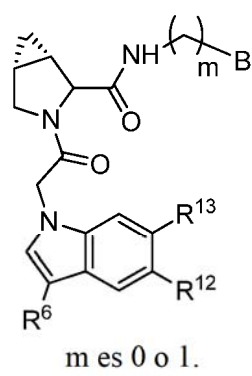
Fórmula XXV



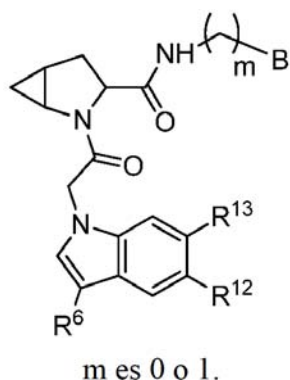
Fórmula XXVI



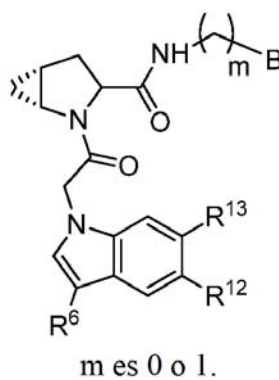
Fórmula XXVII



Fórmula XXVIII



Fórmula XXIX



Fórmula XXX

En estas realizaciones, debe entenderse que cuando R^1 o R^3 está unido a un carbono, puede haber dos uniones independientes como en $R^2/R^{2'}$ y debe considerarse que estas fórmulas incluyen todas estas variaciones.

Adicionalmente, la divulgación incluye compuestos y sales de Fórmula I y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, y cualquiera de sus subfórmulas (II-XXX) en las que se cumple al menos una de las siguientes condiciones en las realizaciones que se describen a continuación.

Los sustituyentes arilo, heteroarilo y heterociclo R^{12} y R^{13}

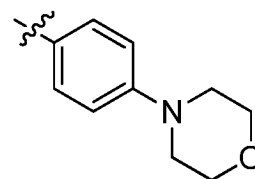
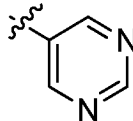
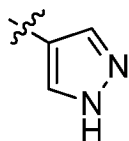
Se ha descubierto sorprendentemente que un compuesto de Fórmula I, una sal o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{12} o R^{13} en el grupo A es un arilo, heteroarilo y heterociclo, es un inhibidor superior del Factor D del Complemento.

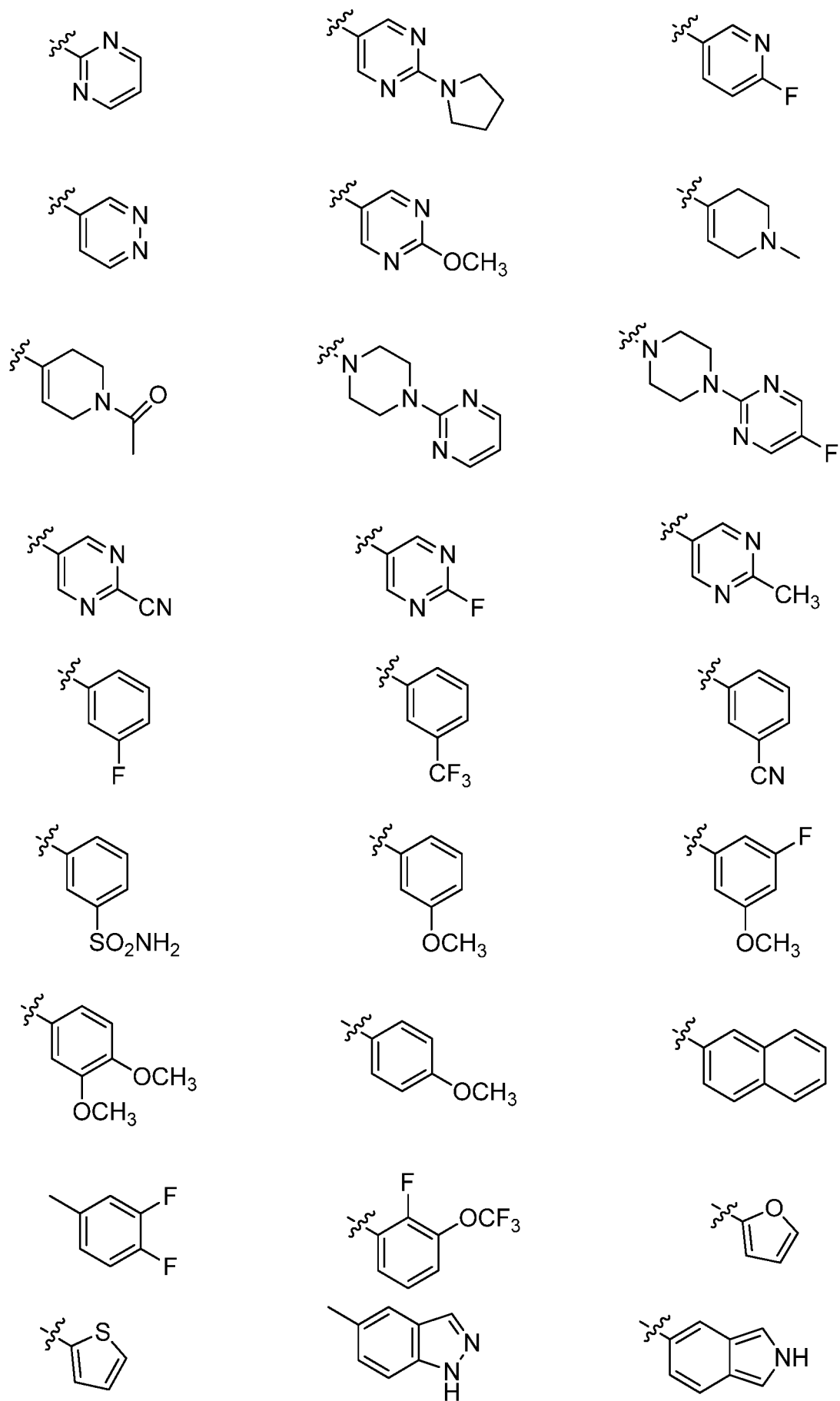
Uno de entre R^{12} y R^{13} se elige entre R^{31} y el otro de entre R^{12} y R^{13} se elige entre R^{32} . En otra realización, cada uno de entre R^{12} y R^{13} puede seleccionarse independientemente entre R^{32} .

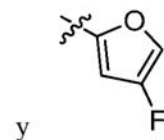
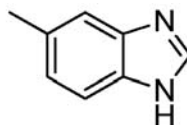
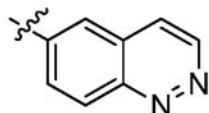
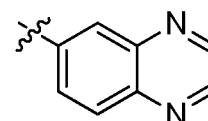
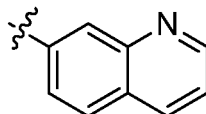
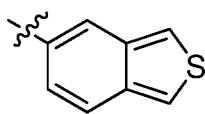
R^{31} se elige entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, $-\text{COOH}$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_2$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, -alquil $\text{C}_0\text{-C}_4$ (cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$), alquenoilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alcenoilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenoilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, tioalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, -alquil $\text{C}_0\text{-C}_4\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ y $-\text{C}(\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, de los que cada R^{31} distinto de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ y haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_2$ está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$ haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ y haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_2$, y de los que cada R^{31} también está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido entre fenilo y un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S; fenilo o heterociclo de 4 a 7 miembros sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenoilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alcenoilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, (mono- y di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo $\text{C}_0\text{-C}_4$, alquiléster $\text{C}_1\text{-C}_6$, -alquil $\text{C}_0\text{-C}_4$ (cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$), haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ y haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_2$;

R^{32} se selecciona entre arilo; heterociclo saturado o insaturado (por ejemplo, un anillo de 5-6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S), en la que el heterociclo está unido a través de un átomo de carbono en el anillo heterocíclico a un átomo de carbono del anillo A en la posición R^{12} o R^{13} ; y heteroarilo (por ejemplo, un anillo de 5-6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S), en la que el anillo de arilo, heterociclo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido.

Son ejemplos no limitantes de R^{32}







y

Realizaciones no limitantes de R^{12}/R^{13}

En una realización, R^{12} es R^{32} .

En una realización, R^{13} es R^{32} .

En una realización, R^{12} es R^{32} , que es arilo.

En una realización, R^{12} es arilo opcionalmente sustituido.

En una realización, R^{12} es un heterociclo saturado o insaturado opcionalmente sustituido unido a través de un átomo de carbono en el anillo heterocíclico a un átomo de carbono del anillo A en la posición R^{12} .

En una realización, R^{12} es un heteroarilo opcionalmente sustituido.

En una realización, R^{13} es un arilo opcionalmente sustituido.

En una realización, R^{13} es un heterociclo saturado o insaturado opcionalmente sustituido unido a través de un átomo de carbono en el anillo heterocíclico a un átomo de carbono del anillo A en la posición R^{13} .

En una realización, R^{13} es heteroarilo opcionalmente sustituido.

En una realización, R^{12} es R^{32} , que es (heterociclo aromático o insaturado de 5 o 6 miembros), que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, en el que el (heterociclo insaturado de 5 o 6 miembros) está unido a través de un átomo de carbono a un carbono de CR^{12} o CR^{13} .

En una realización, R^{12} es R^{32} , que es (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros) que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, en la que (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros) se une a través de un átomo de carbono con un carbono de CR^{12} o CR^{13} .

En una realización, R^{13} es R^{32} , que es arilo.

En una realización, R^{13} es R^{32} , que es (heterociclo aromático o insaturado de 5 o 6 miembros), que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, en el que el (heterociclo insaturado de 5 o 6 miembros) está unido a través de un átomo de carbono a un carbono de CR^{12} o CR^{13} .

En una realización, R^{13} es R^{32} , que es (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros) que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, en la que (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros) se une a través de un átomo de carbono con un carbono de CR^{12} o CR^{13} .

En una realización, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula I, en la que; uno de entre R^{12} y R^{13} es H y el otro de entre R^{12} y R^{13} es R^{32} , donde R^{32} se elige entre arilo, que puede estar opcionalmente sustituido; (heterociclo insaturado o aromático de 5 o 6 miembros), que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, en la que el (heterociclo insaturado de 5 o 6 miembros) está unido a través de un átomo de carbono a un carbono de CR^{12} o CR^{13} , en la que el (heterociclo aromático o insaturado de 5 o 6 miembros) puede estar opcionalmente sustituido; y (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros) que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, en la que el (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros) se une a través de un átomo de carbono con un carbono de CR^{12} o CR^{13} y el (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros) puede estar opcionalmente sustituido.

En otra realización, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula I, en la que; R^1 , $R^{1'}$, R^2 y $R^{3'}$ son todos hidrógeno; R^2 es fluoro y R^3 es hidrógeno, -alquil C_0 - C_4 (cicloalquilo C_3 - C_7) o -O-alquil C_0 - C_4 (cicloalquilo C_3 - C_7);

R⁵ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₂;

R¹¹, R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ si están presentes, se eligen independientemente en cada aparición entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -alquil C₀-C₂(mono- y di-alquilamino C₁-C₂), trifluorometilo y trifluorometoxi; X¹² es CR¹²; y

R¹² se elige entre arilo, que puede estar opcionalmente sustituido; (heterociclo insaturado o aromático de 5 o 6 miembros), que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, en la que el (heterociclo insaturado de 5 o 6 miembros) está unido a través de un átomo de carbono a un carbono de CR¹² o CR¹³, en la que el (heterociclo aromático o insaturado de 5 o 6 miembros) puede estar opcionalmente sustituido; y (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros) que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, en la que el (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros) se une a través de un átomo de carbono con un carbono de CR¹² o CR¹³ y el (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros) puede estar opcionalmente sustituido.

En una realización, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula I, en la que m es 0 o 1;

R² es halógeno, R^{2'} es hidrógeno o halógeno y R³ es hidrógeno, halógeno, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇) o -O- alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇);

R⁶ es -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)NH₂, -C(O)CF₃, -C(O)(cicloalquilo C₃-C₇) o -etil(cianoimino);

uno de entre R¹² y R¹³ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, trifluorometilo y trifluorometoxi; el otro de entre R¹² y R¹³ es R³², donde

R³² se selecciona entre arilo; heterociclo saturado o insaturado (por ejemplo, un anillo de 5-6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S), en la que el heterociclo está unido a través de un átomo de carbono en el anillo heterocíclico a un átomo de carbono del anillo A en la posición R¹² o R¹³; y heteroarilo (por ejemplo, un anillo de 5-6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S), en la que el anillo de arilo, heterociclo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido.

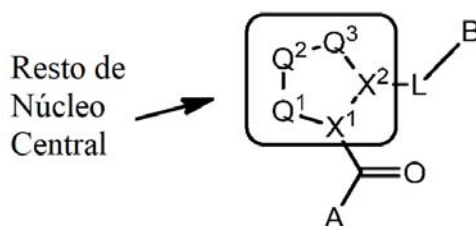
En una realización, la divulgación proporciona compuestos de Fórmula I, en la que uno de entre R¹² y R¹³ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, metilo o metoxi; y el otro de entre R¹² y R¹³ es R³², donde

R³² se elige entre arilo, heteroarilo o heterociclo unido al anillo A a través de un átomo de carbono heterocíclico;

En una realización, R³² puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, oxo, -B(OH)₂, -Si(CH₃)₃, -COOH, -CONH₂, -P(O)(OH)₂, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -alquil C₀-C₂(mono- y di-alquilamino C₁-C₄), alquiléster C₁-C₆, alquilamino C₁-C₄, hidroxilalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

Resto de núcleo central

El resto de núcleo central en la Fórmula I se ilustra a continuación:



en la que:

Q¹ es N(R¹) o C(R¹R^{1'});

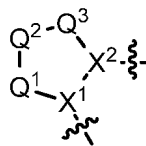
Q² es C(R²R^{2'}), C(R²R^{2'})-C(R²R^{2'}), S, O, N(R²) o C(R²R^{2'})O;

Q³ es N(R³), S o C(R³R^{3'});

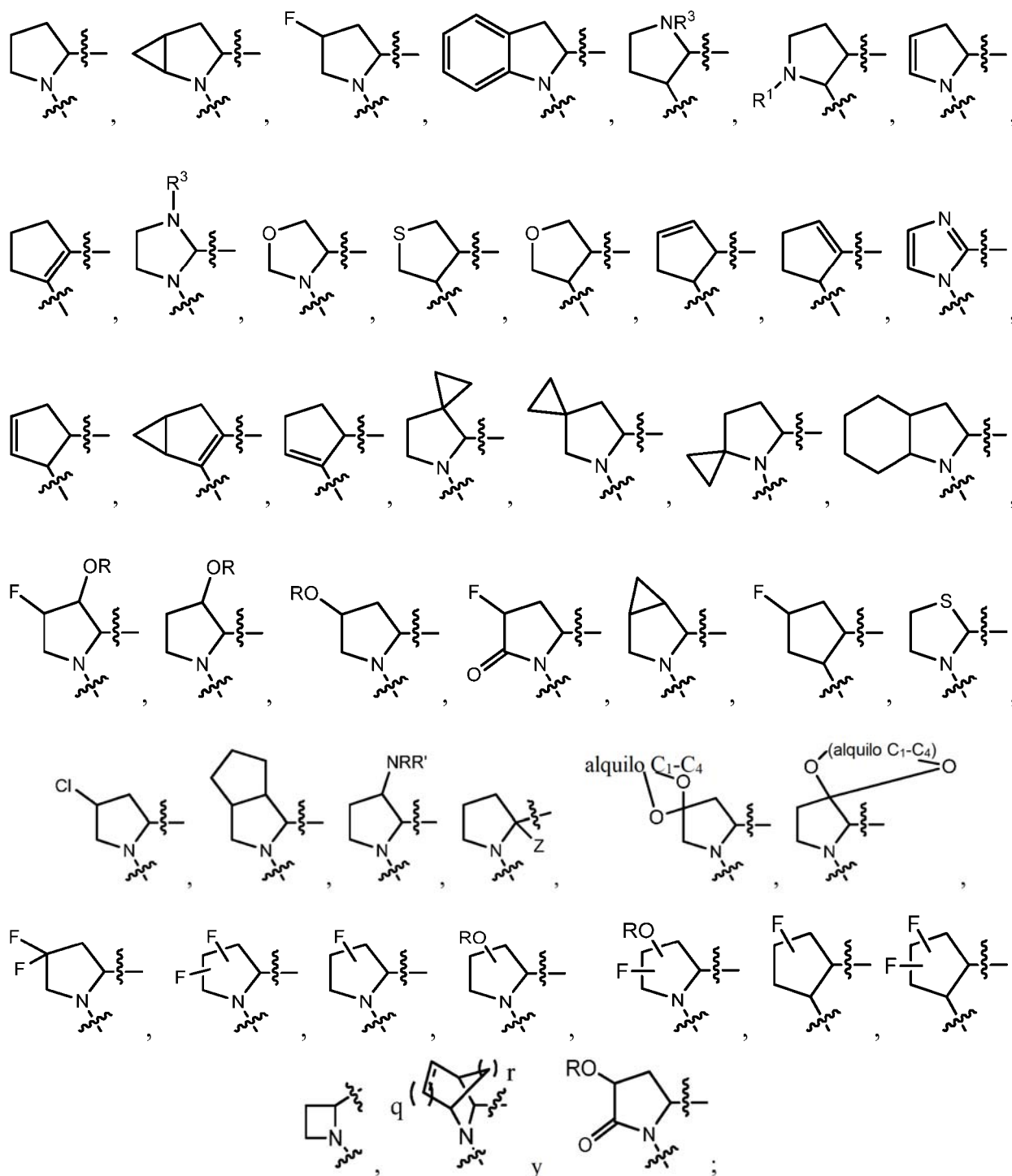
X¹ y X² son independientemente N, CH o CZ, o X¹ y X² juntos son C=C; y

en la que Q¹, Q², Q³, X¹ y X² se seleccionan de manera que den como resultado un compuesto estable.

Se ilustran a continuación ejemplos no limitantes del



anillo (cualquiera de los cuales puede estar sustituido de otro modo con R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³ y R^{3'}) como se describe en más detalle a continuación.



5

en la que q es 0, 1, 2 o 3 y r es 1, 2 o 3.

10 R y R' se eligen independientemente entre H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo en los que cada grupo puede estar opcionalmente sustituido o ser cualquier otro grupo sustituyente del presente documento que proporcione las propiedades deseadas. En algunas realizaciones, el anillo incluye uno o más átomos de carbono quirales. La invención incluye realizaciones en las que el carbono quiral puede proporcionarse como un enantiómero, o mezclas de enantiómeros, incluyendo una mezcla racémica. Cuando

15 el anillo incluye más de un estereocentro, todos los enantiómeros y diastereómeros se incluyen en la invención como especies individuales.

Z es F, Cl, NH₂, CH₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃.

R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³ y R^{3'} se eligen independientemente en cada aparición, cuando sea apropiado y solamente cuando

se obtenga como resultado un compuesto estable, entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquino C₂-C₆, alceno C₂-C₆, tioalquilo C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₁-C₆, amino-alquilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₄NR⁹R¹⁰, -C(O)OR⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)NR⁹R¹⁰, -OC(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)OR¹⁰, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂, donde R⁹ y R¹⁰ se eligen independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₄, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇) y -O-alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇).

Realizaciones no limitantes de núcleo central

En realizaciones alternativas, R¹ y R^{1'} o R³ y R^{3'} pueden tomarse juntos para formar un anillo espiro carbocíclico de 3 a 6 miembros o un anillo espiro heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O o S; R² y R^{2'} pueden tomarse juntos para formar un anillo espiro carbocíclico de 3 a 6 miembros; o R² y R^{2'} pueden tomarse juntos para formar un anillo espiro heterocíclico de 3 a 6 miembros;

de los que cada anillo puede estar sin sustituir o sustituido con 1 o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno (y en particular F), hidroxilo, ciano, -COOH, alquilo C₁-C₄ (incluyendo en particular metilo), alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, alceno C₂-C₄, hidroxi-alquilo C₁-C₄, (mono- y di-alquilamino C₁-C₄)alquilo C₀-C₄, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -O-alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

En realizaciones alternativas, R¹ y R² pueden tomarse juntos para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros; R¹ y R² pueden tomarse juntos para formar un anillo de arilo o carbocíclico de 4 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S; o R² y R³, si están unidos a átomos de carbono adyacentes, pueden tomarse juntos para formar un anillo de arilo o carbocíclico de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 3 a 6 miembros;

de los que cada anillo puede estar sin sustituir o sustituido con 1 o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno (y en particular F), hidroxilo, ciano, -COOH, alquilo C₁-C₄ (incluyendo en particular metilo), alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, alceno C₂-C₄, hidroxi-alquilo C₁-C₄, (mono- y di-alquilamino C₁-C₄)alquilo C₀-C₄, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -O-alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

En realizaciones alternativas, R¹ y R^{1'}, R² y R^{2'}, o R³ y R^{3'} pueden tomarse juntos para formar un grupo carbonilo. En realizaciones alternativas, R¹ y R² o R² y R³ pueden tomarse juntos para formar un doble enlace carbono-carbono.

En una realización, el resto de núcleo central es prolina.

En una realización, el resto de núcleo central es 4-fluoroprolina.

En una realización, R¹, R^{1'}, R², R³ y R^{3'}, si están presentes, son todos hidrógeno; y R² es fluoro.

En una realización, R¹, R^{1'}, R² y R³, si están presentes, son todos hidrógeno; y R² es fluoro y R³ es -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇) o -O-alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇).

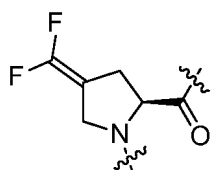
En una realización, R¹ y R² se toman juntos para formar un grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros, y R^{1'}, R^{2'}, R³ y R^{3'}, cuando están presentes, son todos hidrógeno.

En una realización, R¹, R^{1'}, R³ y R^{3'}, si están presentes, son todos hidrógeno, y R² y R^{2'} se toman juntos para formar un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de oxígeno.

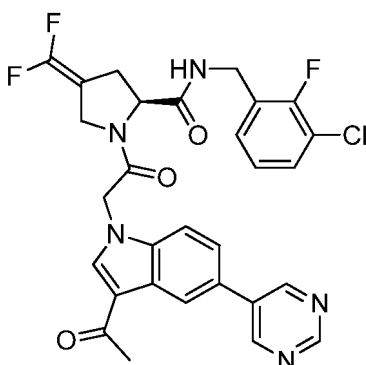
En una realización, R¹ es hidrógeno y R² es fluoro.

En una realización, R¹ y R² se unen para formar un anillo de 3 miembros.

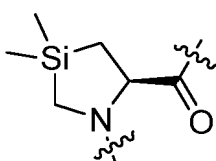
La divulgación incluye compuestos de Fórmula I en la que la pirrolidina central está sustituida con vinilo, por ejemplo:



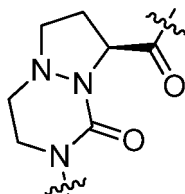
En una realización, el compuesto de Fórmula I tiene la estructura:



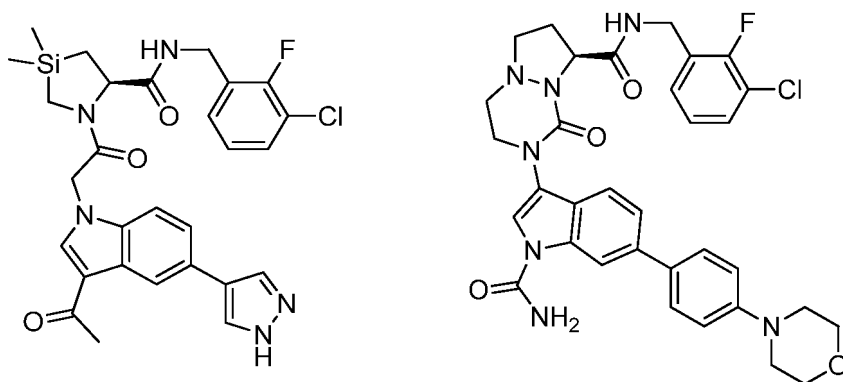
En una realización, la pirrolidina central se modifica mediante la adición de un segundo heteroátomo a un anillo de pirrolidina, tal como N, O, S o Si, por ejemplo:



Otra modificación dentro del alcance de la divulgación es unir un sustituyente en el anillo de pirrolidina central a R⁷ o R⁸ para formar un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, por ejemplo:

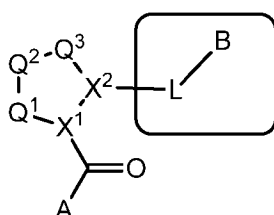


Los compuestos de ejemplo que tienen las modificaciones desveladas anteriormente incluyen:

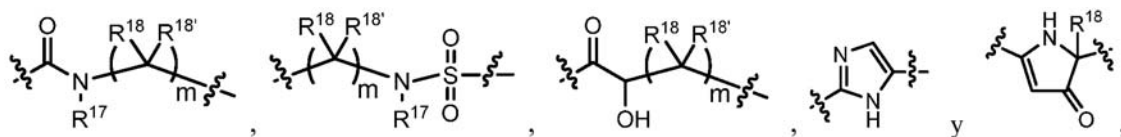


Sustituyentes L-B del núcleo central

Los sustituyentes L-B del núcleo central en la Fórmula I se ilustran a continuación:



L es un enlace o se elige entre las fórmulas:



- 5 donde R^{17} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇) y R^{18} y $R^{18'}$ se eligen independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroximetilo y metilo; y m es 0, 1, 2 o 3.

10 B es un grupo carbocíclico monocíclico o bicíclico; un grupo carbocíclico-oxi monocíclico o bicíclico; un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y de 4 a 7 átomos en el anillo por anillo; alqueno C₂-C₆; alquino C₂-C₆; -(alquil C₀-C₄)(arilo); -(alquil C₀-C₄)(heteroarilo); o -(alquil C₀-C₄)(bifenilo).

15 De los que cada B está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre R^{33} y R^{34} , y 0 o 1 sustituyentes elegidos entre R^{35} y R^{36} :

15 R^{33} se elige independientemente entre halógeno, hidroxilo, -COOH, ciano, alquilo C₁-C₆, alcanoilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, -alquil C₀-C₄NR⁹R¹⁰, -SO₂R⁹, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂;

20 R^{34} se elige independientemente entre nitro, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, tioalquilo C₁-C₆, -J-cicloalquilo C₃-C₇, -B(OH)₂, -JC(O)NR⁹R²³, -JOSO₂OR²¹, -C(O)(CH₂)₁₋₄S(O)R²¹, -O(CH₂)₁₋₄S(O)NR²¹R²², -JOP(O)(OR²¹)(OR²²), -JP(O)(OR²¹)(OR²²), -JOP(O)(OR²¹)R²², -JP(O)(OR²¹)R²², -JOP(O)R²¹R²², -JP(O)R²¹R²², -JSP(O)(OR²¹)(OR²²), -JSP(O)(OR²¹)(R²²), -JSP(O)(R²¹)(R²²), -JNR⁹P(O)(NHR²¹)(NHR²²), -JNR⁹P(O)(OR²¹)(NHR²²), -JNR⁹P(O)(OR²¹)(OR²²), -JC(S)R²¹, -JNR²¹SO₂R²², -JNR⁹S(O)NR¹⁰R²², -JNR⁹SO₂NR¹⁰R²², -JSO₂NR⁹COR²², -JSO₂NR⁹CONR²¹R²², -JNR²¹SO₂R²², -JC(O)NR²¹SO₂R²², -JC(NH₂)NR²², -JC(NH₂)NR⁹S(O)₂R²², -JOC(O)NR²¹R²², -JNR²¹C(O)OR²², -JNR²¹OC(O)R²², -(CH₂)₁₋₄C(O)NR²¹R²², -JC(O)R²⁴R²⁵, -JNR⁹C(O)R²¹, -JC(O)R²¹, -JNR⁹C(O)NR¹⁰R²², -CCR²¹, -(CH₂)₁₋₄OC(O)R²¹ y -JC(O)OR²³; de los que cada R^{34} puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, oxo, -B(OH)₂, -Si(CH₃)₃, -COOH, -CONH₂, -P(O)(OH)₂, alquilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), alcoxi C₁-C₆, -alquil C₀-C₂(mono- y di-alquilamino C₁-C₄), alquiléster C₁-C₆, alquilamino C₁-C₄, hidroxilalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂;

35 R^{35} se elige independientemente entre naftilo, naftiloxi, indanilo, (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros)alquilo C₀-C₄ que contiene 1 o 2 heteroátomos elegidos entre N, O y S, y heterociclo bicíclico que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, y que contiene de 4 a 7 átomos en el anillo en cada anillo; de los que cada R^{35} está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcanoilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, (mono- y di-alquilamino C₁-C₆)alquilo C₀-C₄, alquiléster C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -SO₂R⁹, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂; y

40 R^{36} se elige independientemente entre tetrazolilo, (fenil)alquilo C₀-C₂, (fenil)alcoxi C₁-C₂, fenoxi y heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O, B y S, de los que cada R^{36} está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcanoilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, (mono- y di-alquilamino C₁-C₆)alquilo C₀-C₄, alquiléster C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -SO₂R⁹, -OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃, -Si(CH₃)₂C(CH₃)₃, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

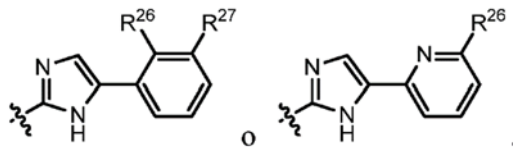
45 R^{21} y R^{22} se eligen independientemente en cada aparición entre hidrógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₄, (fenil)alquilo C₀-C₄, -alquil C₁-C₄OC(O)O-alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₄OC(O)alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₄C(O)O-alquilo C₁-C₆, (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros)alquilo C₀-C₄ que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, y (heterociclo insaturado o aromático de 5 o 6 miembros)alquilo C₀-C₄ que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, y cada R^{21} y R^{22} puede estar opcionalmente sustituido.

55 R^{23} se elige independientemente en cada aparición entre alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, (aril)alquilo C₀-C₄, (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₄, (fenil)alquilo C₀-C₄, (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros)alquilo C₀-C₄ que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, y (heterociclo insaturado o aromático de 5 o 6 miembros)alquilo C₀-C₄ que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, y cada R^{23} puede estar opcionalmente sustituido.

60 R^{24} y R^{25} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros o un grupo heterocíclico bicíclico de 6 a 10 miembros que tiene anillos condensados, espiro o unidos, y cada R^{24} y R^{25} puede estar opcionalmente sustituido.

J se elige independientemente en cada aparición entre un enlace covalente, alquileo Ci-C₄, -O-alquileo C₁-C₄, alquilenilo C₂-C₄ y alquilileno C₂-C₄.

En una realización, -L-B- es

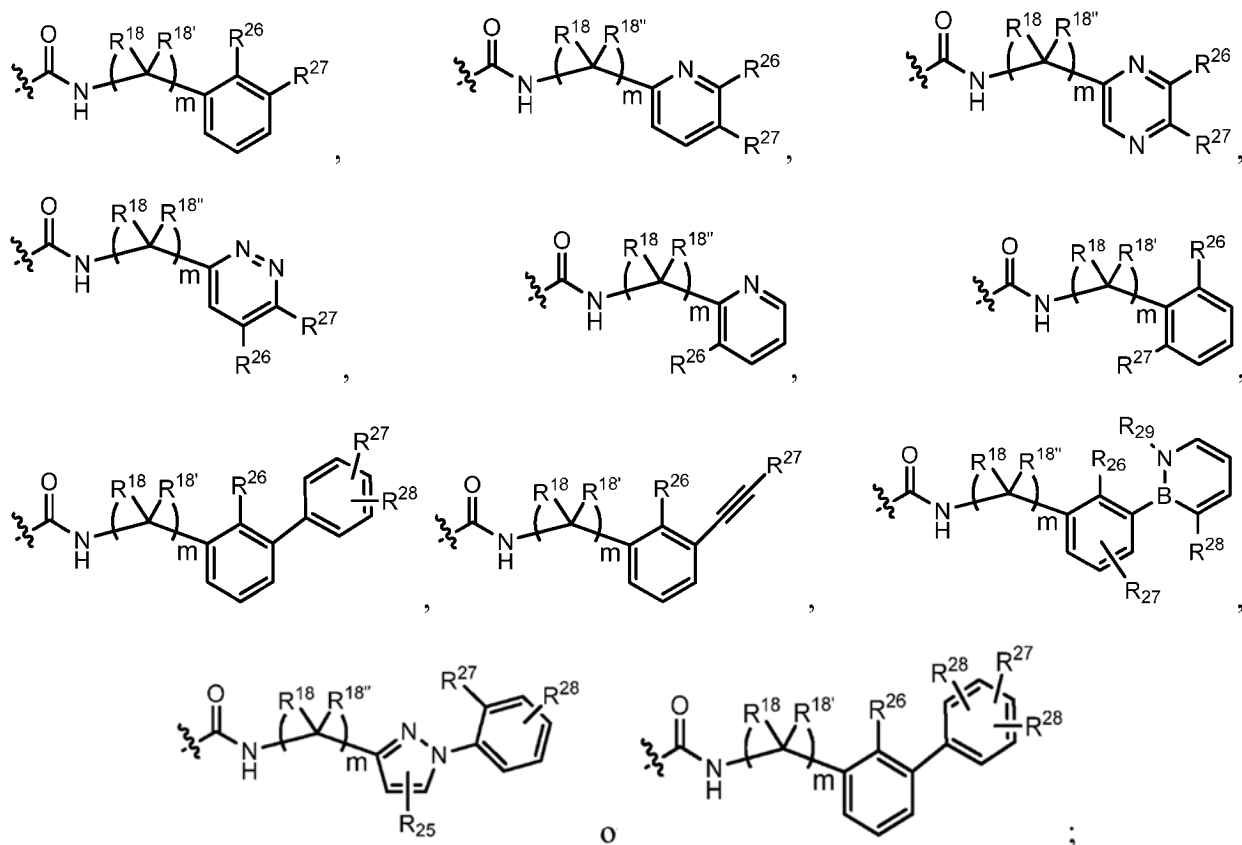


donde

R²⁶ y R²⁷ se eligen independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo Ci-C₆, alquilenilo C₂-C₆, alcanoilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₄ (mono- y di-alquilamino C₁-C₆), -alquil C₀-C₄ (cicloalquilo C₃-C₇), -alcoxi C₀-C₄ (cicloalquilo C₃-C₇), haloalquilo Ci-C₂, haloalcoxi C₁-C₂ y haloalquiltio C₁-C₂.

Realizaciones no limitantes de L-B

En otra realización, -L-B- es



en la que

R¹⁸ y R^{18'} se eligen independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroximetilo y metilo; y m es 0 o 1; y R²⁶, R²⁷ y R²⁸ se eligen independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆, alcanoilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, (mono- y di-alquilamino C₁-C₆) alquilo C₀-C₄, (cicloalquil C₃-C₇) alquilo C₀-C₄, (aril) alquil C₀-C₄, (heteroaril) alquil C₀-C₄ y -alcoxi C₀-C₄ (cicloalquilo C₃-C₇); de los que cada R²⁶, R²⁷ y R²⁸ distinto de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, alcoxi C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, (cicloalquil C₃-C₇) alquil C₀-C₄ y haloalcoxi C₁-C₂; y R²⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂ o -Si(CH₃)₂C(CH₃)₃.

En una realización, m es 0.

En una realización, la divulgación incluye adicionalmente compuestos y sales de Fórmula I en la que B es 2-fluoro-3-clorofenilo. En otra realización, se usa otro grupo carbocíclico, arilo, heterocíclico o heteroarilo tal como 2-bromopiridin-6-ilo, 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-ilo, 2,2-diclorociclopropilmetilo o 2-fluoro-3-trimetilsililfenilo.

- 5 En otra realización, B es fenilo, piridilo o indanilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcanoilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, (mono- y di-alquilamino C₁-C₆)alquilo C₀-C₄, (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₄, -alcoxi C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), (fenil)alquilo C₀-C₂, (piridil)alquilo C₀-C₂; de los que cada sustituyente distinto de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, -OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃, -Si(CH₃)₂C(CH₃)₃, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

- 10 En otra realización, B es fenilo o piridilo sustituido con 1,2 o 3 sustituyentes elegidos entre cloro, bromo, hidroxilo, -SCF₃, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, trifluorometilo, fenilo y trifluorometoxi de los que cada sustituyente distinto de cloro, bromo, hidroxilo, -SCF₃, puede estar opcionalmente sustituido.

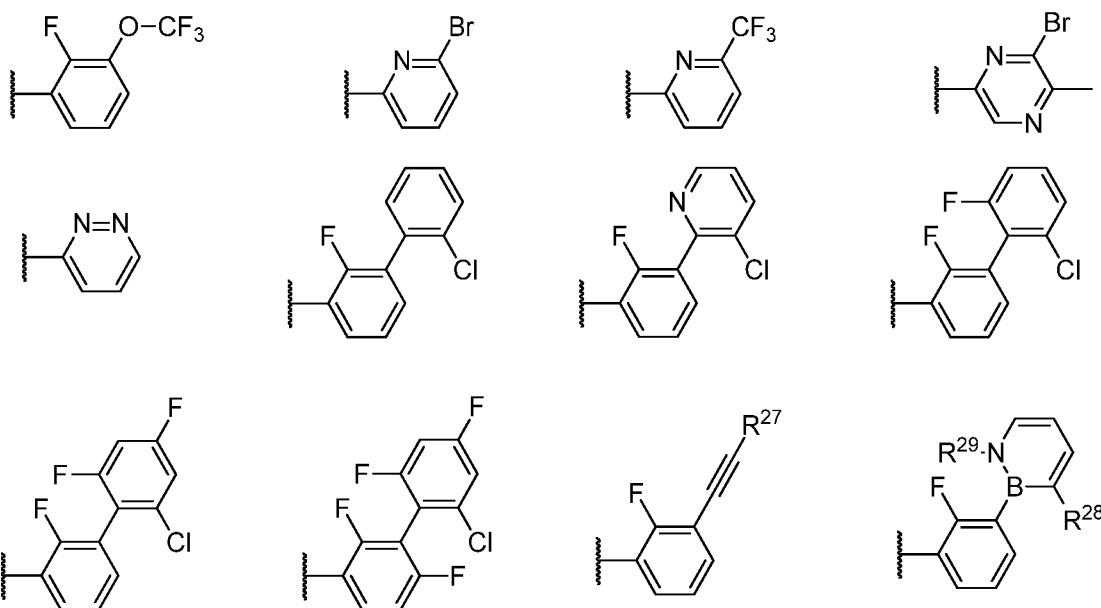
En determinadas realizaciones, B es un 2-fluoro-3-clorofenilo o un grupo 2-fluoro-3-trifluorometoxifenilo.

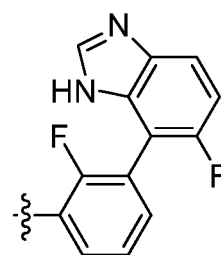
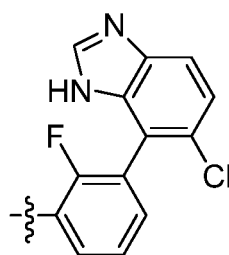
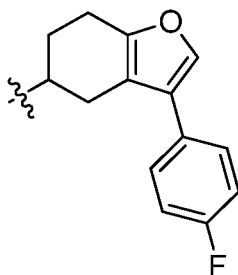
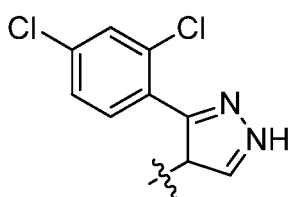
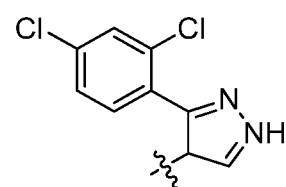
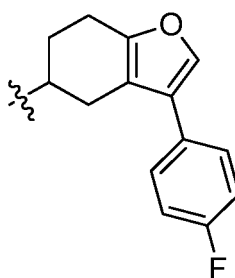
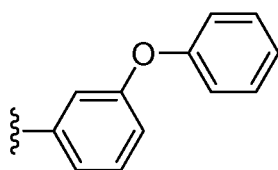
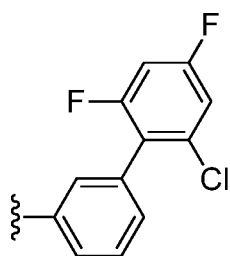
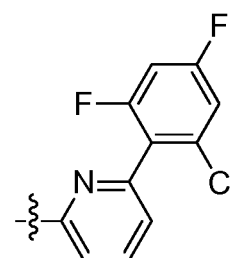
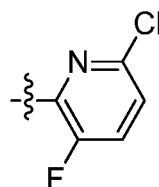
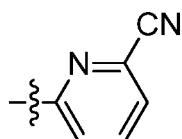
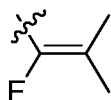
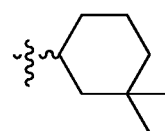
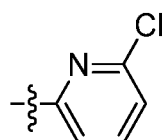
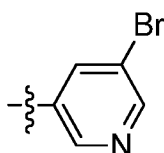
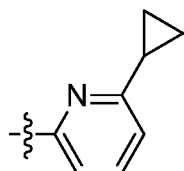
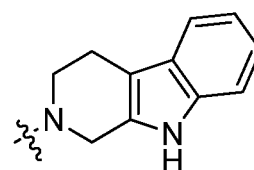
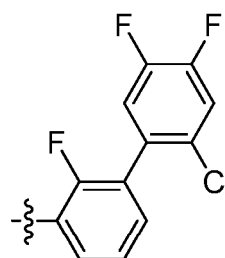
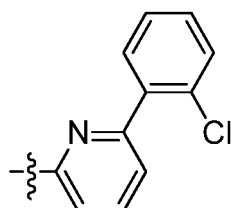
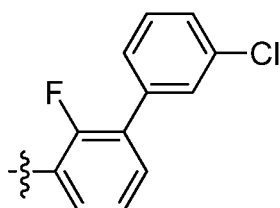
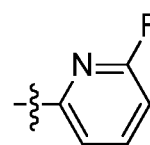
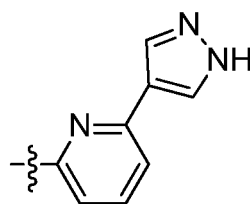
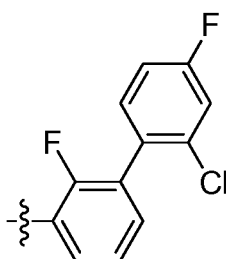
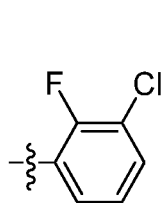
- 20 En una realización, B es piridilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi C₁-C₂ y trifluorometilo.

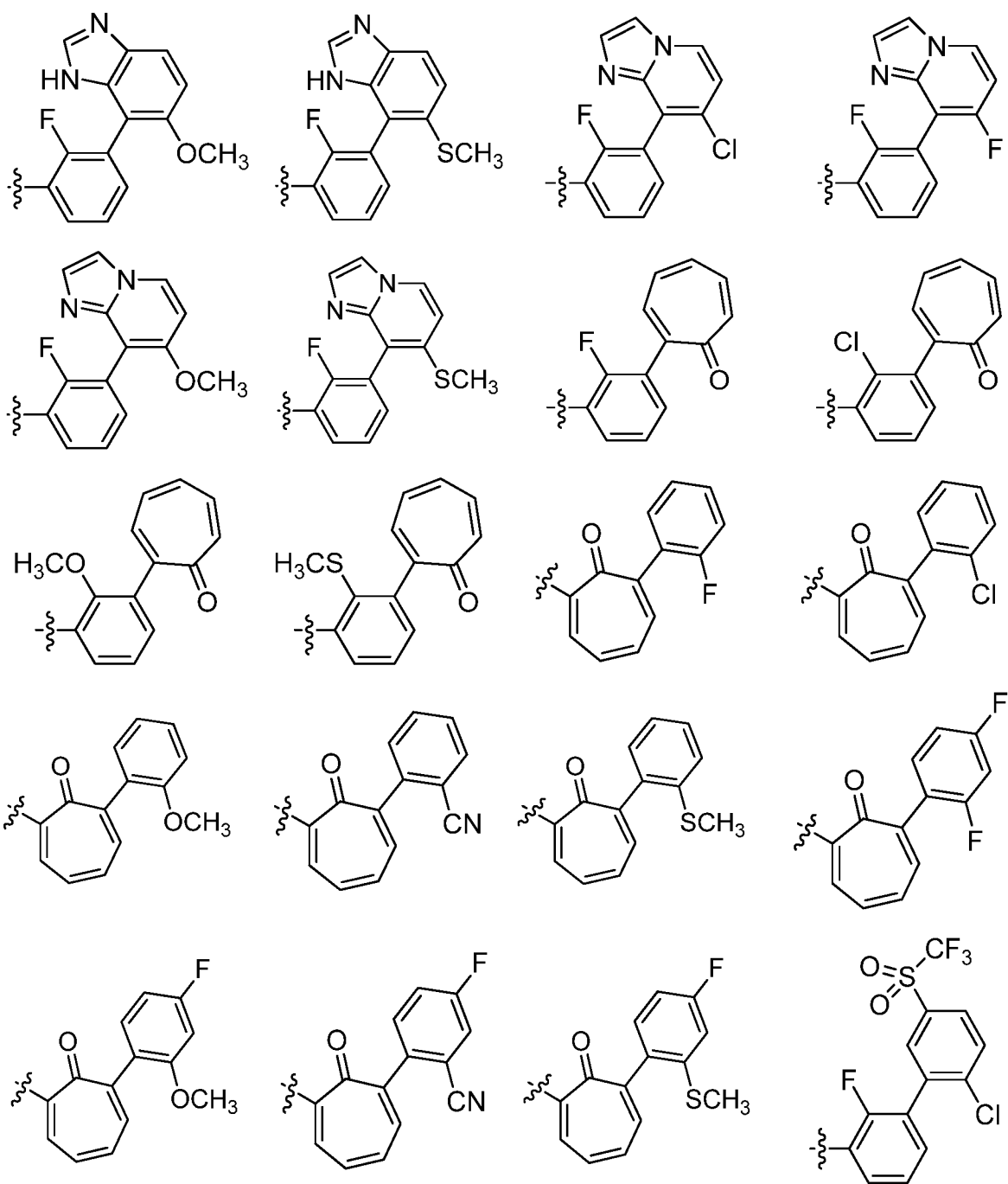
En una realización, B es fenilo, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, trifluorometilo y opcionalmente fenilo sustituido.

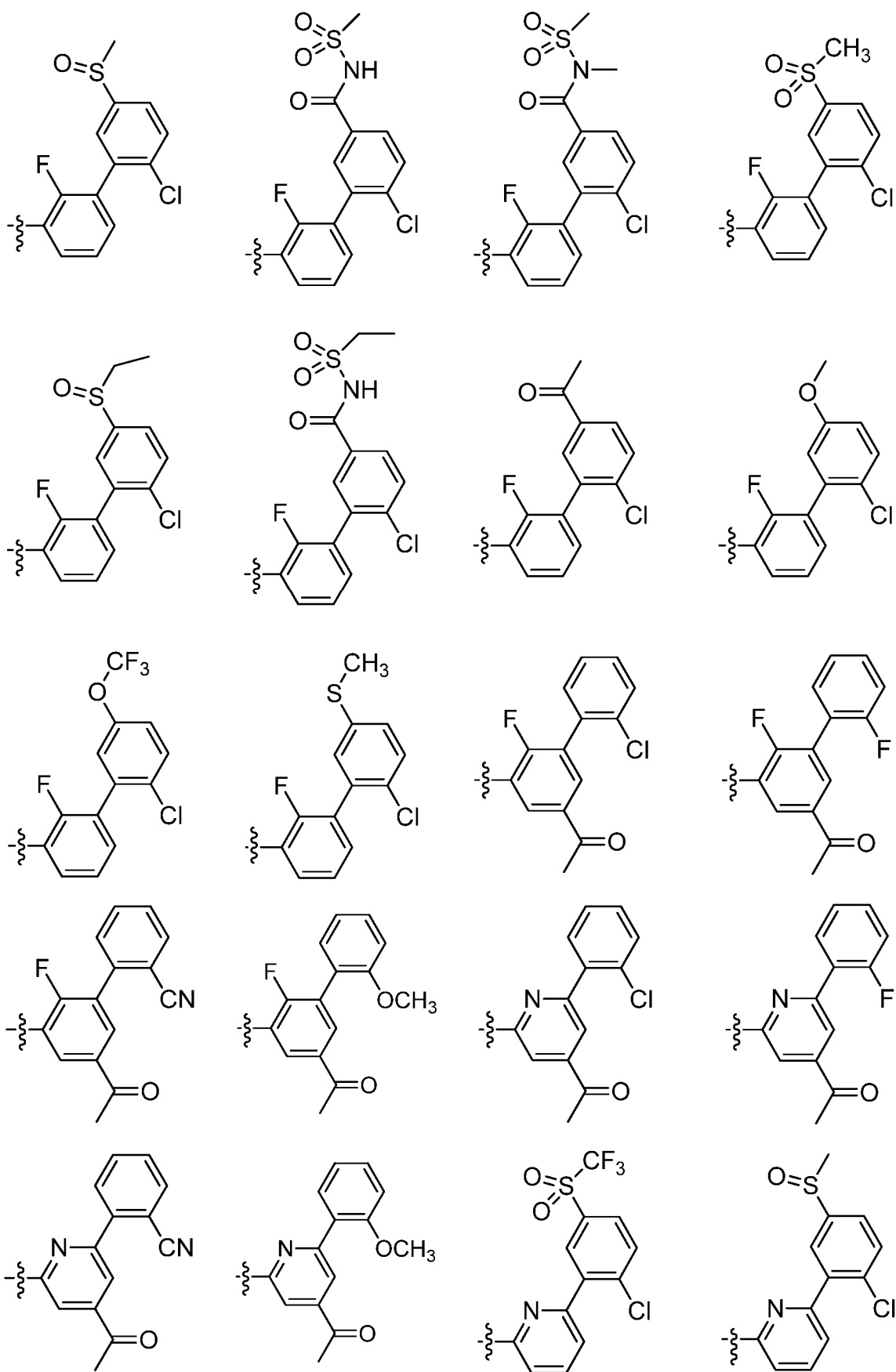
- 25 En una realización, R²³ se elige independientemente en cada aparición entre (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₄, (fenil)alquilo C₀-C₄, (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros)alquilo C₀-C₄ que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, y (heterociclo insaturado o aromático de 5 o 6 miembros)alquilo C₀-C₄ que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S.

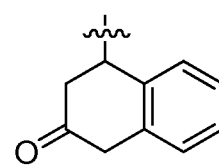
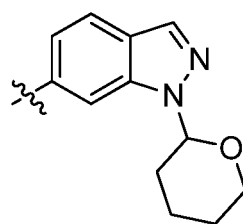
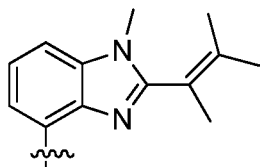
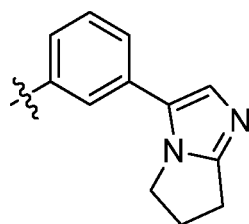
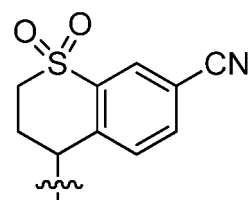
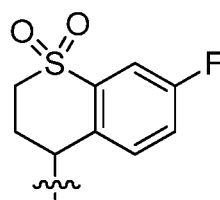
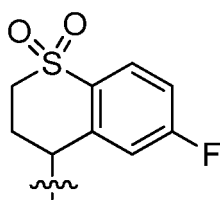
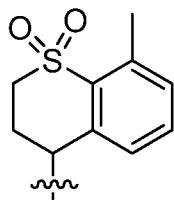
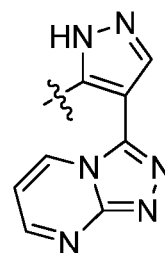
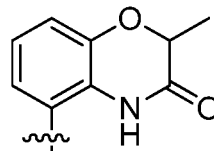
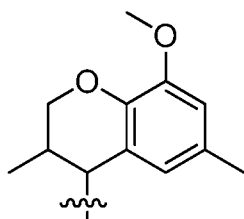
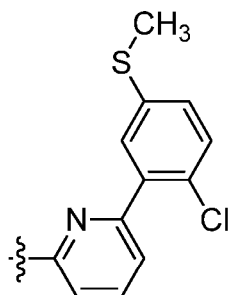
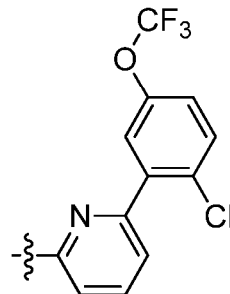
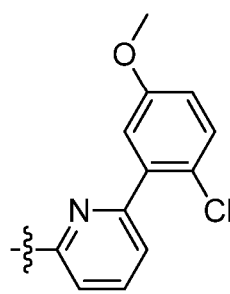
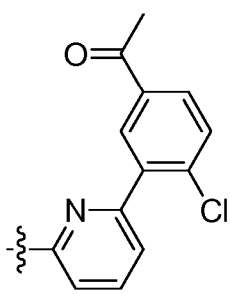
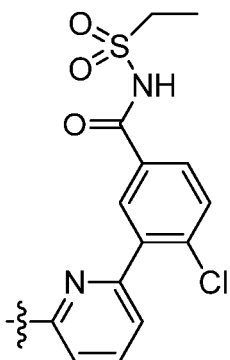
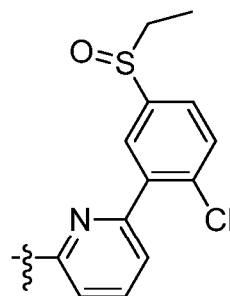
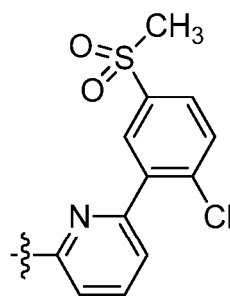
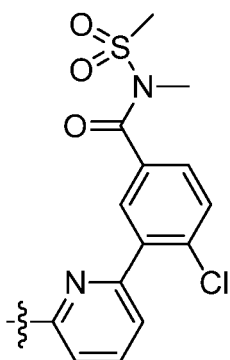
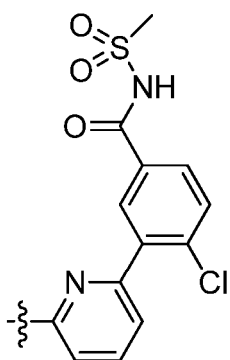
- 30 En una realización, B se selecciona entre

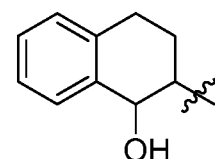
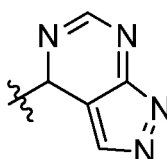
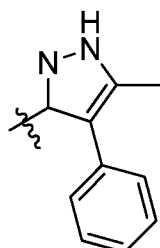
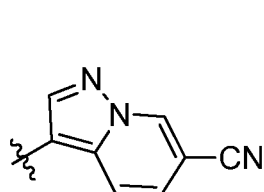
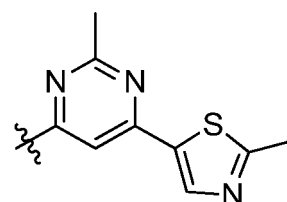
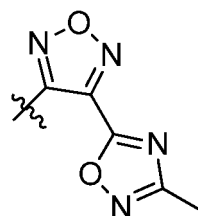
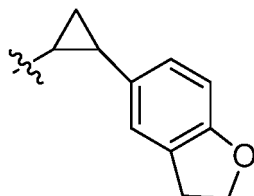
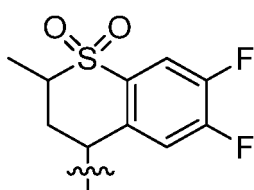
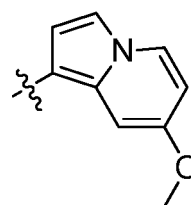
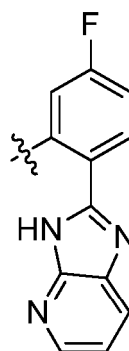
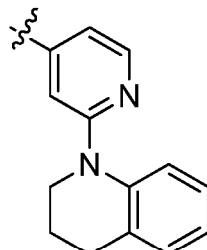
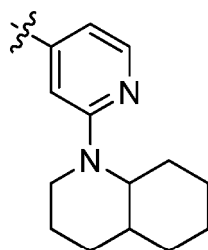
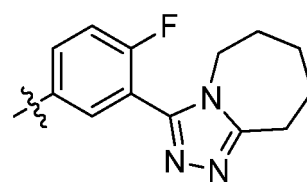
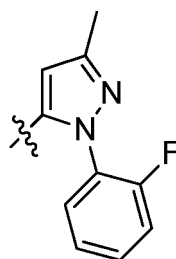
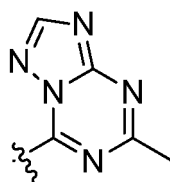
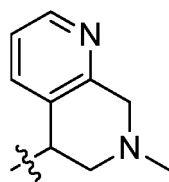
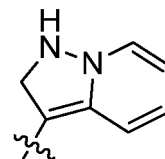
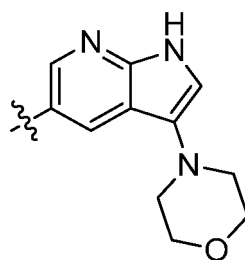
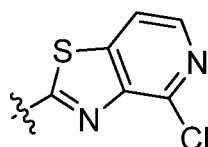
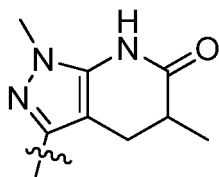
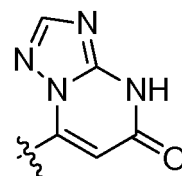
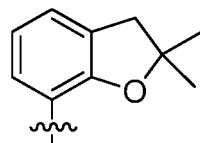
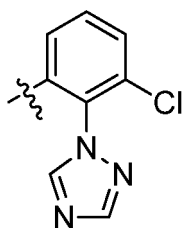
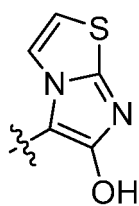


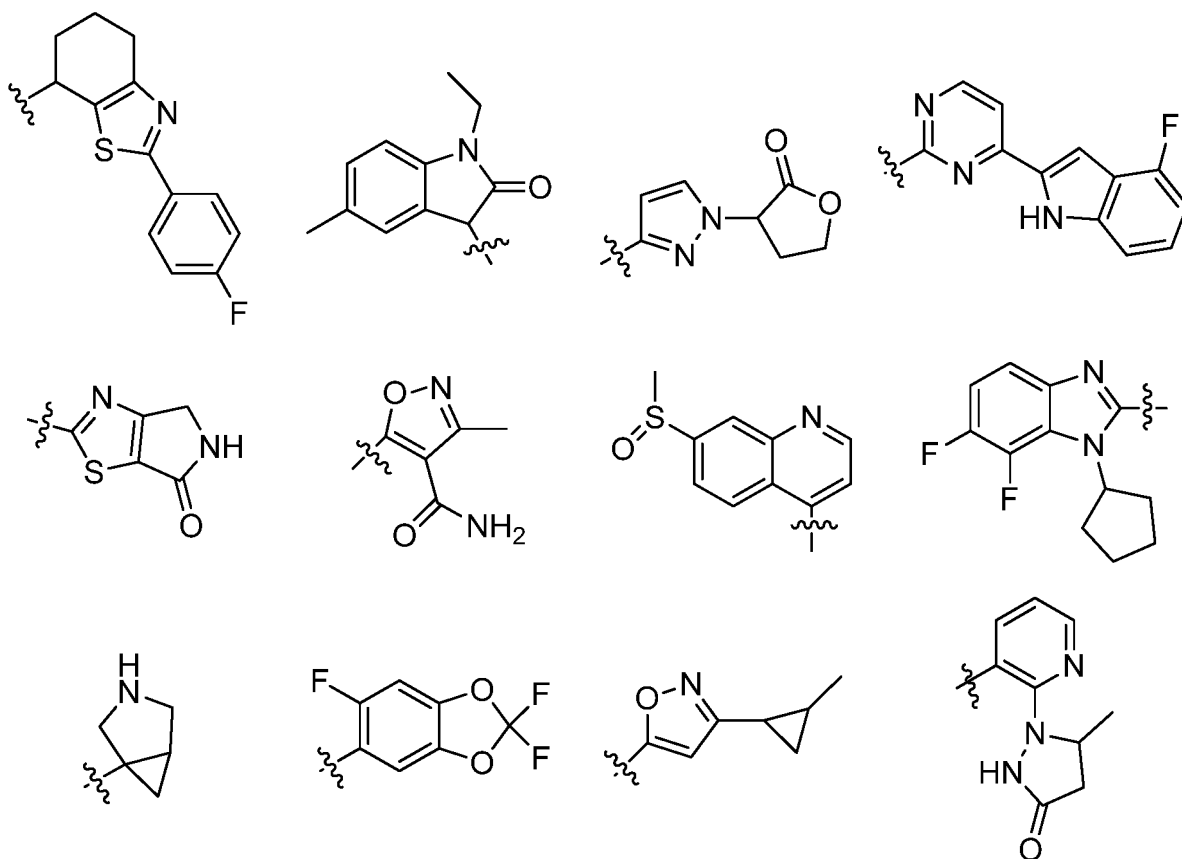










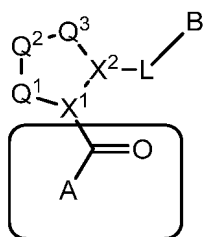


5

donde R^{27} es hidrógeno, metilo o trifluorometilo; R^{28} es hidrógeno o halógeno; y R^{29} es hidrógeno, metilo, trifluorometilo o $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

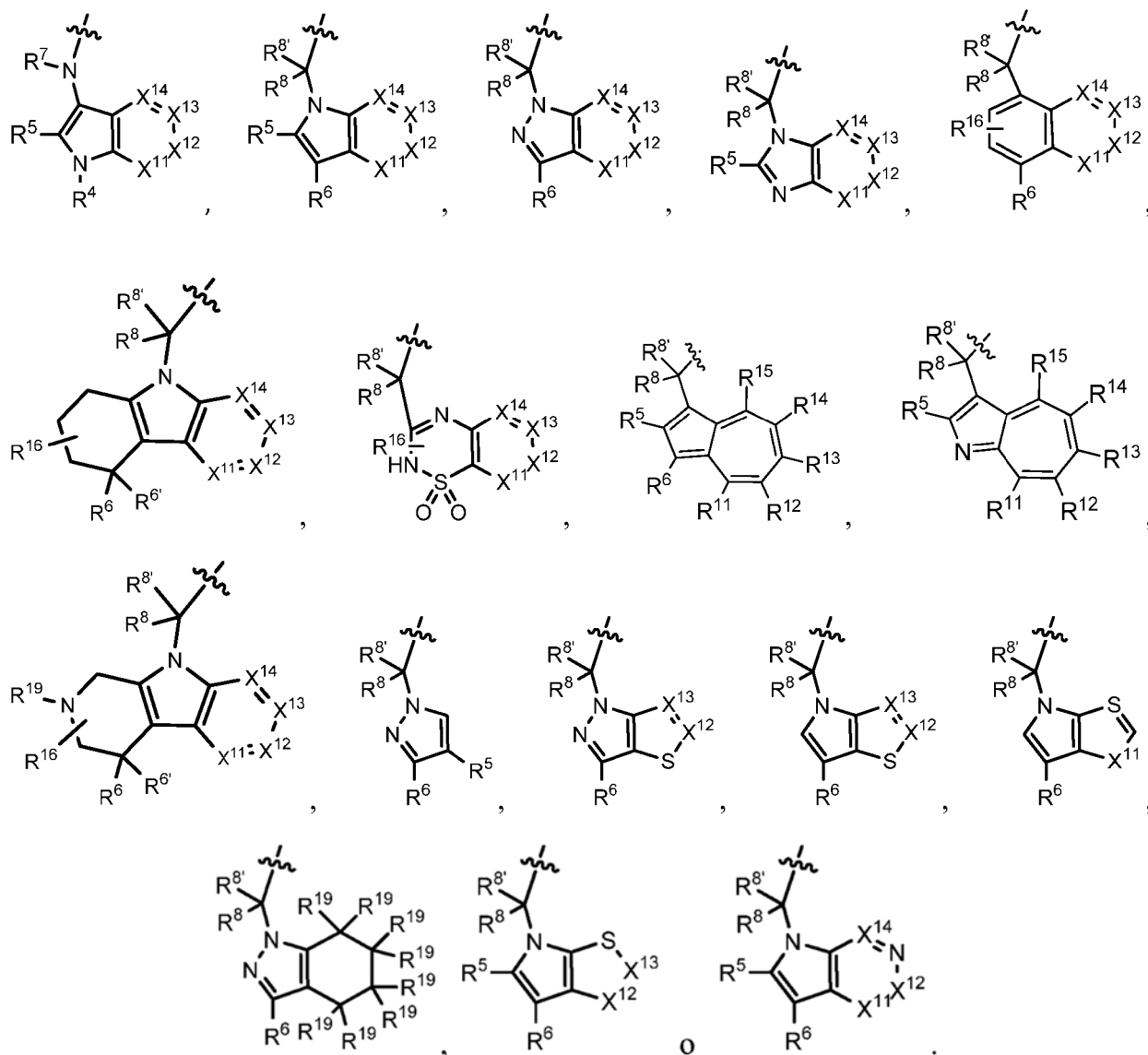
10 Sustituyente (C=O)A del núcleo central

El sustituyente (C=O)A del núcleo central en la Fórmula I se ilustra a continuación:

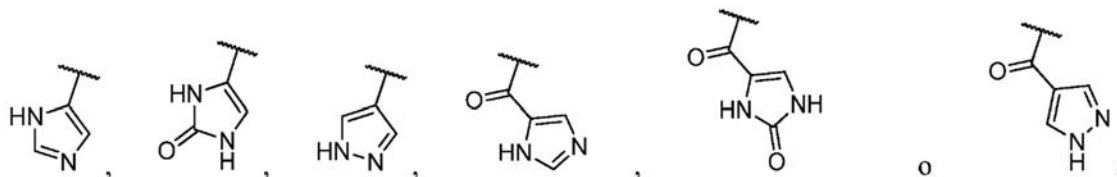


15

A es un grupo elegido entre:



R⁴ se elige entre -CHO, -CONH₂, alcanoilo C₂-C₆, hidrógeno, -SO₂NH₂, -C(CH₂)₂F, -CH(CF₃)NH₂, alquilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -C(O)alquil C₀-C₂(cicloalquilo C₃-C₇),



de los que cada R⁴ distinto de hidrógeno, -CHO y -CONH₂, está sin sustituir o sustituido con uno o más de entre amino, imino, halógeno, hidroxilo, ciano, cianoimino, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, -alquil C₀-C₂(mono- y di-alquilamino C₁-C₄), haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

R⁵ y R⁶ se eligen independientemente entre -CHO, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), alcanoilo C₂-C₆, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, -COOH, -SO₂NH₂, vinilo, alquilo C₁-C₆(incluyendo metilo), alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -C(O)alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -P(O)(OR⁹)₂, -OC(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)N(CH₂CH₂R⁹)(R¹⁰), -NR⁹C(O)R¹⁰, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros.

Cada R⁵ y R⁶ distinto de hidrógeno, hidroxilo, ciano y -COOH está sin sustituir u opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R⁵ y R⁶ distintos de hidrógeno, hidroxilo, ciano y -COOH pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, imino, ciano, cianoimino, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₄, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -C(O)alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -P(O)(OR⁹)₂, -OC(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)N(CH₂CH₂R⁹)(R¹⁰), -NR⁹C(O)R¹⁰, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros.

C₂(mono- y di-alquilamino C₁-C₄), haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

R⁶ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇) o alcoxi C₁-C₄; o R⁶ y R⁶ pueden tomarse juntos para formar un grupo oxo, vinilo o imino.

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇).

R⁸ y R⁸ se eligen independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), alcoxi C₁-C₆ y (alquilamino C₁-C₄)alquilo C₀-C₂; o R⁸ y R⁸ se toman juntos para formar un grupo oxo; o R⁸ y R⁸ pueden tomarse junto con el carbono al que están unidos para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros.

R¹⁶ está ausente o puede incluir uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcanoílo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(mono- y di-alquilamino C₁-C₆), -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

R¹⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcanoílo C₂-C₆, -SO₂-alquilo C₁-C₆, (mono- y di-alquilamino C₁-C₆)alquilo C₁-C₄, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -alquil C₀-C₄(heterocicloalquilo C₃-C₇), -alquil C₀-C₄(arilo), alquil C₀-C₄(heteroarilo) y en el que R¹⁹ distinto de hidrógeno está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, -COOH y -C(O)O-alquilo C₁-C₄.

X¹¹ es N o CR¹¹.

X¹² es N o CR¹².

X¹³ es N o CR¹³.

X¹⁴ es N o CR¹⁴.

No más de 2 de X¹¹, X¹², X¹³ y X¹⁴ son N.

R¹¹, R¹⁴, y R¹⁵ se eligen independientemente en cada aparición entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, -O(PO)(OR⁹)₂, -(PO)(OR⁹)₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquenil C₂-C₆(arilo), alquenil C₂-C₆(cicloalquilo), alquenil C₂-C₆(heterociclo), alquenil C₂-C₆(heteroarilo), alquinilo C₂-C₆, alquinil C₂-C₆(arilo), alquinil C₂-C₆(cicloalquilo), alquinil C₂-C₆(heterociclo), alquinil C₂-C₆(heteroarilo), alcanoílo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(mono- y di-alquilamino C₁-C₆), -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -alcoxi C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

En una realización, R⁵ y R⁶ se eligen independientemente entre -CHO, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), alcanoílo C₂-C₆ e hidrógeno.

En una realización, cada R⁵ y R⁶ distinto de hidrógeno, hidroxilo, ciano y -COOH está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, imino, ciano, cianoimino, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₄, -alquil C₀-C₂(mono- y di-alquilamino C₁-C₄), haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

En una realización, R⁸ y R⁸ son independientemente hidrógeno o metilo.

En una realización, R⁸ y R⁸ son hidrógeno.

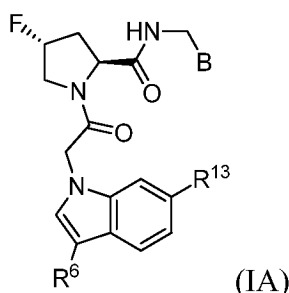
En una realización, R⁷ es hidrógeno o metilo.

En una realización, R⁷ es hidrógeno.

Realizaciones de las Fórmulas IA, IB, IC e ID

Para ilustrar adicionalmente la divulgación, se proporcionan diversas realizaciones de Fórmula IA, IB, IC e ID. Estas se presentan a modo de ejemplo para mostrar algunas de las variaciones entre los compuestos presentados dentro de la divulgación y pueden aplicarse a cualquiera de las Fórmulas I-XXX.

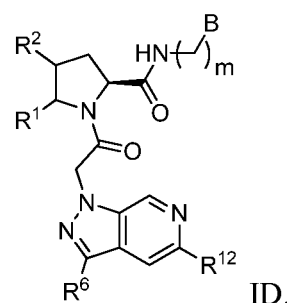
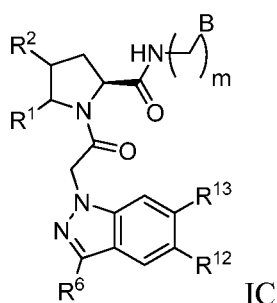
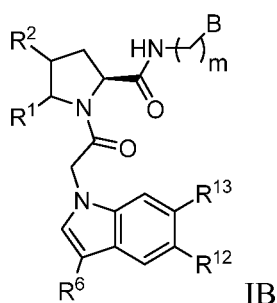
En un aspecto, la presente divulgación incluye compuestos y sales de Fórmula IA:



donde

- 5 R^6 , R^{13} y B pueden llevar cualquiera de las definiciones que se establecen en el presente documento para esta variable.

En otro aspecto, la presente divulgación incluye compuestos y sales de Fórmula IB, IC e ID.



En las Fórmulas IA, IB, IC e ID, las variables pueden incluir cualquiera de las definiciones que se establecen en el presente documento que den como resultado un compuesto estable. En determinadas realizaciones, las siguientes condiciones son aplicables a las Fórmulas IB y IC.

- 15 En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=0$, R^1 es H, R^2 es F, R^6 es alcanoílo, R^{12} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo, R^{13} es H y B es heteroarilo.

En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=0$, R^1 y R^2 se unen para formar un anillo de 3 miembros, R^6 es alcanoílo, R^{12} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo, R^{13} es H y B es heteroarilo.

En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=0$, R^1 es H, R^2 es F, R^6 es amida, R^{12} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo, R^{13} es H y B es heteroarilo.

En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=0$, R^1 y R^2 se unen para formar un anillo de 3 miembros, R^6 es amida, R^{12} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo, R^{13} es H y B es heteroarilo.

En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=0$, R^1 es H, R^2 es F, R^6 es alcanoílo, R^{12} es H, R^{13} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo y B es heteroarilo.

En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=0$, R^1 y R^2 se unen para formar un anillo de 3 miembros, R^6 es alcanoílo, R^{12} es H, R^{13} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo y B es heteroarilo.

En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=0$, R^1 es H, R^2 es F, R^6 es amida, R^{12} es H, R^{13} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo y B es heteroarilo.

En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=0$, R^1 y R^2 se unen para formar un anillo de 3 miembros, R^6 es amida, R^{12} es H, R^{13} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo y B es heteroarilo.

En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=0$, R^1 es H, R^2 es F, R^6 es alcanoílo, R^{12} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo, R^{13} es H y B es fenilo.

En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=0$, R^1 y R^2 se unen para formar un anillo de 3 miembros, R^6 es alcanoílo, R^{12} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo, R^{13} es H y B es fenilo.

En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=0$, R^1 es H, R^2 es F, R^6 es amida, R^{12} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo, R^{13} es H y B es fenilo.

En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=0$, R^1 y R^2 se unen para formar un anillo de 3 miembros, R^6 es amida, R^{12} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo, R^{13} es H y B es fenilo.

5 En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=0$, R^1 es H, R^2 es F, R^6 es alcanóilo, R^{12} es H, R^{13} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo y B es fenilo.

En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=0$, R^1 y R^2 se unen para formar un anillo de 3 miembros, R^6 es alcanóilo, R^{12} es H, R^{13} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo y B es fenilo.

10 En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=0$, R^1 es H, R^2 es F, R^6 es amida, R^{12} es H, R^{13} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo y B es fenilo.

En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=0$, R^1 y R^2 se unen para formar un anillo de 3 miembros, R^6 es amida, R^{12} es H, R^{13} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo y B es fenilo.

15 En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=1$, R^1 es H, R^2 es F, R^6 es alcanóilo, R^{12} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo, R^{13} es H y B es heteroarilo.

20 En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=1$, R^1 y R^2 se unen para formar un anillo de 3 miembros, R^6 es alcanóilo, R^{12} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo, R^{13} es H y B es heteroarilo.

En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=1$, R^1 es H, R^2 es F, R^6 es amida, R^{12} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo, R^{13} es H y B es heteroarilo.

25 En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=1$, R^1 y R^2 se unen para formar un anillo de 3 miembros, R^6 es amida, R^{12} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo, R^{13} es H y B es heteroarilo.

En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=1$, R^1 es H, R^2 es F, R^6 es alcanóilo, R^{12} es H, R^{13} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo y B es heteroarilo.

30 En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=1$, R^1 y R^2 se unen para formar un anillo de 3 miembros, R^6 es alcanóilo, R^{12} es H, R^{13} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo y B es heteroarilo.

35 En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=1$, R^1 es H, R^2 es F, R^6 es amida, R^{12} es H, R^{13} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo y B es heteroarilo.

En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=1$, R^1 y R^2 se unen para formar un anillo de 3 miembros, R^6 es amida, R^{12} es H, R^{13} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo y B es heteroarilo.

40 En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=1$, R^1 es H, R^2 es F, R^6 es alcanóilo, R^{12} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo, R^{13} es H y B es fenilo.

En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=1$, R^1 y R^2 se unen para formar un anillo de 3 miembros, R^6 es alcanóilo, R^{12} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo, R^{13} es H y B es fenilo.

45 En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=1$, R^1 es H, R^2 es F, R^6 es amida, R^{12} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo, R^{13} es H y B es fenilo.

En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=1$, R^1 y R^2 se unen para formar un anillo de 3 miembros, R^6 es amida, R^{12} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo, R^{13} es H y B es fenilo.

50 En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=1$, R^1 es H, R^2 es F, R^6 es alcanóilo, R^{12} es H, R^{13} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo y B es fenilo.

En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=1$, R^1 y R^2 se unen para formar un anillo de 3 miembros, R^6 es alcanóilo, R^{12} es H, R^{13} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo y B es fenilo.

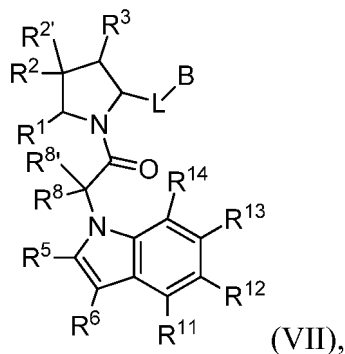
55 En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=1$, R^1 es H, R^2 es F, R^6 es amida, R^{12} es H, R^{13} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo y B es fenilo.

60 En algunas realizaciones, se proporcionan estructuras que incluyen las Fórmulas IB y IC, en las que $m=1$, R^1 y R^2 se unen para formar un anillo de 3 miembros, R^6 es amida, R^{12} es H, R^{13} es R^{32} , R^{32} es heteroarilo y B es fenilo.

Realizaciones de la Fórmula VII

65 Para ilustrar adicionalmente la divulgación, se proporcionan diversas realizaciones de Fórmula VII. En un aspecto, la

divulgación incluye compuestos y sales de Fórmula VII:



5 en la que:

R^1 , R^2 , $R^{2'}$ y R^3 se eligen independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , -alquil $C_0-C_2NR^9R^{10}$, -alquil C_0-C_4 (cicloalquilo C_3-C_7), -O-alquil C_0-C_4 (cicloalquilo C_3-C_7), haloalquilo C_1-C_2 y haloalcoxi C_1-C_2 ;

10 R^8 y $R^{8'}$ se eligen independientemente entre hidrógeno, halógeno y metilo;

R^5 es hidrógeno, hidroxilo, ciano, -COOH, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcanoil C_2-C_6 -alquil C_0-C_4 (cicloalquilo C_3-C_7), -C(O)alquil C_0-C_4 (cicloalquilo C_3-C_7), haloalquilo C_1-C_2 o haloalcoxi C_1-C_2 ;

R^6 es -C(O)CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)CF₃, -C(O)(ciclopropilo) o -etil(cianoimino); y

15 R^{11} y R^{14} se eligen independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquenoil C_2-C_6 , alcanolio C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , tioalquilo C_1-C_6 , -alquil C_0-C_4 (mono- y di-alquilamino C_1-C_6), -alquil C_0-C_4 (cicloalquilo C_3-C_7), -O-alquil C_0-C_4 (cicloalquilo C_3-C_7), haloalquilo C_1-C_2 y haloalcoxi C_1-C_2 .

Los profármacos de Fórmula I también están dentro del alcance de la divulgación.

III. PREPARACIONES FARMACÉUTICAS

20 Los compuestos que se desvelan en el presente documento pueden administrarse como el producto químico puro, pero también puede administrarse como una composición farmacéutica, que incluye una cantidad eficaz para un hospedador que necesite tratamiento del compuesto seleccionado de Fórmula I, como se describe en el presente documento. En consecuencia, la divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula I, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener un compuesto o sal de Fórmula I como único agente activo, o, en una realización alternativa, Fórmula I y al menos un agente activo adicional. En determinadas realizaciones la composición farmacéutica está en una forma de dosificación que contiene de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, o de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg de un compuesto de Fórmula I y opcionalmente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, o de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg de un agente activo adicional en una forma de dosificación unitaria. Son ejemplos formas de dosificación con al menos 25, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700 o 750 mg de compuesto activo o su sal. La composición farmacéutica también puede incluir una relación molar de un compuesto de Fórmula I y un agente activo adicional. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede contener una relación molar de aproximadamente 0,5:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1 o de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 4:1 de otro agente antiinflamatorio.

40 Los compuestos que se desvelan en el presente documento pueden administrarse por vía oral, por vía tópica, por vía parenteral, por inhalación o pulverización, por vía sublingual, a través de implante, incluyendo implante ocular, por vía transdérmica, a través de administración bucal, por vía rectal, en forma de solución oftálmica, inyección, incluyendo inyección ocular, intravenosa, intraaórtica, intracaneal, o por otros medios, en formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales. La composición farmacéutica puede formularse como cualquier forma farmacéuticamente útil, por ejemplo, en forma de un aerosol, una crema, un gel, una píldora, una cápsula, un comprimido, un jarabe, un parche transdérmico o una solución oftálmica. Algunas formas de dosificación, tales como comprimidos y cápsulas, se subdividen en dosis unitarias dimensionadas adecuadamente que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos, por ejemplo, una cantidad eficaz para conseguir el fin deseado.

50 Los vehículos incluyen excipientes y diluyentes y deben tener una pureza suficientemente alta y una toxicidad suficientemente baja para que sean adecuados para la administración al paciente que se está tratando. El vehículo puede ser inerte o puede poseer beneficios farmacéuticos propios. La cantidad de vehículo empleado junto con el compuesto es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para la administración por unidad de

dosis del compuesto.

Las clases de vehículos incluyen, pero sin limitación, aglutinantes, agentes tamponantes, agentes colorantes, diluyentes, disgregantes, emulsionantes, aromatizantes, sustancias de deslizamiento, lubricantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos, agentes de compresión y agentes humectantes. Algunos vehículos pueden enumerarse en más de una clase, por ejemplo, el aceite vegetal puede usarse como lubricante en algunas formulaciones y como diluyente en otras. Los vehículos farmacéuticamente aceptables de ejemplo incluyen azúcares, almidones, celulosas, tragacanto en polvo, malta, gelatina; talco y aceites vegetales. Pueden incluirse agentes activos opcionales en una composición farmacéutica, que no interfieran sustancialmente con la actividad del compuesto de la presente invención.

Las composiciones/combinaciones farmacéuticas pueden formularse para la administración oral. Estas composiciones pueden contener cualquier cantidad de compuesto activo para la Fórmula I que consiga el resultado deseado, por ejemplo, entre el 0,1 y el 99 % en peso (% en peso) de un compuesto de Fórmula I y por lo general al menos aproximadamente el 5 % en peso de un compuesto de Fórmula I. Algunas realizaciones contienen de aproximadamente el 25 % en peso a aproximadamente el 50 % en peso o de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 75 % en peso del compuesto de Fórmula I.

Los inhibidores del factor D del complemento de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, ya sea por vía sistémica o por vía local. La administración sistémica incluye, por ejemplo, la oral, transdérmica, subdérmica, intraperitoneal, subcutánea, transnasal, sublingual o rectal. La administración local para la administración ocular incluye: la tópica, intravítrea, periocular, transescleral, retrobulbar, yuxtaescleral, subtenónica o a través de un dispositivo intraocular. Los inhibidores pueden entregarse a través de un dispositivo de entrega sostenida implantado por vía intravítrea o transescleral, o por otros medios conocidos de entrega ocular local.

IV. MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Los compuestos y composiciones farmacéuticas que se desvelan en el presente documento son útiles para tratar o prevenir un trastorno mediado por la vía del complemento y, en particular, una vía que es modulada por el factor D del complemento. En determinadas realizaciones, el trastorno es un trastorno inflamatorio, un trastorno inmunitario, un trastorno autoinmunitario o trastornos relacionados con el factor D del complemento en un hospedador. En una realización, el trastorno es un trastorno ocular. Los trastornos mediados por el complemento que pueden tratarse o prevenirse mediante los compuestos y composiciones de la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, efectos inflamatorios de la sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), lesión por isquemia/reperfusión (lesión por I/R), psoriasis, miastenia grave, lupus eritematoso sistémico (LES), hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), angioedema hereditario, esclerosis múltiple, traumatismo, lesión por quemadura, síndrome de fuga capilar, obesidad, diabetes, demencia por Alzheimer, accidente cerebrovascular, esquizofrenia, epilepsia, degeneración macular asociada a la edad, glaucoma, retinopatía diabética, asma, alergia, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa), síndrome urémico hemolítico (SUH), fibrosis quística, infarto de miocardio, nefritis lúpica, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, aterosclerosis, rechazo de trasplante, prevención de pérdida fetal, reacciones a biomateriales (por ejemplo, en hemodiálisis, implantes), glomerulonefritis C3, aneurisma aórtico abdominal, neuromielitis óptica (NMO), vasculitis, trastornos neurológicos, síndrome de Guillain-Barre, traumatismo craneoencefálico, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inadecuada o indeseable del complemento, complicaciones por hemodiálisis, rechazo de aloinjerto hiperagudo, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunitarias, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, lesiones térmicas incluyendo quemaduras o congelación, miocarditis, afecciones por reperfusión post-isquémica, angioplastia con balón, síndrome post-bomba en derivación cardiopulmonar o derivación renal, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión de la arteria mesentérica después de la reconstrucción aórtica, trastornos del complejo inmunitario y enfermedades autoinmunitarias, nefritis por LES, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, regeneración de tejidos y regeneración neuronal. Además, otras enfermedades relacionadas con el complemento conocidas son enfermedades y trastornos pulmonares tales como disnea, hemoptisis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades por polvo fibrógeno, polvos y minerales inertes (por ejemplo, silicio, polvo de carbón, berilio y amianto), fibrosis pulmonar, enfermedades por polvo orgánico, lesión química (debido a gases irritantes y productos químicos, por ejemplo, cloro, fosgeno, dióxido de azufre, sulfuro de hidrógeno, dióxido de nitrógeno, amoníaco y ácido clorhídrico), lesión por humo, lesión térmica (por ejemplo, quemadura, congelación), broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis pauci-inmunitaria, inflamación asociada a complejo inmunitario, uveítis (incluyendo la enfermedad de Behcet y otros subtipos de uveítis), síndrome antifosfolípido, artritis, enfermedad cardíaca autoinmunitaria, enfermedad inflamatoria intestinal, lesiones por isquemia-reperfusión, síndrome de Barraquer-Simons, hemodiálisis, lupus sistémico, lupus eritematoso, trasplante, enfermedades del sistema nervioso central y otras afecciones neurodegenerativas, glomerulonefritis (incluyendo la glomerulonefritis proliferativa de membrana), enfermedades cutáneas ampollas (incluyendo penfigoide buloso, pénfigo y epidermolisis bullosa), penfigoide cicatricial ocular, GNMP II, uveítis, degeneración macular del adulto, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retino-coroiditis birdshot, oftalmía del simpático, penfigoide ocular cicatricial, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no arterial, inflamación postoperatoria y oclusión venosa retiniana.

En algunas realizaciones, las enfermedades mediadas por el complemento incluyen enfermedades oftálmicas (incluyendo degeneración macular precoz o neovascular relacionada con la edad y atrofia geográfica), enfermedades autoinmunitarias (incluyendo artritis, artritis reumatoide), enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares.

5 En otras realizaciones, los compuestos de la divulgación son adecuados para su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados al metabolismo de los ácidos grasos, incluyendo la obesidad y otros trastornos metabólicos.

En una realización, se desvela un método para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que incluye la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, se desvela un método para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad (DME) que incluye la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, se desvela un método para el tratamiento de la artritis reumatoide que incluye la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, se desvela un método para el tratamiento de la esclerosis múltiple que incluye la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, se desvela un método para el tratamiento de la miastenia grave que incluye la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, se desvela un método para el tratamiento del síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa) que incluye la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, se desvela un método para el tratamiento de la glomerulonefritis C3 que incluye la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, se desvela un método para el tratamiento del aneurisma aórtico abdominal que incluye la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, se desvela un método para el tratamiento de la neuromielitis óptica (NMO) que incluye la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se desvelan métodos para tratar o prevenir un trastorno inflamatorio o una enfermedad relacionada con el complemento, mediante la administración a un hospedador que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I de la invención. Se desvelan métodos de tratamiento o prevención de un trastorno inflamatorio, más en general, un trastorno inmunitario, un trastorno autoinmunitario o una enfermedad relacionada con el factor D del complemento, proporcionando una cantidad eficaz de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula I al paciente con un trastorno inflamatorio mediado por el factor D. Puede proporcionarse un compuesto o sal de Fórmula I como único agente activo o puede proporcionarse junto con uno o más agentes activos adicionales.

En una realización, se desvela un método para el tratamiento de un trastorno asociado a una disfunción en la cascada del complemento que incluye la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, se desvela un método de inhibición de la activación de la vía alternativa del complemento en un sujeto que incluye la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, se desvela un método de modulación de la actividad del factor D en un sujeto que incluye la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

"Prevención", como se usa en la presente divulgación, significa disminuir la probabilidad de aparición de síntomas en un paciente al que se le administró el compuesto de forma profiláctica en comparación con la probabilidad de aparición de síntomas en pacientes a los que no se les administró el compuesto, o disminuir la gravedad de los síntomas en un paciente al que se le administró el compuesto de forma profiláctica en comparación con la gravedad de los síntomas experimentados por pacientes con el trastorno o afección a los que no se les administró el compuesto. En una realización alternativa, se usa una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I para prevenir o para la profilaxis de un trastorno relacionado con el factor D del complemento.

Una cantidad eficaz de una composición farmacéutica/combinación de la invención puede ser una cantidad suficiente para (a) inhibir la progresión de un trastorno mediado por la vía del complemento, incluyendo un trastorno inflamatorio, inmunitario, incluyendo un trastorno autoinmunitario, o enfermedad relacionada con el factor D del complemento; (b) provocar una regresión de un trastorno inflamatorio, inmunitario, incluyendo un trastorno autoinmunitario, o enfermedad relacionada con el factor D del complemento; o (c) provocar una cura de un trastorno inflamatorio, inmunitario, incluyendo un trastorno autoinmunitario, o enfermedad relacionada con el factor D del complemento.

Una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica que se describe en el presente documento también proporcionará una cantidad suficiente del agente activo cuando se administre a un paciente para proporcionar un beneficio clínico. Una cantidad de este tipo puede determinarse experimentalmente, por ejemplo, sometiendo a ensayo la concentración sanguínea del agente, o teóricamente, calculando la biodisponibilidad.

5

V. TERAPIA DE COMBINACIÓN

En una realización, puede proporcionarse un compuesto o sal de Fórmula I en combinación o alternancia con al menos un inhibidor adicional del sistema del complemento o un segundo compuesto activo con un mecanismo biológico de acción diferente. En una realización, puede proporcionarse un compuesto o sal de Fórmula I en combinación con un inhibidor de C5 del complemento o un inhibidor de la C5 convertasa. En otra realización, puede proporcionarse un compuesto o sal de Fórmula I en combinación con eculizumab. En una realización, puede proporcionarse un compuesto o sal de Fórmula I en combinación con inhibidores adicionales del factor D.

10

15

En una realización, puede proporcionarse un compuesto o sal de Fórmula I junto con un compuesto que inhiba una enzima que metabolice inhibidores de la proteasa. En una realización, puede proporcionarse un compuesto o sal de Fórmula I junto con ritonavir.

20

En realizaciones no limitantes, puede proporcionarse un compuesto o sal de Fórmula I junto con un inhibidor de proteasa, un regulador del complemento soluble, un anticuerpo terapéutico (monoclonal o policlonal), inhibidores de componentes del complemento, agonistas de receptores o ARNip.

Son ejemplos no limitantes de agentes activos en estas categorías:

25

Inhibidores de proteasas: concentrados de C1-INH derivado de plasma, por ejemplo, Ceter® (Sanquin), Berinert-P® (CSL Behring, Lev Pharma) y Cinryze®; e inhibidores de C1 humano recombinante, por ejemplo, Rhucin®; Reguladores solubles del complemento: Receptor soluble 1 del complemento (TP10) (Avant Immunotherapeutics); sCR1-sLe^x/TP-20 (Avant Immunotherapeutics); MLN-2222 /CAB-2 (Millenium Pharmaceuticals); Mirococept (Inflazyme Pharmaceuticals);

30

Anticuerpos terapéuticos: Eculizumab/Soliris (Alexion Pharmaceuticals); Pexelizumab (Alexion Pharmaceuticals); Ofatumumab (Genmab A/S); TNX-234 (Tanox); TNX-558 (Tanox); TA106 (Taligen Therapeutics); Neutrazumab (G2 Therapies); Anti-properdina (Novelmed Therapeutics); HuMax-CD38 (Genmab A/S); Inhibidores de componentes del complemento: Compstatina/POT-4 (Potentia Pharmaceuticals); ARC1905 (Archemix);

35

Agonistas de receptores: PMX-53 (Peptech Ltd.); JPE-137 (Jerini); JSM-7717 (Jerini); Otros: MBL humana recombinante (rhMBL; Enzon Pharmaceuticals).

40

En una realización, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento o prevención de la degeneración macular relacionada con la edad (DME) mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de una composición que comprenda un compuesto de la divulgación. En una realización, las composiciones de la presente divulgación se administran en combinación con un agente contra el VEGF. Los ejemplos no limitantes de agentes contra el VEGF incluyen, pero sin limitación, aflibercept (Eylea®; Regeneron Pharmaceuticals); ranibizumab (Lucentis®: Genentech y Novartis); y pegaptanib (Macugen®, OSI Pharmaceuticals y Pfizer); Bevacizumab (Avastin; Genentech/Roche); acetato de anecortano, lactato de escualamina y corticosteroides, incluyendo, pero sin limitación, acetónido de triamcinolona.

45

En otra realización, un compuesto de Fórmula I puede combinarse con un segundo agente con el fin de tratar un trastorno del ojo.

50

Los ejemplos de tipos de agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación para aplicaciones oculares incluyen fármacos antiinflamatorios, agentes antimicrobianos, agentes antiangiogénesis, inmunosupresores, anticuerpos, esteroides, fármacos antihipertensivos oculares y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de agentes terapéuticos incluyen amikacina, acetato de anecortano, antracenodiona, antraciclina, un azol, anfotericina B, bevacizumab, camptotecina, cefuroxima, cloranfenicol, clorhexidina, digluconato de clorhexidina, clotrimazol, una cefalosporina de clotrimazol, corticosteroides, dexametasona, desametazona, econazol, eftazidima, epipodofilotoxinas, fluconazol, flucitosina, fluoropirimidinas, fluoroquinolonas, gatifloxacino, glucopéptidos, imidazoles, itraconazol, ivermectina, ketoconazol, levofloxacino, macrólidos, miconazol, nitrato de miconazol, moxifloxacino, natamicina, neomicina, nistatina, ofloxacina, polihexametileno biguanida, prednisolona, acetato de prednisolona, pegaptanib, análogos de platino, polimicina B, isetonato de propamida, nucleósido de pirimidina, ranibizumab, lactato de escualamina, sulfonamidas, triamcinolona, acetónida de triamcinolona, triazoles, vancomicina, agentes contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), anticuerpos contra VEGF, fragmentos de anticuerpos contra VEGF, alcaloide de la vinca, timolol, betaxolol, travoprost, latanoprost, bimatoprost, brimonidina, dorzolamida, acetazolamida, pilocarpina, ciprofloxacino, azitromicina, gentamicina, tobramicina, cefazolina, voriconazol, ganciclovir, cidofovir, foscarnet, diclofenaco, nepafenaco, ketorolaco, ibuprofeno, indometacina, fluorometalona, rimexolona, anecortave, ciclosporina, metotrexato, tacrolimus y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de trastornos oculares que pueden tratarse de acuerdo con las composiciones y métodos que se desvelan en el presente documento incluyen

65

queratitis amebiana, queratitis fúngica, queratitis bacteriana, queratitis vírica, queratitis por oncocercosis, queratoconjuntivitis bacteriana, queratoconjuntivitis vírica, enfermedades distróficas corneales, distrofia endotelial de Fuchs, síndrome de Sjögren, síndrome de Stevens-Johnson, enfermedades autoinmunitarias de ojo seco, enfermedades ambientales de ojo seco, enfermedades de neovascularización corneal, profilaxis y tratamiento de rechazo de trasplante corneal, uveítis autoinmunitaria, uveítis infecciosa, uveítis anterior, uveítis posterior (incluyendo toxoplasmosis), pan-uveítis, una enfermedad inflamatoria del humor vítreo o la retina, profilaxis y tratamiento de la endoftalmitis, edema macular, degeneración macular, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética proliferativa y no proliferativa, retinopatía hipertensiva, una enfermedad autoinmunitaria de la retina, melanoma intraocular primario y metastásico, otros tumores metastásicos intraoculares, glaucoma de ángulo abierto, glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma pigmentario y combinaciones de los mismos.

Puede administrarse un compuesto de Fórmula I, o una combinación de Fórmula I y otro agente activo, en un compartimento ocular a través de inyección en la cámara vítrea, el espacio subretiniano, el espacio subcoroideo, la epiesclera, la conjuntiva, la esclera, la cámara anterior, y la córnea y los compartimentos en la misma (por ejemplo, subepitelial, intraestromal, endotelial).

En una realización alternativa, puede administrarse un compuesto de Fórmula I, o una combinación de Fórmula I y otro agente activo, en un compartimento ocular a través de la unión a una partícula penetrante de la mucosa para tratar una afección ubicada en la cámara vítrea, el espacio subretiniano, el espacio subcoroideo, la epiesclera, la conjuntiva, la esclera o la cámara anterior, y la córnea y los compartimentos en la misma (por ejemplo, subepitelial, intraestromal, endotelial). Se conocen en la técnica partículas penetrantes de la mucosa y se describen, por ejemplo, en la solicitud PCT publicada WO 2013166436 de Kala Pharmaceuticals.

En otras realizaciones, se proporciona una composición que comprende compuesto de Fórmula I adecuado para la administración tópica a un ojo. La composición farmacéutica comprende una pluralidad de partículas recubiertas, que comprenden una partícula central que comprende un compuesto de Fórmula I, en la que la Fórmula I constituye al menos aproximadamente el 80 % en peso de la partícula central y un recubrimiento que comprende uno o más agentes que alteran la superficie, en la que el uno o más agentes que alteran la superficie comprenden al menos uno de entre un poloxámero, un poli(alcohol vinílico) o un polisorbato. El uno o más agentes que alteran la superficie están presentes en la superficie externa de la partícula central a una densidad de al menos 0,01 moléculas/nm. El uno o más agentes que alteran la superficie están presentes en la composición farmacéutica en una cantidad de entre aproximadamente el 0,001 % y aproximadamente el 5 % en peso. La pluralidad de partículas recubiertas tiene una dimensión transversal más pequeña promedio de menos de aproximadamente 1 micrómetro. La composición farmacéutica también incluye uno o más vehículos, aditivos y/o diluyentes oftálmicamente aceptables.

Un experto habitual en la materia apreciará que las partículas adecuadas para su uso con los métodos que se desvelan en el presente documento pueden existir en una diversidad de formas, incluyendo, pero sin limitación, esferoides, varillas, discos, pirámides, cubos, cilindros, nanohélices, nanocadenas, nanoanillos, partículas en forma de varillas, partículas en forma de flecha, partículas en forma de lágrima, partículas en forma de tetrápodos, partículas en forma de prisma y una pluralidad de otras formas geométricas y no geométricas. En algunas realizaciones, las partículas que se desvelan en el presente documento tienen una forma esférica.

Se desvela un método de tratamiento o prevención de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de la presente invención. En una realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento o prevención de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de la presente invención en combinación o alternancia con inhibidores adicionales del sistema del complemento u otro compuesto activo con un mecanismo biológico de acción diferente. Se desvela adicionalmente un método de tratamiento o prevención de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de la divulgación en combinación o alternancia con eculizumab.

En una realización, la divulgación proporciona un método de tratamiento o prevención de la artritis reumatoide mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de la divulgación. En una realización, la divulgación proporciona un método de tratamiento o prevención de la artritis reumatoide mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de la presente invención en combinación o alternancia con un inhibidor adicional del sistema del complemento. En otra realización, la divulgación proporciona un método de tratamiento o prevención de la artritis reumatoide mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de la divulgación en combinación o alternancia con metotrexato.

En determinadas realizaciones, un compuesto de Fórmula I se administra en combinación o alternancia con al menos un fármaco contra la artritis reumatoide seleccionado entre: salicilatos incluyendo aspirina (Anacin, Ascriptin, Aspirina Bayer, Ecotrin) y salsalato (Mono-Gesic, Salgesic); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE); inhibidores no selectivos de enzimas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2), incluyendo diclofenaco (Cataflam, Voltaren), ibuprofeno (Advil, Motrin), ketoprofeno (Orudis), naproxeno (Aleve, Naprosyn), piroxicam (Feldene), etodolaco (Lodine),

indometacina, oxaprozina (Daypro), nabumetona (Relafen) y meloxicam (Mobic); inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) incluyendo Celecoxib (Celebrex); fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARME), incluyendo azatioprina (Imuran), ciclosporina (Sandimmune, Neoral), sales de oro (Ridaura, Solganal, Aurolate, Myochrysine), hidroxycloquin (Plaquenil), leflunomida (Arava), metotrexato (Rheumatrex), penicilamina (Cuprimine) y sulfasalazina (Azulfidine); fármacos biológicos incluyendo abatacept (Orencia), etanercept (Enbrel), infliximab (Remicade), adalimumab (Humira) y anakinra (Kineret); corticoesteroides incluyendo betametasona (Celestone Soluspan), cortisona (Cortone), dexametasona (Decadron), metilprednisolona (SoluMedrol, DepoMedrol), prednisolona (Delta-Cortef), prednisona (Deltasone, Orasone) y triamcinolona (Aristocort); sales de oro, incluyendo Auranofina (Ridaura); Aurotioglucosa (Solganal); Aurolato; Miocrisina; o cualquier combinación de los mismos.

En una realización, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento o prevención de la esclerosis múltiple mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de la divulgación. En una realización, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento o prevención de la esclerosis múltiple mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de la divulgación en combinación o alternancia con inhibidores adicionales del sistema del complemento. En otra realización, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento o prevención de la esclerosis múltiple mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de la divulgación en combinación o alternancia con un corticoesteroide. Los ejemplos de corticoesteroides incluyen, pero sin limitación, prednisona, dexametasona, solumedrol y metilprednisolona.

En una realización, un compuesto de Fórmula I se combina con al menos un fármaco contra la esclerosis múltiple seleccionado entre: Aubagio (teriflunomida), Avonex (interferón beta-la), Betaseron (interferón beta-lb), Copaxone (acetato de glatirámico), Extavia (interferón beta-lb), Gilenya (fingolimod), Lemtrada (alemtuzumab), Novantrone (mitoxantrona), Plegriid (peginterferón beta-la), Rebif (interferón beta-la), Tecfidera (fumarato de dimetilo), Tysabri (natalizumab), Solu-Medrol (metilprednisolona), Deltasone oral de dosis alta (prednisona), H.P. Acthar Gel (ACTH) y combinaciones de los mismos.

En un aspecto, puede proporcionarse un compuesto o sal de Fórmula I en combinación o alternancia con un agente inmunosupresor o un agente antiinflamatorio.

En una realización de la presente divulgación, un compuesto que se describe en el presente documento puede administrarse en combinación o alternancia con al menos un agente inmunosupresor. El agente inmunosupresor como ejemplos no limitantes, puede ser un inhibidor de calcineurina, por ejemplo, una ciclosporina o una ascomicina, por ejemplo, Ciclosporina A (NEORAL®), FK506 (tacrolimus), pimecrolimus, un inhibidor de mTOR, por ejemplo, rapamicina o un derivado de la misma, por ejemplo, Sirolimus (RAPAMUNE®), Everolimus (Certican®), temsirolimus, zotarolimus, biolimus-7, biolimus-9, un rapalog, por ejemplo, ridaforolimus, azatioprina, campath 1H, un modulador del receptor SIP, por ejemplo, fingolimod o un análogo del mismo, un anticuerpo anti IL-8, ácido micofenólico o una sal del mismo, por ejemplo, sal de sodio, o un profármaco del mismo, por ejemplo, micofenolato de mofetilo (CELLCEPT®), OKT3 (ORTHOCLONE OKT3®), Prednisona, ATGAM®, THYMOGLOBULIN®, Brequinar de sodio, OKT4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-desoxiespergualina, tresperimus, Leflunomida ARAVA®, CTLA1-Ig, anti-CD25, anti-IL2R, Basiliximab (SIMULECT®), Daclizumab (ZENAPAX®), mizoribina, metotrexato, dexametasona, ISAtx-247, SDZ ASM 981 (pimecrolimus, Elidel®), CTLA41 g (Abatacept), belatacept, LFA31 g, etanercept (comercializado como Enbrel® por Immunex), adalimumab (Humira®), infliximab (Remicade®), un anticuerpo anti-LFA-1, natalizumab (Antegren®), Enlimomab, gavilimomab, inmunoglobulina antitimocito, siplizumab, Alefacept efalizumab, pentasa, mesalazina, asacol, fosfato de codeína, benorilato, fenbufeno, naprosyn, diclofenaco, etodolaco e indometacina, aspirina e ibuprofeno.

Los ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen metotrexato, dexametasona, alcohol de dexametasona, fosfato de sodio de dexametasona, acetato de fluorometalona, alcohol de fluorometalona, etabonato de lotoprendol, medrisona, acetato de prednisolona, fosfato de sodio de prednisolona, difluprednato, rimexolona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, lodoxamida trometamina, aspirina, ibuprofeno, suprofen, piroxicam, meloxicam, flubiprofeno, naproxeno, ketoprofeno, tenoxicam, diclofenaco de sodio, fumarato de ketotifeno, diclofenaco de sodio, nepafenaco, bromfenaco, flurbiprofeno de sodio, suprofen, celecoxib, naproxeno, rofecoxib, glucocorticoides, diclofenaco y cualquier combinación de los mismos. En una realización, un compuesto de Fórmula I se combina con uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) seleccionados entre naproxeno de sodio (Anaprox), celecoxib (Celebrex), sulindaco (Clinoril), oxaprozina (Daypro), salsalato (Disalcid), diflunisal (Dolobid), piroxicam (Feldene), indometacina (Indocin), etodolaco (Lodine), meloxicam (Mobic), naproxeno (Naprosyn), nabumetona (Relafen), ketorolaco trometamina (Toradol), naproxeno/esomeprazol (Vimovo) y diclofenaco (Voltaren) y combinaciones de los mismos.

VI. PROCESO DE PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE FÓRMULA I

ABREVIATURAS

(Boc)₂O dicarbonato de di-*tert*-butilo

ACN	Acetonitrilo
AcOEt, EtOAc	acetato de etilo
CH ₃ OH, MeOH	Metanol
CsF	Fuoruro de cesio
CuI	Yoduro cuproso
DCM, CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
DIEA, DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPPA	Difenil fosforil azida
Et ₃ N, TEA	Trietilamina
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
HATU	3-Óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
HCl	Ácido clorhídrico
ⁱ Pr ₂ NEt	N,N-diisopropiletilamina
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
LiOH	Hidróxido de litio
MTBE	Metil ^t butiléter
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NaCl	Cloruro de sodio
NaH	Hidruro de sodio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NEt ₃	Trimetilamina
Pd(OAc) ₂	Acetato de paladio
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
Pd(PPh ₃) ₄	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (O)
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
PPh ₃	Trifenilfosfina
TA	Temperatura ambiente
^t BuOK	<i>tert</i> -Butóxido de potasio
TEA	Trimetilamina
TFA	ácido trifluoroacético
Tf ₂ O	anhídrido trifluorometanosulfónico
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMSBr	Bromotrimetilsilano
^t R	Tiempo de retención
Zn (CN) ₂	Cianuro de cinc

MÉTODOS GENERALES

- 5 Todas las reacciones no acuosas se realizaron en una atmósfera de argón seco o nitrógeno gaseoso usando disolventes anhidros. El progreso de las reacciones y la pureza de los compuestos objetivo se determinaron usando uno de los dos métodos de cromatografía líquida (CL) que se enumeran a continuación. La estructura de los materiales de partida, los productos intermedios y los productos finales se confirmó mediante técnicas analíticas convencionales, incluyendo espectroscopía de RMN y espectrometría de masas.

10 Método A de CL

Instrumento: Waters Acquity Ultra Performance LC
 Columna: ACQUITY UPLC BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,7 μm
 Temperatura de la columna: 40 °C

- 15 Fase móvil: Disolvente A: H₂O + FA al 0,05 %; Disolvente B: CH₃CN + FA al 0,05 %
 Caudal: 0,8 ml/min
 Gradiente: 0,24 min a B al 15 %, gradiente de 3,26 min (B al 15-85 %), después 0,5 min a B al 85 %.
 Detección: UV (PDA), EPE y EM (SQ en modo EI)

20 Método B de LC

Instrumento: Shimadzu LC-2010A HT

Columna: Athena, C18-WP, 50 x 4,6 mm, 5 µm

Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil: Disolvente A: H₂O/CH₃OH/FA = 90/10/0,1; Disolvente B: H₂O/CH₃OH/FA = 10/90/0,1

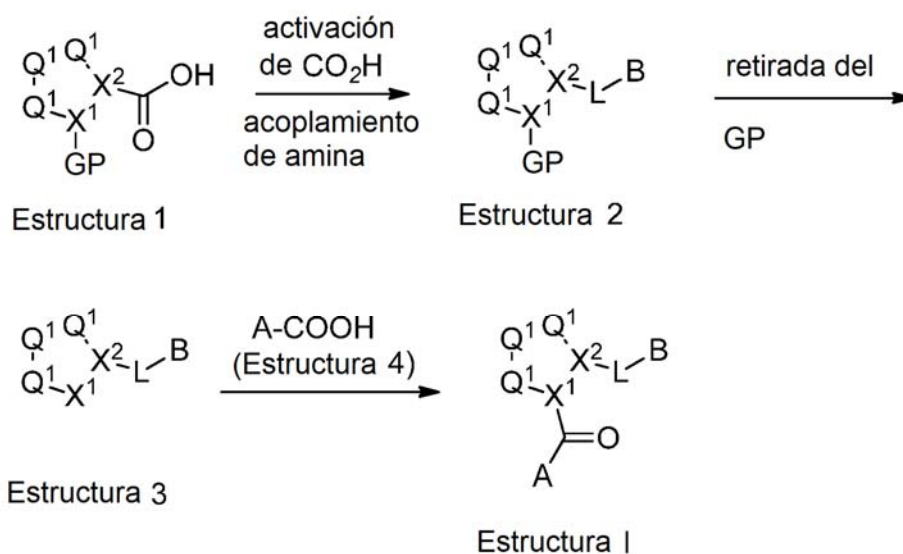
5 Caudal: 3 ml/min

Gradiente: 0,4 min a B al 30 %, gradiente de 3,4 min (B al 30-100 %), después de 0,8 min a B al 100 %

Detección: UV (220/254 nm)

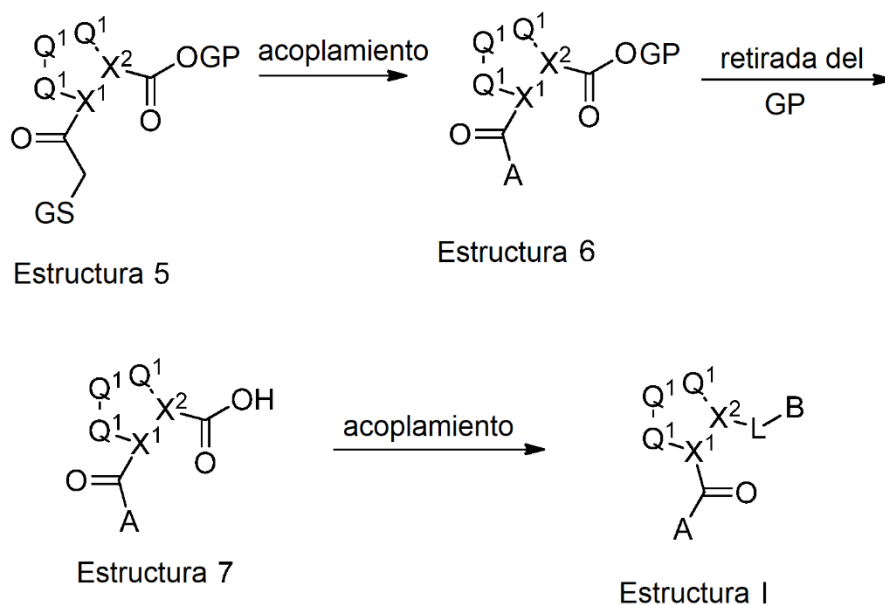
Ejemplo 1. vía general de síntesis

10 Un compuesto de la presente divulgación puede prepararse, por ejemplo, a partir de un núcleo central. En una realización, por ejemplo, el núcleo central Estructura 1 es un aminoácido N-prottegido donde X¹ es nitrógeno y GP = grupo protector (por sus siglas en inglés). En una realización, el núcleo central está acoplado a una amina para generar una amida de Estructura 2 (en la que L-B incluye un resto C(O)N). La Estructura 2 puede desprotegerse para generar la Estructura 3. La Estructura 3 se acopla con la Estructura 4 (A-COOH) para generar un segundo enlace amida, formando un compuesto dentro de la Fórmula I. La química se ilustra en la Vía 1.



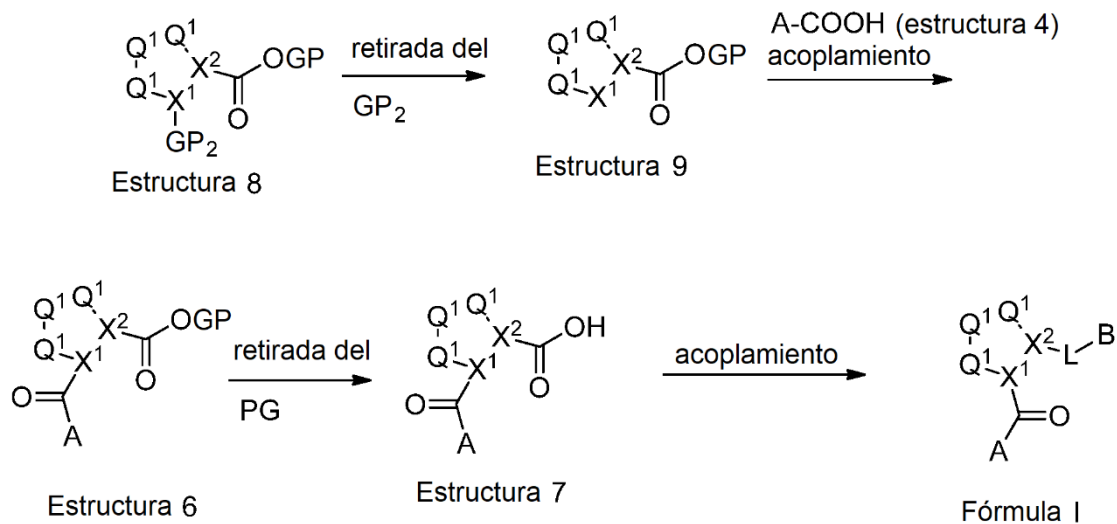
Vía 1

20 En una realización alternativa, el núcleo central Estructura 5 se hace reaccionar con un compuesto heterocíclico o heteroarilo para generar un compuesto de Estructura 6. En una realización, la Estructura 6 se desprotege para generar un ácido carboxílico, Estructura 7. En una realización, la Estructura 7 se acopla con una amina para generar un compuesto de Fórmula I. Esta química se ilustra en la Vía 2.



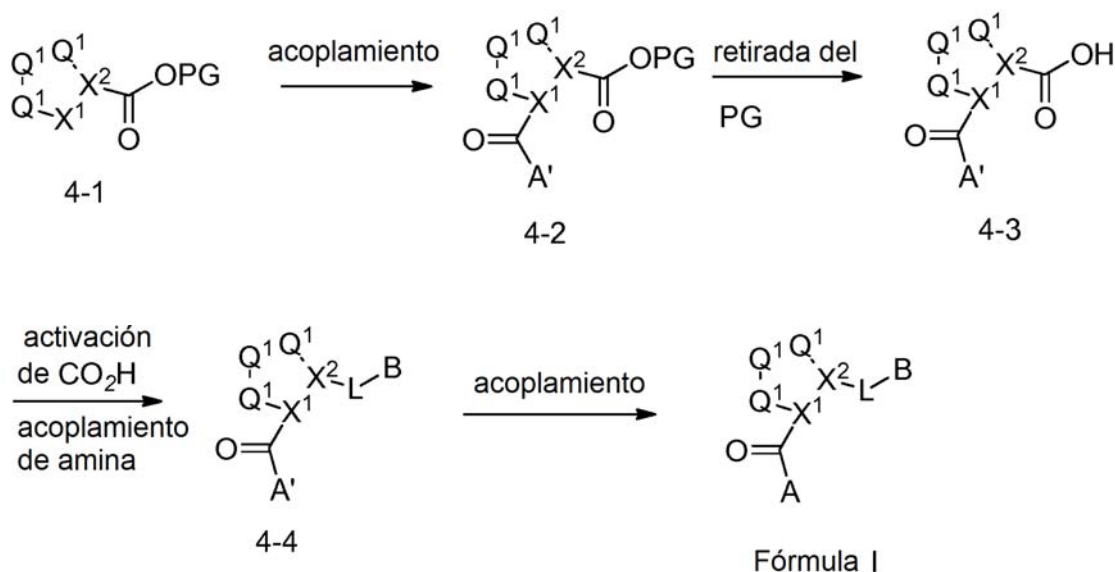
Vía 2

En una realización alternativa, la Estructura 8 se desprotege para generar una amina que es la Estructura 9. Después, la Estructura 9 se acopla para generar una amida que es la Estructura 6. Después, la Estructura 6 se desprotege para generar un ácido carboxílico que es la Estructura 7. Después, la Estructura 7 se acopla para formar la amida que cae dentro de la Fórmula I. La química se ilustra en la Vía 3.

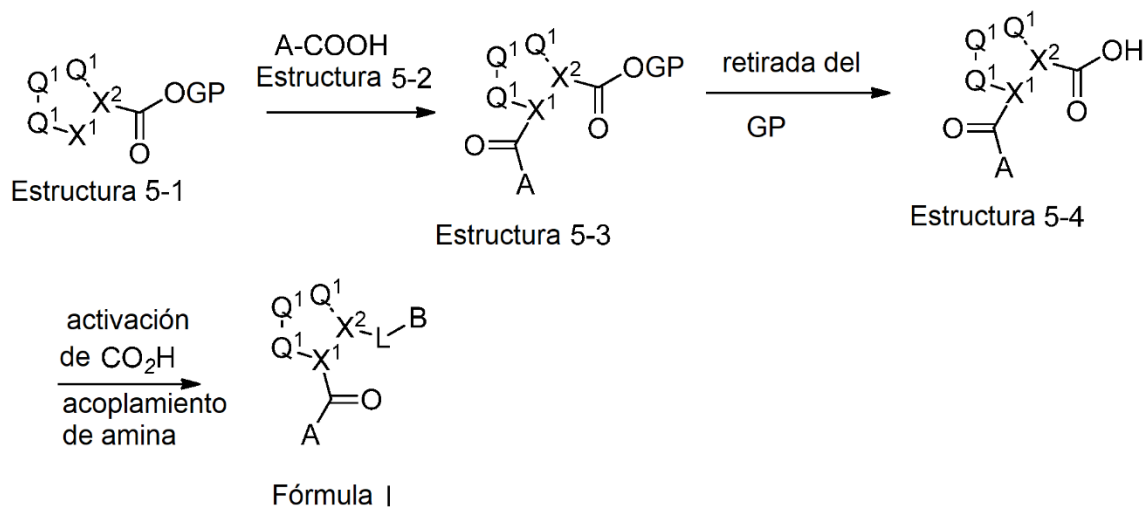


Vía 3

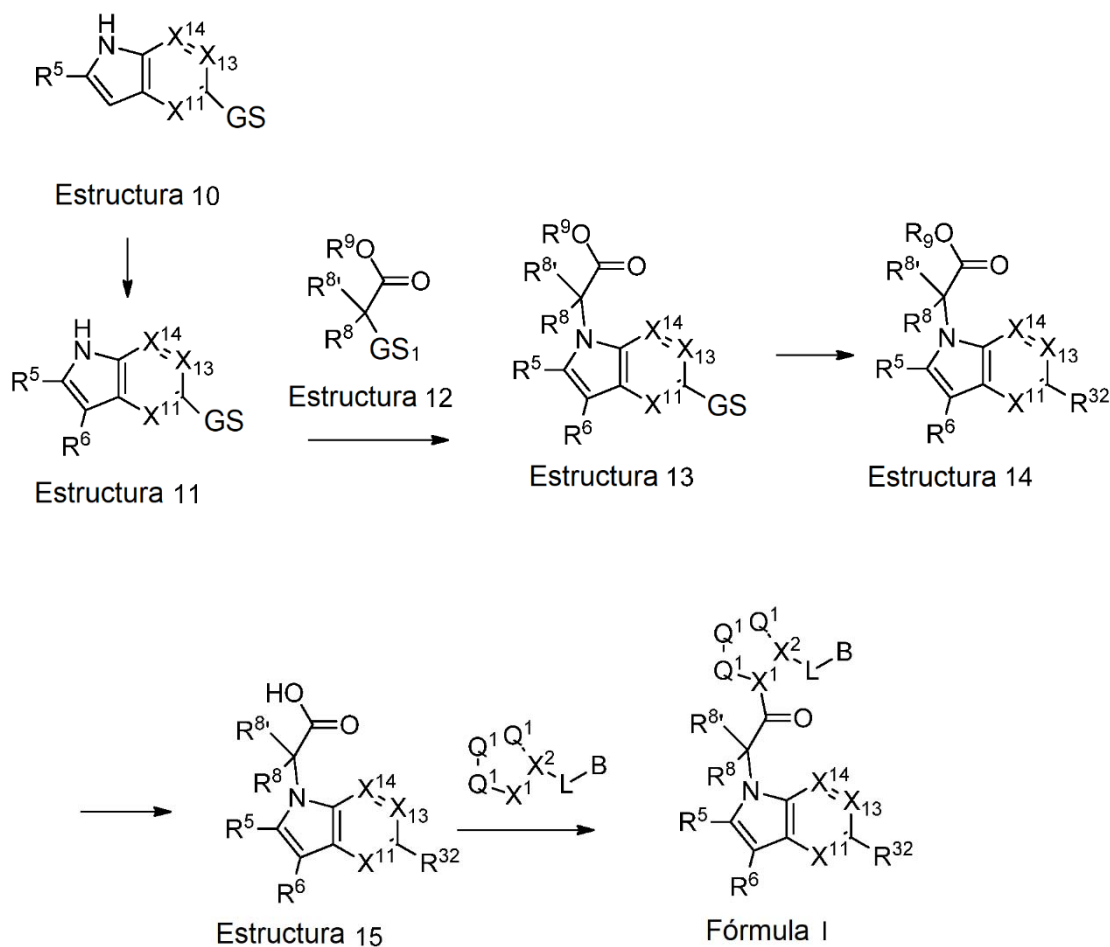
En una realización alternativa, un resto heteroarilo o arilo, 4-1, se acopla con un núcleo central para generar 4-2. El ácido protegido, 4-2 se desbloquea para formar el ácido carboxílico, 4-3. Después, el ácido carboxílico se acopla para formar una amida (L-B) que es 4-4. El resto heteroarilo o arilo, A', puede derivarse después adicionalmente para añadir sustituyentes en las posiciones X¹¹, X¹², X¹³ y X¹⁴ para generar compuestos de Fórmula I. Esta química se ilustra en la Vía 4.



- En una realización alternativa, la Estructura 5-1 se acopla con un ácido, la Estructura 5-2, para generar la Estructura 5-3. El ácido carboxílico, la Estructura 5-3, se desbloquea para generar un ácido carboxílico que es la Estructura 5-4. La Estructura 5-4 de ácido carboxílico se acopla con una amina para formar el producto de amida (L-B) que es un compuesto dentro de la Fórmula I. Esta química se ilustra en la Vía 5.



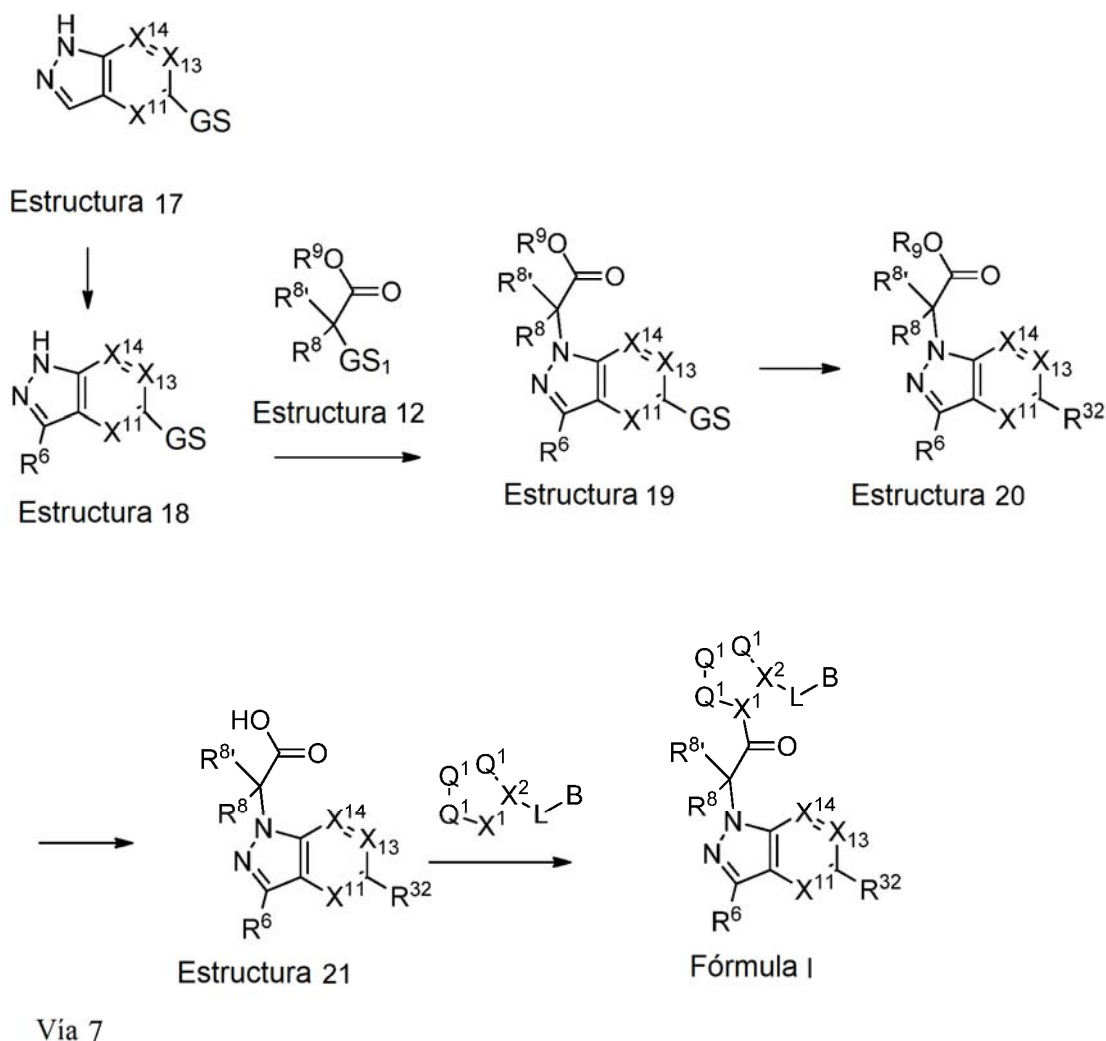
- En una realización alternativa, un compuesto heteroarilo de Estructura 10 se acila para generar un compuesto de Estructura 11, en la que L-G es un grupo saliente. Como ejemplo, el grupo saliente puede ser un haluro, por ejemplo, bromuro. La Estructura 11 se acopla con la Estructura 12 para generar la Estructura 13. En algunas realizaciones, GSi es un grupo saliente. En algunas realizaciones, el GSi es un haluro. La Estructura 13 se acopla con un compuesto de arilo, heteroarilo o heterocíclico para generar la Estructura 14. En algunas realizaciones, la Estructura 13 se trata con un ácido aril o heteroaril borónico, o ácido borónico heterocíclico, un catalizador organometálico, una base y un disolvente orgánico. En algunas realizaciones, el catalizador organometálico es tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0). En algunas realizaciones, la base es carbonato de cesio. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico es DMF. La Estructura 14 se trata con un ácido orgánico tal como, pero sin limitación, ácido trifluoroacético para generar Estructura 15. La Estructura 15 se acopla con la Estructura 3 de la Vía 1 para generar un compuesto dentro de la Fórmula I. Esta química se ilustra en la Vía 6.



Vía 6

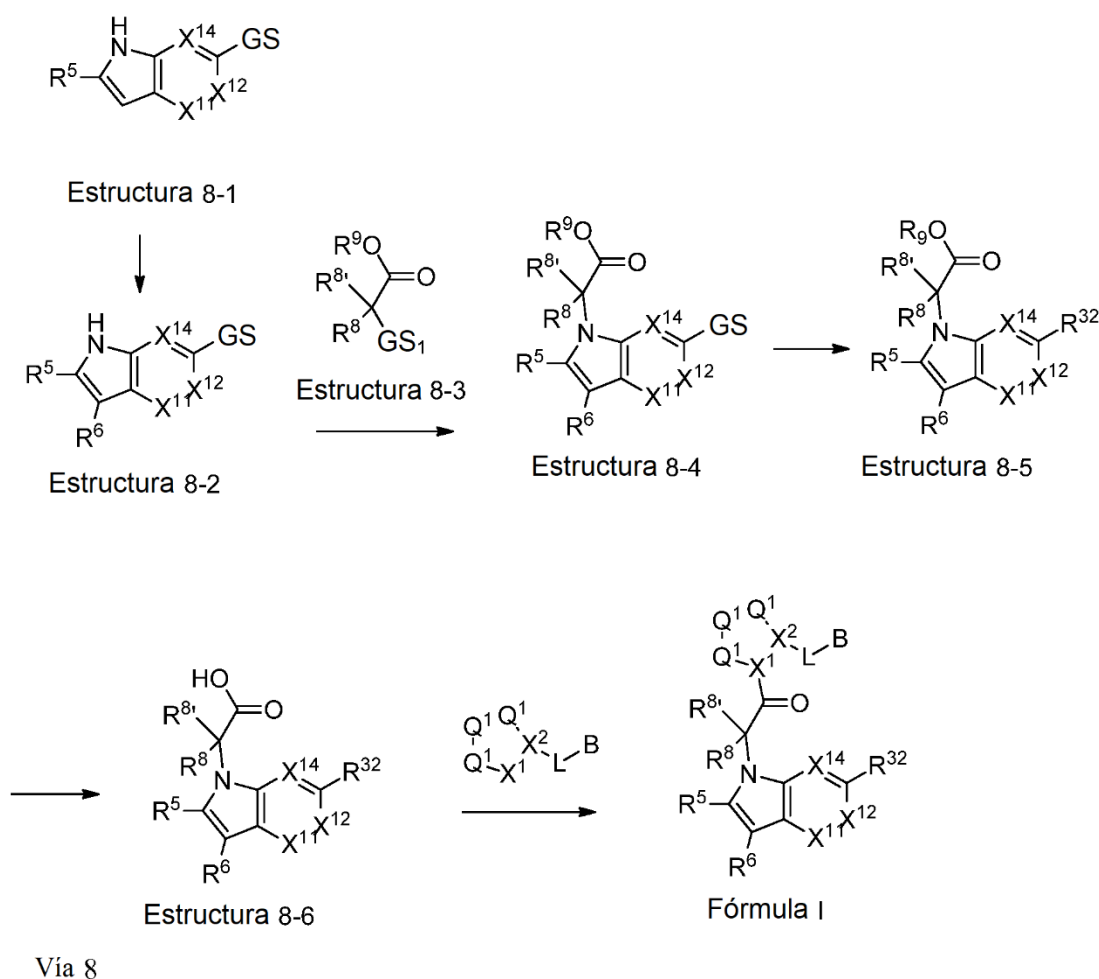
En una realización alternativa, un compuesto heteroarilo de Estructura 17 se acila para generar un compuesto de Estructura 18, en la que L-G es un grupo saliente. Como ejemplo, el grupo saliente puede ser un haluro, por ejemplo, bromuro. La Estructura 18 se acopla con un éster activado, la Estructura 12 de la Vía 6, en la que GS_i puede ser un halógeno para generar la Estructura 19.

La Estructura 19 se acopla con un compuesto de arilo, heteroarilo o heterocíclico para generar la Estructura 20. En algunas realizaciones, la Estructura 19 se trata con un ácido aril o heteroaril borónico, o ácido borónico heterocíclico, un catalizador organometálico, una base y un disolvente orgánico. En algunas realizaciones, el catalizador organometálico es tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0). En algunas realizaciones, la base es carbonato de cesio. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico es DMF. La Estructura 20 se trata con un ácido orgánico tal como, pero sin limitación, ácido trifluoroacético para generar Estructura 21. La Estructura 21 se acopla con la Estructura 3 de la Vía 1 para generar un compuesto dentro de la Fórmula I. Esta química se ilustra en la Vía 7.

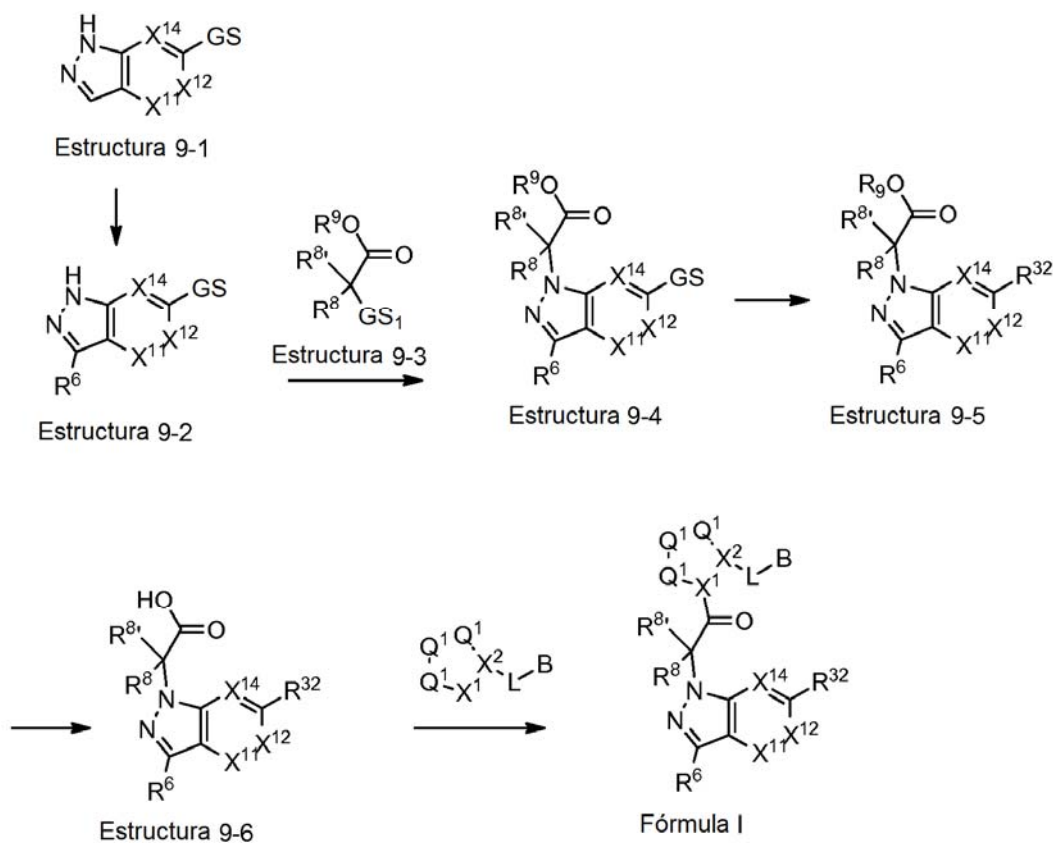


En una realización alternativa, un compuesto heteroarilo de Estructura 8-1 se acila para generar un compuesto de Estructura 8-2, en la que L-G es un grupo saliente. Como ejemplo, el grupo saliente puede ser un haluro, por ejemplo, bromuro. La Estructura 8-2 se acopla con la Estructura 8-3 para generar la Estructura 8-4. En algunas realizaciones, GS_i es un grupo saliente. En algunas realizaciones, el GS_i es un haluro.

La Estructura 8-4 se acopla con un compuesto de arilo, heteroarilo o heterocíclico para generar la Estructura 8-5. En algunas realizaciones, la Estructura 8-4 se trata con un ácido aril o heteroaril borónico, o ácido borónico heterocíclico, un catalizador organometálico, una base y un disolvente orgánico. En algunas realizaciones, el catalizador organometálico es tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0). En algunas realizaciones, la base es carbonato de cesio. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico es DMF. La Estructura 8-5 se trata con un ácido orgánico tal como, pero sin limitación, ácido trifluoroacético para generar la Estructura 8-6. La Estructura 8-6 se acopla con la Estructura 3 de la Vía 1 para generar un compuesto dentro de la Fórmula I. Esta química se ilustra en la Vía 8.



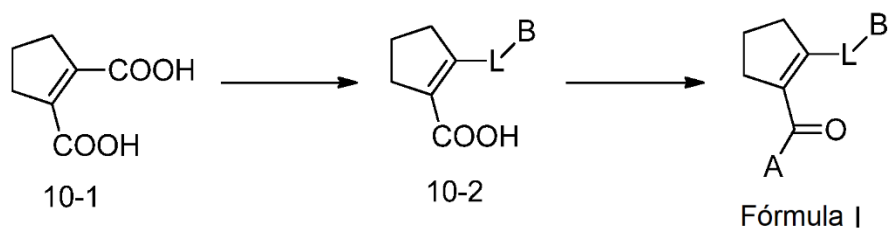
En una realización alternativa, un compuesto heteroarilo de Estructura 9-1 se acila para generar un compuesto de Estructura 9-2, en la que L-G es un grupo saliente. Como ejemplo, el grupo saliente puede ser un haluro, por ejemplo, bromuro. La Estructura 9-2 se acopla con un éster activado, la Estructura 9-3, en la que GS₁ puede ser un haluro para generar la Estructura 9-4. La Estructura 9-4 se acopla con un compuesto de arilo, heteroarilo o heterocíclico para generar la Estructura 9-5. En algunas realizaciones, la Estructura 9-4 se trata con un ácido aril o heteroaril borónico, o ácido borónico heterocíclico, un catalizador organometálico, una base y un disolvente orgánico. En algunas realizaciones, el catalizador organometálico es tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0). En algunas realizaciones, la base es carbonato de cesio. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico es DMF. La Estructura 9-5 se trata con un ácido orgánico tal como, pero sin limitación, ácido trifluoroacético para generar la Estructura 9-6. La Estructura 9-6 se acopla con la Estructura 3 de la Vía 1 para generar un compuesto dentro de la F6rmula I. Esta química se ilustra en la Vía 9.



Vía 9

En una realización alternativa, La Estructura 10-1 se acopla con una amina para generar una amida (L-B) y Estructura 10-2. La Estructura 10-2, se acopla con una amina para generar compuestos dentro de la Fórmula I. Esta química se ilustra en la Vía 10.

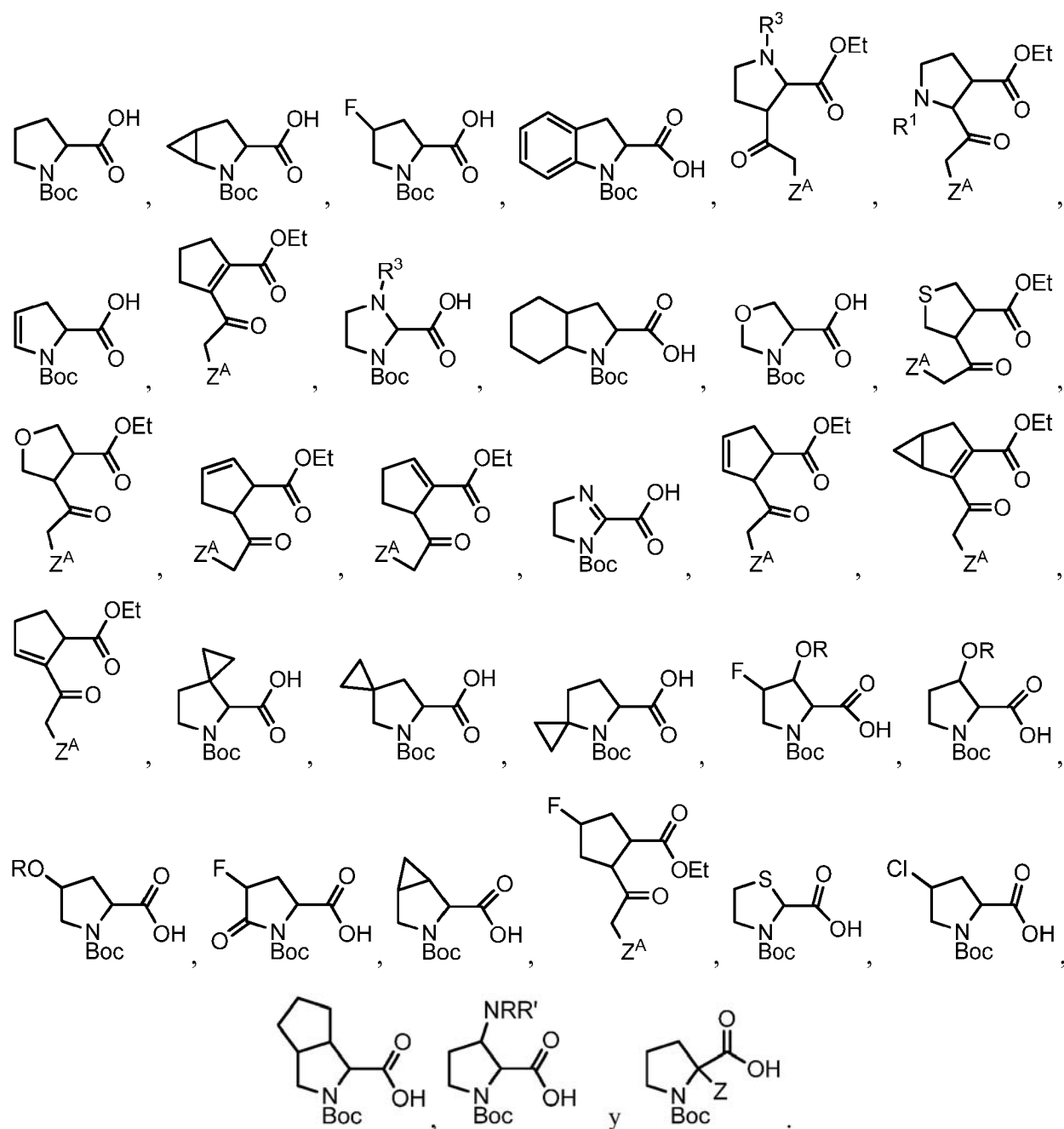
5



Vía 10

Ejemplo 2. ejemplos de sintones centrales

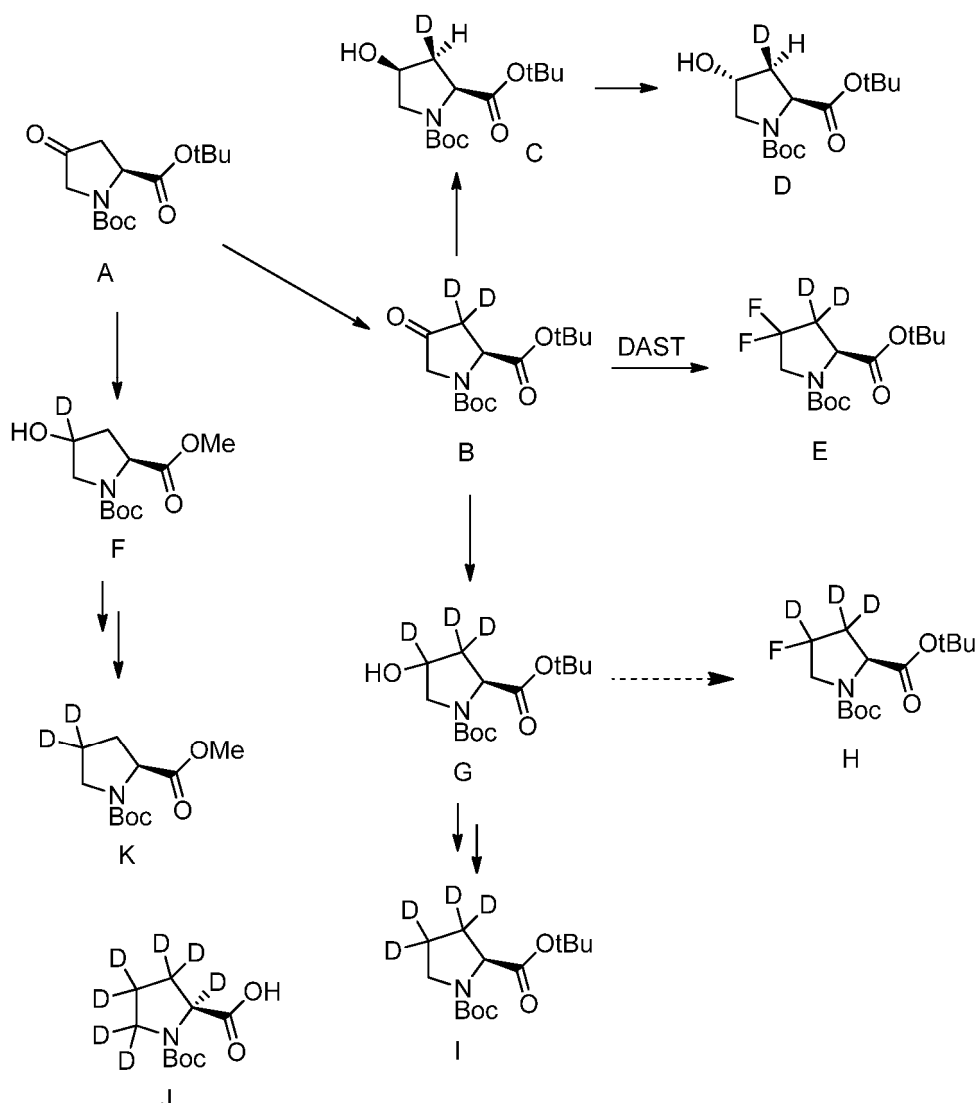
10



5

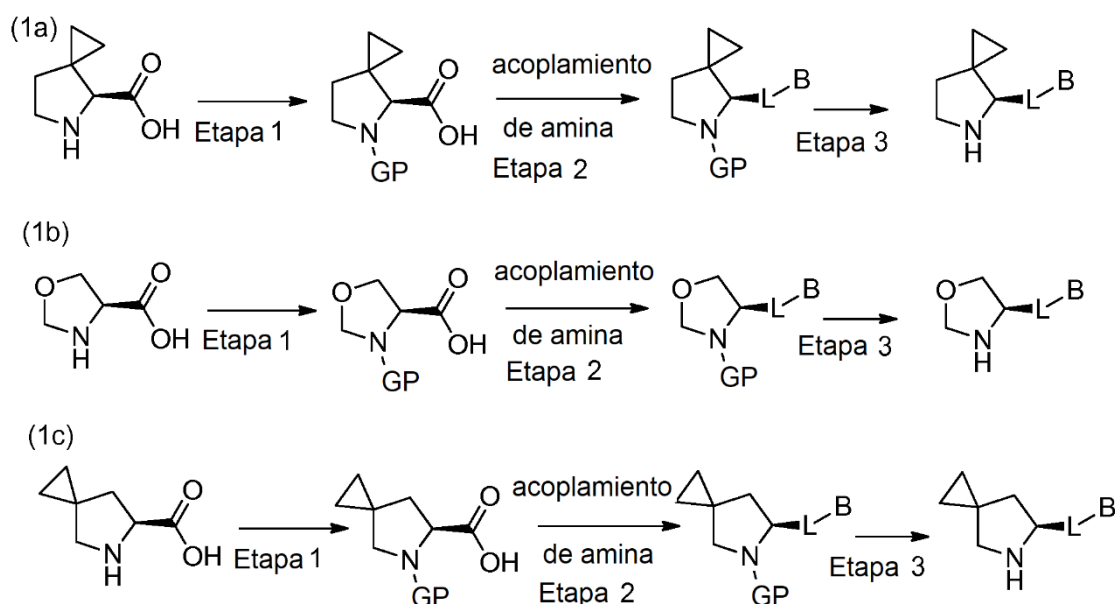
Z^A es halógeno.

10 En una realización, se desvelan sintones de L-prolina deuterados. Los sintones deuterados incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, los siguientes compuestos:



la Estructura A puede tratarse con óxido de deuterio para generar la Estructura B. Véase, Barraclough, P. et al. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 4653-4655; Barraclough, P. et al. *Org. Biomol. Chem.* 2006, 4, 1483-1491 y el documento WO 2014/037480 (p. 103). La Estructura B puede reducirse para generar la Estructura C. Véase, Barraclough, P. et al. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 4653-4655; Barraclough, P. et al. *Org. Biomol. Chem.* 2006, 4, 1483-1491. La Estructura C puede tratarse con condiciones de reacción de Mitsunobu para generar la Estructura D. La Estructura B puede tratarse con DAST para generar la Estructura E. Véase, el documento WO 2014/037480. La Estructura A puede tratarse con borodeuteruro de sodio para generar la Estructura F. Véase, Dormoy, J. -R.; Castro, B. *Synthesis* 1986, 81-82. El Compuesto F puede usarse para generar la Estructura K. Véase, Dormoy, J. -R.; Castro, B. *Synthesis* 1986, 81-82. La Estructura B puede tratarse con un agente reductor deuterado, por ejemplo, borodeuteruro de sodio para generar la Estructura G. La Estructura G puede tratarse con DAST para generar la Estructura H. La Estructura F puede usarse para generar la Estructura K. Véase, Dormoy, J. -R.; Castro, B. *Synthesis* 1986, 81-82. La Estructura G puede usarse para generar la Estructura I. La Estructura J puede prepararse de acuerdo con Hruby, V. J. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 202-212. Las Estructuras A-J pueden usarse para preparar compuestos de Fórmula I.

Ejemplo 3. preparación de sintones I-b-centrales

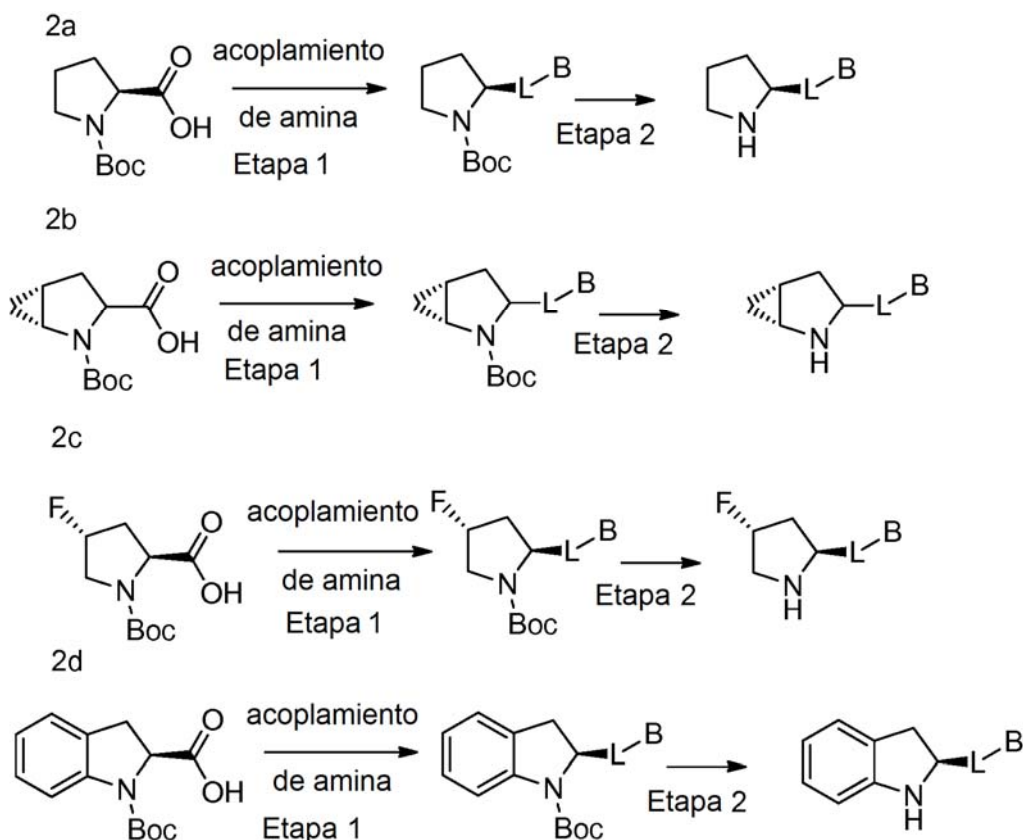


Vías 1a, 1b y 1c.

En la Vía 1a, puede prepararse ácido 5-azaspiro[2,4]heptano-4,5-dicarboxílico, éster 5-(1,1-dimetiletilico), (4S)-, CAS 209269-08-9, como se describe en Tandon, M. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 1139-1144. En la Etapa 2, el azaespiro[2,4]heptano protegido se acopla con una amina en presencia de un disolvente orgánico, una base y un reactivo de acoplamiento para generar un enlace amida; el resto L-B. En una realización, la amina es (3-cloro-2-fluorofenil) metanamina. En una realización, el disolvente orgánico es DMF. En una realización, la base es diisopropiletilamina. En una realización, el reactivo de acoplamiento es HATU. En la Etapa 3, el grupo protector se retira. En una realización, el material de partida se hace reaccionar con un ácido en presencia de un disolvente orgánico. En una realización, el ácido es ácido clorhídrico 4 N. En una realización, el disolvente orgánico es dioxano.

En la Vía 1b, el ácido (4S) 4-oxazolidinacarbónico, clorhidrato se trata con un reactivo protector de amina. En una realización, el reactivo protector de amina es dicarbonato de di-*terc*-butilo. En otra realización, el ácido 3,4-oxazolidinedicarboxílico, éster 3-(1,1-dimetiletilico), (4S)-, está disponible en el mercado en JPM2 Pharmaceuticals. En una realización, la reacción se realiza en un disolvente orgánico en presencia de una base. En una realización, el disolvente orgánico es acetonitrilo. En una realización, la base es 4-dimentilaminopiridina (DMAP). En la Etapa 2, el ácido 4-oxazolidinacarbónico protegido se acopla con una amina en presencia de un disolvente orgánico, una base y un reactivo de acoplamiento para generar un enlace amida; el resto L-B. En una realización, la amina es (3-cloro-2-fluorofenil) metanamina. En una realización, el disolvente orgánico es DMF. En una realización, la base es diisopropiletilamina. En una realización, el reactivo de acoplamiento es HATU. En la Etapa 3, el grupo protector se retira. En una realización, el material de partida se hace reaccionar con un ácido en presencia de un disolvente orgánico. En una realización, el ácido es ácido clorhídrico 4 N. En una realización, el disolvente orgánico es dioxano.

En la Vía 1c, el ácido (S)-5-(*terc*-butoxycarbonil)-5-azaspiro[2,4]heptano-6-carboxílico, CAS 1129634-44-1, está disponible en el mercado en Ark Pharm. En la Etapa 2, el ácido carboxílico se acopla con una amina en presencia de un disolvente orgánico, una base y un reactivo de acoplamiento para generar un enlace amida; el resto L-B. En una realización, la amina es (3-cloro-2-fluorofenil) metanamina. En una realización, el disolvente orgánico es DMF. En una realización, la base es diisopropiletilamina. En una realización, el reactivo de acoplamiento es HATU. En la Etapa 3, el grupo protector se retira. En una realización, el material de partida se hace reaccionar con un ácido en presencia de un disolvente orgánico. En una realización, el ácido es ácido clorhídrico 4 N. En una realización, el disolvente orgánico es dioxano.



Vías 2a, 2b, 2c y 2d.

En la Vía 2a, la Boc-L-prolina disponible en el mercado se acopla con una amina en presencia de un disolvente orgánico, una base y un reactivo de acoplamiento para generar un enlace amida; el resto L-B. En una realización, la amina es (3-cloro-2-fluorofenil) metanamina. En una realización, el disolvente orgánico es DMF. En una realización, la base es diisopropiletilamina. En una realización, el reactivo de acoplamiento es HATU. En la Etapa 2, el grupo protector Boc se retira. En una realización, el material de partida se hace reaccionar con un ácido en presencia de un disolvente orgánico. En una realización, el ácido es ácido clorhídrico 4 N. En una realización, el disolvente orgánico es dioxano.

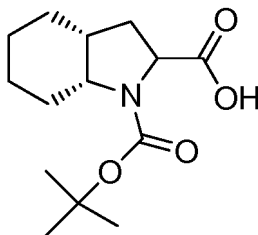
En la Vía 2b, el ácido (1R, 3S, 5R)-2-[(*tert*-butoxi)carbonil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico disponible en el mercado, de Enamine, se acopla con una amina en presencia de un disolvente orgánico, una base y un reactivo de acoplamiento para generar un enlace amida; el resto L-B. En una realización, la amina es (3-cloro-2-fluorofenil) metanamina. En una realización, el disolvente orgánico es DMF. En una realización, la base es diisopropiletilamina. En una realización, el reactivo de acoplamiento es HATU. En la Etapa 2, el grupo protector Boc se retira. En una realización, el material de partida se hace reaccionar con un ácido en presencia de un disolvente orgánico. En una realización, el ácido es ácido clorhídrico 4 N. En una realización, el disolvente orgánico es dioxano.

En la Vía 2c, ácido (2S,4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico disponible en el mercado, de Manchester Organics, se acopla con una amina en presencia de un disolvente orgánico, una base y un reactivo de acoplamiento para generar un enlace amida; el resto L-B. En una realización, la amina es (3-cloro-2-fluorofenil) metanamina. En una realización, el disolvente orgánico es DMF. En una realización, la base es diisopropiletilamina. En una realización, el reactivo de acoplamiento es HATU. En la Etapa 2, el grupo protector Boc se retira. En una realización, el material de partida se hace reaccionar con un ácido en presencia de un disolvente orgánico. En una realización, el ácido es ácido clorhídrico 4 N. En una realización, el disolvente orgánico es dioxano.

En la Vía 2d, ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)indolina-2-carboxílico disponible en el mercado, de Chem-Impex, se acopla con una amina en presencia de un disolvente orgánico, una base y un reactivo de acoplamiento para generar un enlace amida; el resto L-B. En una realización, la amina es (3-cloro-2-fluorofenil) metanamina. En una realización, el disolvente orgánico es DMF. En una realización, la base es diisopropiletilamina. En una realización, el reactivo de acoplamiento es HATU. En la Etapa 2, el grupo protector Boc se retira. En una realización, el material de partida se hace reaccionar con un ácido en presencia de un disolvente orgánico. En una realización, el ácido es ácido clorhídrico 4 N. En una realización, el disolvente orgánico es dioxano. Esta química se ilustra en el Esquema 2.

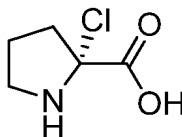
Los materiales de partida adicionales que pueden convertirse fácilmente en Sintones-L-B-Centrales incluyen, pero sin limitación: ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-carboxílico, CAS 90104-21-5, disponible en Ark

Pharm; ácido ciclopent-1-eno-1,2-dicarboxílico, CAS 3128-15-2, adquirido en Ark Pharm; imidazol, ácido 1H-imidazol-1,2-dicarboxílico, éster 1-(1,1-dimetiletil) 2-etílico, CAS 553650-00-3, disponible en el mercado en FCH Group; El ácido Boc-L-octahidroindol-2-carboxílico puede adquirirse en Chem Impex. El compuesto,



puede prepararse de acuerdo con los procedimientos desvelados en el documento WO 2004/111041; El ácido (S)-Boc-5-oxopirrolidina-2-carboxílico está disponible en Aldrich Chemical Co.; el ácido (1S,2S,5R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.3.0]hexano-2-carboxílico está disponible en Ark Pharm; el ácido (S)-3-Boc-tiazolidina-2-carboxílico está disponible en Alfa Aesar; el ácido (2S,4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-cloropirrolidina-2-carboxílico está disponible en Arch Bioscience; el ácido (1S,3aR,6aS)-2-(*tert*-butoxicarbonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico está disponible en Ark Pharm; el ácido 1,2-pirrolidinadicarboxílico, 3-[[[fenilmetoxi]carbonil]amino]-, éster 1-(1,1-dimetiletilico), (2S,3R) puede prepararse como se desvela en el documento WO 2004/007501. El grupo Cbz puede retirarse y el grupo amino puede alquilarse para generar compuestos de núcleo centrales de la presente invención.

El compuesto



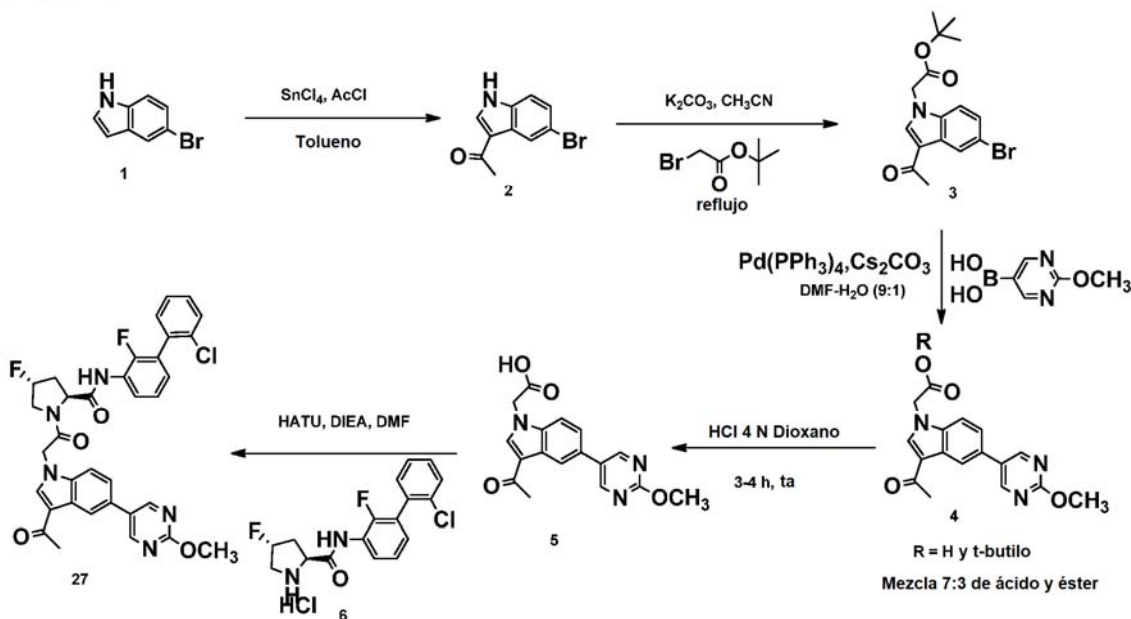
puede prepararse como se desvela por Braun, J.V.; Heymons, *Albrecht Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft [Abteilung] B: Abhandlungen* (1930) 63B, 502-7.

Los compuestos éster 1-*tert*-butílico del ácido (2S,3S,4S)-4-fluoro-3-metoxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico y éster 1-*tert*-butílico del ácido (2R,3R,4R)-3-fluoro-4-metoxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico pueden prepararse como una mezcla de acuerdo con el documento WO 2012/093101 de Novartis y los regioisómeros pueden separarse en última instancia una vez acoplados para generar los sintones L-B-de núcleo central. El compuesto ácido (S)-Boc-5-oxopirrolidina-2-carboxílico está disponible en Aldrich Chemical Co.

Ejemplo 4. síntesis de compuestos de arilo, de heteroarilo y heterocíclicos de fórmula i

SÍNTESIS DE (2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (27).

Esquema 1



Se preparó 1-(5-bromo-1H-indol-3-il)etanona (2) a partir de 5-bromoindol de acuerdo con el procedimiento de MacKay *et al.* (MacKay, J. A.; Bishop, R.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* 2005, 7, 3421-3424.)

2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (3).

Una mezcla de 3,9 g (16,4 mmol) de 1-(5-bromo-1H-indol-3-il)etanona, 2,63 ml (18,02 mmol) de bromoacetato de *terc*-butilo y 2,50 g (18,02 mmol) de carbonato de potasio en acetonitrilo anhidro (80 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió después a *ta* y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se tomó en una mezcla 1:1 de CH_2Cl_2 y agua (100 ml:100 ml). Las dos capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (100 ml, 2 veces). Por último, la capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo resultante se agitó con 50 ml de heptano durante 30 min, se enfrió en un baño de hielo y se filtró, lavando el sólido con heptano frío (10 ml). Este sólido de color crema se secó a alto vacío para proporcionar 5,6 g de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetato de *terc*-butilo.

2-(3-acetil-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (4).

Una mezcla de 351 mg (1 equiv.) de ácido 3, (2-metoxipirimidin-5-il)borónico (230 mg, 1,5 equiv.), carbonato de cesio (650 mg, 2 equiv.) en DMF (15 ml) y agua (1,5 ml) se purgó con argón en un recipiente a presión durante 5 min. Después se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (57 mg, 0,05 equiv.) en argón y el recipiente a presión se selló y se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a *ta* y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto (mezcla 7:3 de ácido y éster) se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

ácido 2-(3-acetil-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acético (5).

Se tomó 2-(3-acetil-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (en bruto de la reacción anterior), en HCl 4 N dioxano (20 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a *ta* durante 4 h. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a presión reducida. El material restante se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (27).

Se disolvió Compuesto 5 (100 mg, 1 equiv.) de la etapa anterior en DMF (10 ml) y se añadió $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,269 ml, 5 equiv.), seguido de la adición de clorhidrato de (2S,4R)-N-(3-cloro-(2S,4R)-N-(6-cloropiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (111 mg, 1 equiv.) a 5 °C. Después, se añadió HATU (263 mg, 2,1 equiv.) lentamente a esta misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a *ta*. Después de la finalización de la reacción controlada mediante HPLC, la mezcla de reacción se añadió a agua (50 ml + 10 g de NaCl) y se extrajo con DCM (25 ml, 2 veces). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de NaHCO_3 (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (ISCO eluida con DCM/ CH_3OH) para proporcionar 7. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 300 K): (rotámetro principal) δ 2,13-2,3 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,68-2,70 (m, 1H), 3,95-4,05 (m, 4H), 4,16-

15

20

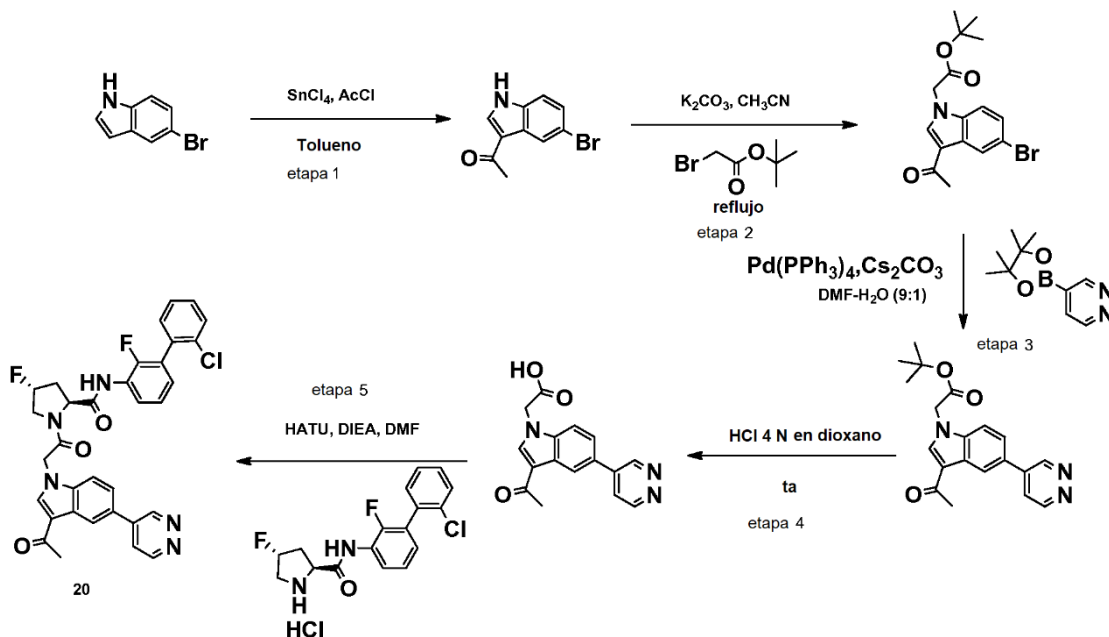


30

35

56

Esquema 1



Etapa 1: 1-(5-Bromo-1H-indol-3-il)etanona.

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromoindol de acuerdo con el procedimiento de MacKay *et al.* (MacKay, J. A.; Bishop, R.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* 2005, 7, 3421-3424.)

Etapa 2: 2-(3-Acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetato de *tert*-butilo.

- 10 Una mezcla de 1-(5-bromo-1H-indol-3-il)etanona (3,9 g, 16,4 mmol), bromoacetato de *tert*-butilo (2,63 ml, 18,02 mmol) y carbonato de potasio (2,50 g, 18,02 mmol) en acetonitrilo anhidro (80 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se tomó en una mezcla 1:1 de DCM y agua (100 ml:100 ml). Las dos capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (100 ml, 2 veces). Por último, la capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo resultante se agitó con 50 ml de heptano durante 30 min, se enfrió en un baño de hielo y se filtró, lavando el sólido con heptano frío (10 ml). Este sólido de color crema se secó a alto vacío para proporcionar 5,6 g de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetato de *tert*-butilo.

Etapa 3: 2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetato de *tert*-butilo.

- 20 Una mezcla de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetato de *tert*-butilo (351 mg, 1 equiv.), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina (250 mg, 1,5 equiv.), carbonato de cesio (700 mg, 2 equiv.), DMF (15 ml) y agua (1,5 ml) se purgó con argón en un recipiente a presión durante 5 min. Después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (57 mg, 0,05 equiv.) en argón y el recipiente a presión se selló y se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

Etapa 4: Ácido 2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acético.

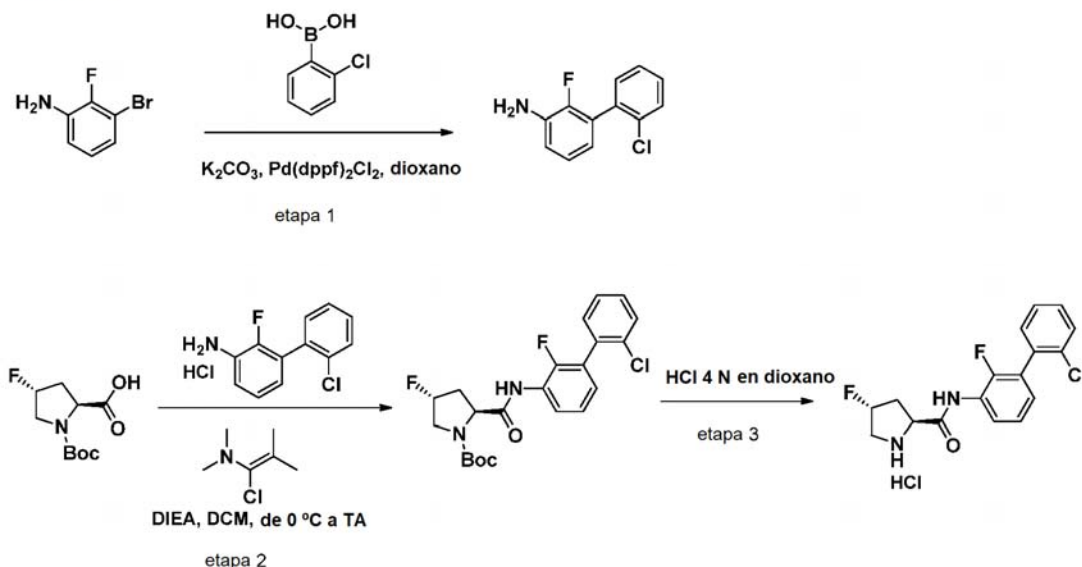
- 30 Se tomó 2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetato de *tert*-butilo (en bruto de la reacción anterior) en HCl 4 N en dioxano (20 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el material restante se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

Etapa 5: (2S,4R)-1-(2-(3-Acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (20).

- 40 Se disolvió ácido 2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acético (100 mg, 1 equiv.) en DMF (10 ml) y se añadió DIEA (0,269 ml, 5 equiv.), seguido de la adición de clorhidrato de (2S,4R)-N-(3-cloro-(2S,4R)-N-(6-cloropiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (111 mg, 1 equiv.) a 5 °C. Después, se añadió HATU (263 mg, 2,1 equiv.) lentamente a esta misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua (50 ml + 10 g de NaCl sólido) y se extrajo con DCM (25 ml, 2 veces). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de NaHCO₃ (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se

concentró a presión reducida. El residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluida con DCM/MeOH) para proporcionar 20. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 300 K): (rotámetro principal) δ 2,13-2,30 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,58-2,68 (m, 1H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,13-4,22 (m, 1H), 4,75 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J = 20$ Hz, 1H), 5,45 (d, $J = 20$ Hz, 1H), 5,50-5,63 (m, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,31-7,49 (m, 4H), 7,51-7,61 (m, 1H), 7,65-7,80 (m, 1H), 7,92-8,03 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,23 (d, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,97 (s, 1H); RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6 , 300 K): (rotámetro principal) δ -126,74, -175,78. CL (método A): $t_R = 2,58$ min. CL/EM (EI) m/z : $[M + H]^+$ 614.

Esquema 2



10 Etapa 1: Clorhidrato de 2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-amina.

Una mezcla de 3-bromo-2-fluoroanilina (30 g), ácido (2-clorofenil) borónico (60 g), K_2CO_3 (91 g) y $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (19,25 g) en disolvente (dioxano 400 ml, H_2O 100 ml) se purgó con argón en un recipiente a presión durante 5 min y se agitó durante 15 h a 100 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo restante se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida. Después, el material purificado se disolvió en MeOH y se trató con HCl/MeOH. El disolvente se retiró y el sólido restante se lavó con IPA-heptano (1/1) para proporcionar el compuesto del título.

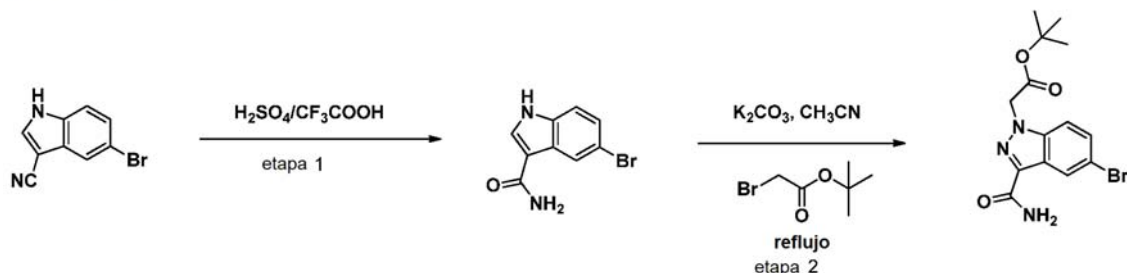
Etapa 2: 2-((2'-Cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de (2S,4R)-terc-butilo.

A una solución enfriada con hielo de ácido (2S,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (530 mg) en DCM (20 ml) se le añadió 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (0,333 ml, 1,1 equiv.) gota a gota con agitación. La agitación continuó durante 3 h a esta temperatura, después se añadió sólido de clorhidrato de 2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-amina (640 mg, 1,1 equiv.), seguido de DIEA (1,12 ml, 3 equiv.). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua (20 ml) y se extrajo con DCM (25 ml, 2 veces). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de NaHCO_3 (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con hexanos/EtOAc) para proporcionar 2-((2'-Cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de (2S,4R)-terc-butilo.

Etapa 3: Clorhidrato de (2S,4R)-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida.

Se recogió 2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de (2S, 4R)-terc-butilo (700 mg) en HCl en dioxano 4 N (25 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo restante se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

Esquema 3



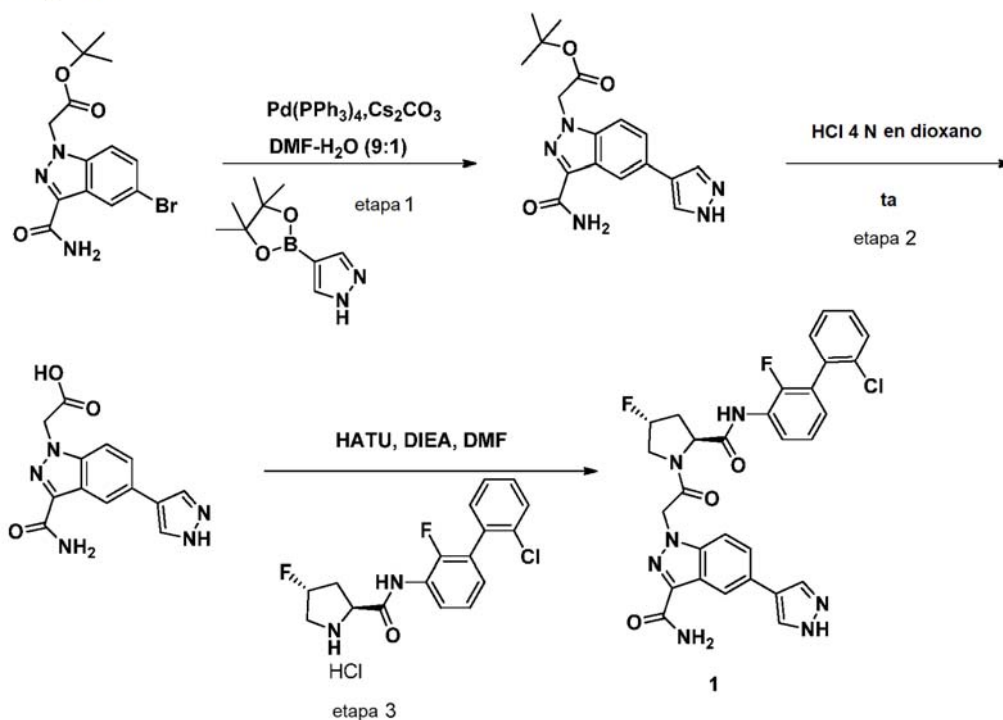
Etapa 1: 5-bromo-1H-indol-3-carboxamida.

- 5 Una mezcla de 5-bromo-1H-indol-3-carbonitrilo (10 g) en TFA (160 ml) y ácido sulfúrico (40 ml) se agitó a ta durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en hielo y el sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 5-bromo-1H-indol-3-carboxamida.

Etapa 2: 2-(5-bromo-3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetato de *tert*-butilo.

- 10 Una mezcla de 5-bromo-1H-indol-3-carboxamida (9,8 g, 41,66 mmol), bromoacetato de *tert*-butilo (6,67 ml, 1,1 equiv.) y carbonato de potasio (6,32 g, 1,1 equiv.) en acetonitrilo anhidro (100 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió después a ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se tomó en una mezcla de DCM y agua. Las dos capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con DCM/MeOH) para proporcionar 2-(5-bromo-3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetato de *tert*-butilo.
- 15

Esquema 4



Etapa 1: 2-(3-Carbamoil-5-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-1-yl)acetato de *tert*-butilo.

Una mezcla de *tert*-butil-2-(5-bromo-3-carbamoyl-1H-indazol-1-yl)acetato (211 mg, 1 equiv.), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (140 mg), carbonato de cesio (391 mg, 2 equiv.), DMF (10 ml) y agua (1,0 ml) se purgó con argón en un recipiente a presión durante 5 min. Después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (35 mg) en argón y el recipiente a presión se selló y se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

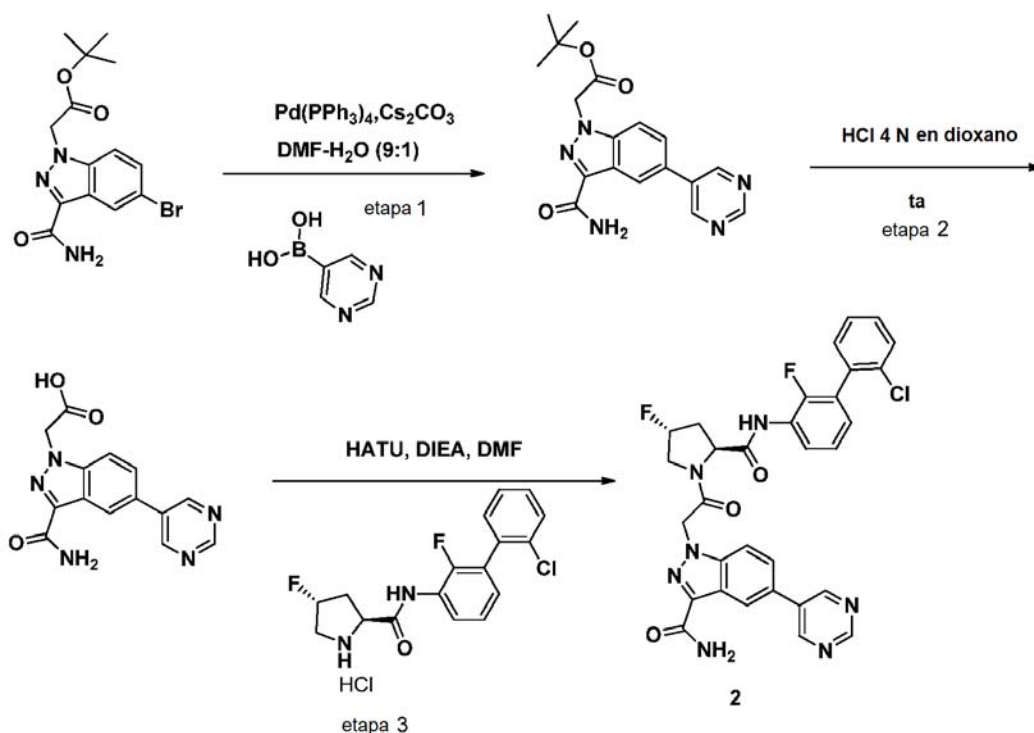
Etapa 2: Ácido 2-(3-carbamoil-5-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-1-il)acético.

Se recogió 2-(3-carbamoil-5-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-1-il)acetato de *terc*-butilo (en bruto de la reacción anterior) en HCl 4 N en dioxano (5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el material restante se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

Etapa 3: 1-(2-((2S,4R)-2-((2'-Cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida (1).

Se disolvió ácido 2-(3-carbamoil-5-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-1-il)acético (100 mg, 1 equiv.) en DMF (10 ml) y se añadió DIEA (0,269 ml, 5 equiv.), seguido de la adición de clorhidrato de (2S,4R)-N-(3-cloro-(2S,4R)-N-(6-cloropiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (111 mg, 1 equiv.) a 5 °C. Después, se añadió HATU (263 mg, 2,1 equiv.) lentamente a esta misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua (50 ml + 10 g de NaCl sólido) y se extrajo con DCM (25 ml, 2 veces). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de NaHCO₃ (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluida con DCM/MeOH) para proporcionar 1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K): (rotámetro principal) δ 2,01-2,21 (m, 1H), 2,49-2,55 (m, 1H), 3,80-3,92 (m, 1H), 4,08-4,21 (m, 1H), 4,61 (t, 1H), 5,47-5,62 (m, 3H), 7,05 (t, 1H), 7,15 (t, J = 8,0Hz, 1H), 7,31-7,40 (m, 4H), 7,49-7,62 (m, 5H), 7,77 (m, 1H), 8,21 (s, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆, 300K): (rotámetro principal) δ -126,75, -175,87. CL (método A): t_R = 1,79 min. CL/EM (EI) m/z: [M + H]⁺ 604.

Esquema 5



Etapa 1: 2-(3-Carbamoil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetato de *terc*-butilo.

Una mezcla de *terc*-butil-2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (211 mg), ácido pirimidin-5-ilborónico (82 mg), carbonato de cesio (391 mg, 2 equiv.), DMF (9 ml) y agua (1,0 ml) se purgó con argón en un recipiente a presión durante 5 min. Después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (40 mg) en argón y el recipiente a presión se selló y se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

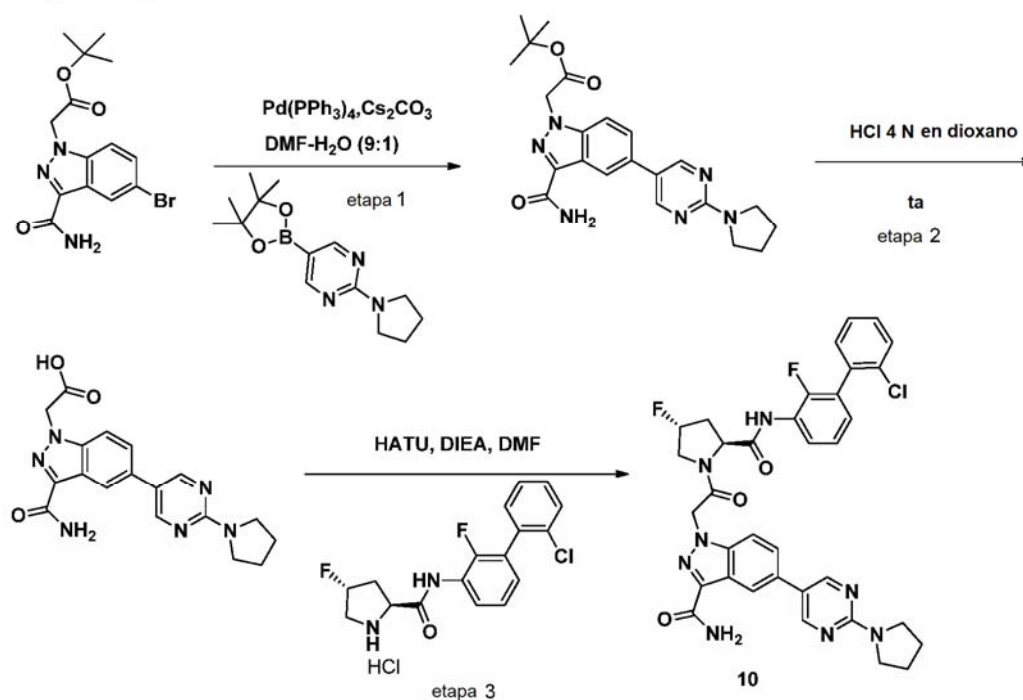
Etapa 2: Ácido 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acético.

Se tomó 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetato de *terc*-butilo (en bruto de la reacción anterior), en HCl 4 N dioxano (5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el material restante se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

Etapa 3: 1-(2-((2S,4R)-2-((2'-Cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida (2).

Se disolvió ácido 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acético (45 mg, 1 equiv.) de la etapa anterior en DMF (10 ml) y se añadió DIEA (0,12 ml, 5 equiv.), seguido de la adición de clorhidrato de (2S,4R)-N-(3-cloro-(2S,4R)-N-(6-cloropiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (50 mg, 1 equiv.) a 5 °C. Después, se añadió HATU (118 mg, 2,1 equiv.) lentamente a esta misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua (25 ml + 5 g de NaCl sólido) y se extrajo con DCM (15 ml, 2 veces). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de NaHCO₃ (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluida con DCM/MeOH) para proporcionar 2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K): (rotámetro principal) δ 2,11-2,29 (m, 1H), 2,51-2,62 (m, 1H), 3,89-4,08 (m, 1H), 4,18-4,30 (m, 1H), 4,76 (t, 1H), 5,48-5,76 (m, 3H), 7,06 (t, 1H), 7,23 (t, J = 8,0Hz, 1H), 7,37-7,48 (m, 4H), 7,57 (m, 1H), 7,72-7,88 (m, 2H), 7,86 (t, 1H), 8,47 (s, a, 1H), 9,15 (s, 2H), 9,21 (s, 1H), 9,99 (s, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆, 300K): (principal) δ -126,69, -175,86. CL (método A): t_R = 1,82 min. CL/EM (EI) m/z: [M + H]⁺ 616.

Esquema 6



Etapa 1: 2-(3-Carbamoil-5-(2-pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetato de *tert*-butilo.

Una mezcla de *tert*-butil-2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (316 mg), 2-(pirrolidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (271 mg), carbonato de cesio (350 mg, 2 equiv.), DMF (10 ml) y agua (1,5 ml) se purgó con argón en un recipiente a presión durante 5 min. Después se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (57 mg) en argón y el recipiente a presión se selló y se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

Etapa 2: Ácido 2-(3-carbamoil-5-(2-pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acético.

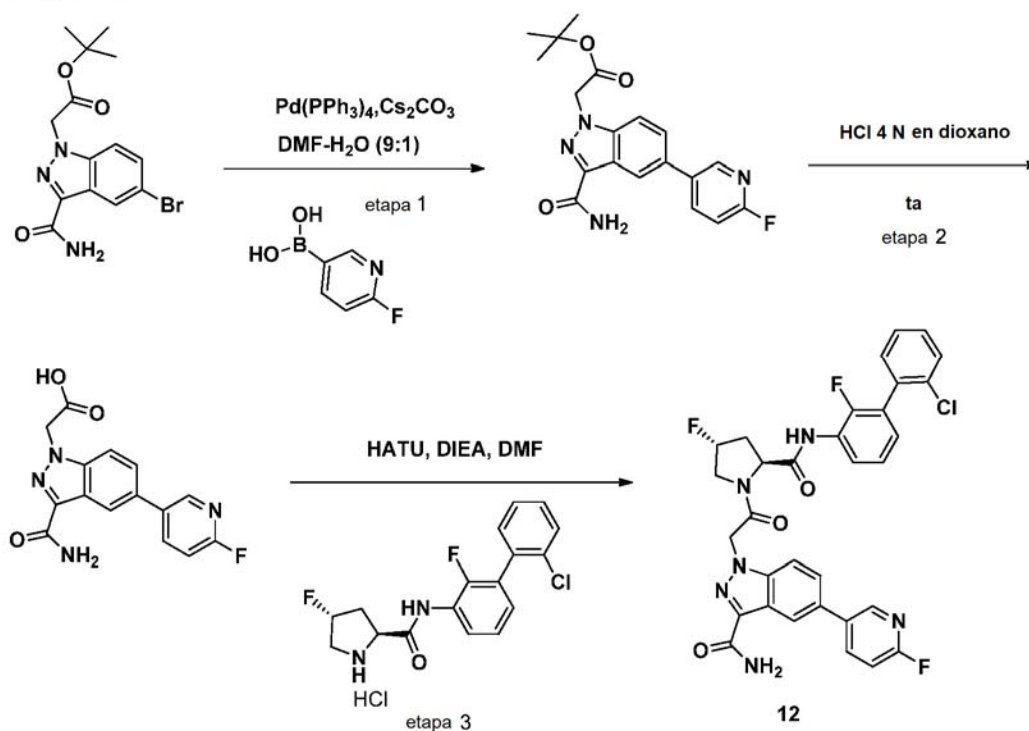
Se tomó 2-(3-carbamoil-5-(2-pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetato de *tert*-butilo (en bruto de la reacción anterior), en HCl 4 N en dioxano (5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el material restante se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

Etapa 3: 1-(2-((2S,4R)-2-((2'-Cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(2-pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida (10).

Se disolvió ácido 2-(3-carbamoil-5-(2-pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acético (110 mg, 1 equiv.) en DMF (10 ml) y se añadió DIEA (0,3 ml), seguido de la adición de clorhidrato de (2S,4R)-N-(3-cloro-(2S,4R)-N-(6-cloropiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (10) a 5 °C.

2-il)-4-fluoropirrolidina -2-carboxamida (110 mg, 1 equiv.) a 5 °C. Después, se añadió HATU (118 mg) lentamente a esta misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua (50 ml + 10 g de NaCl sólido) y se extrajo con DCM (20 ml, 2 veces). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de NaHCO₃ (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluida con DCM/MeOH) para proporcionar 10. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K): (rotámero principal) δ 1,96 (m, 4H), 2,07-2,25 (m, 1H), 2,49-2,62 (m, 1H), 3,53 (m, 4H), 3,78-3,92 (m, 1H), 4,18-4,27 (m, 1H), 4,66 (t, 1H), 5,45-5,51 (m, 1H), 5,58-5,69 (m, 2H), 7,04 (t, 1H), 7,21 (t, J = 8,0Hz, 1H), 7,32-7,48 (m, 4H), 7,53-7,69 (m, 4H), 7,95 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,97 (s, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆, 300K): (rotámero principal) δ -126,70, -175,88. CL (método A): fr = 2,33 min. CL/EM (EI) m/z: [M + H]⁺ 685.

Esquema 7



Etapa 1: 2-(3-Carbamoil-5-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-indazol-1-il)acetato de *terc*-butilo.

Una mezcla de *terc*-butil-2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (211 mg), ácido 6-fluoropiridin-3-ilborónico (135 mg), carbonato de cesio (350 mg, 2 equiv.), DMF (9 ml) y agua (1,0 ml) se purgó con argón en un recipiente a presión durante 5 min. Después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (50 mg) en argón y el recipiente a presión se selló y se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

Etapa 2: Ácido 2-(3-carbamoil-5-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-indazol-1-il)acético.

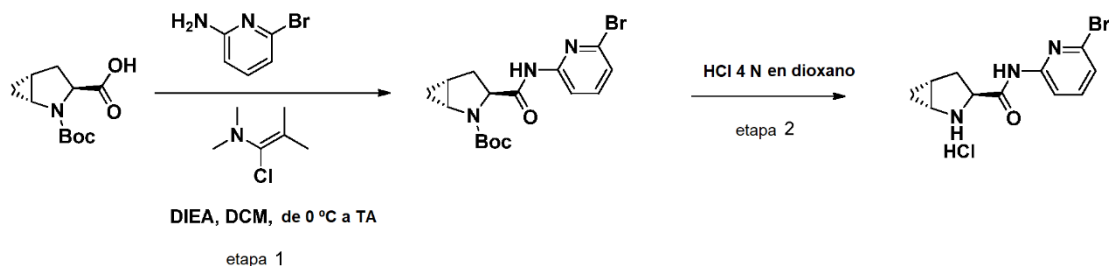
2-(3-Carbamoil-5-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-indazol-1-il)acetato de *terc*-butilo (en bruto de la reacción anterior), en HCl 4 N en dioxano (5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el material restante se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

Etapa 3: 1-(2-((2S,4R)-2-((2'-Cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida (12).

Se disolvió ácido 2-(3-carbamoil-5-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-indazol-1-il)acético (110 mg, 1 equiv.) en DMF (10 ml) y se añadió DIEA (0,3 ml), seguido de la adición de clorhidrato de (2S,4R)-N-(3-cloro-(2S, 4R)-N-(6-cloropiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina -2-carboxamida (110 mg, 1 equiv.) a 5 °C. Después, se añadió HATU (118 mg) lentamente a esta misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua (50 ml + 10 g de NaCl sólido) y se extrajo con DCM (20 ml, 2 veces). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de NaHCO₃ (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluida con DCM/MeOH) para proporcionar 12. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K): (rotámero principal) δ 2,10-2,32 (m,

1H), 2,49-2,65 (m, 1H), 3,88-4,06 (m, 1H), 4,18-4,29 (m, 1H), 4,73 (t, 1H), 5,95-5,74 (m, 3H), 7,05 (t, 1H), 7,21 (t, J = 8,0Hz, 1H), 7,31-7,48 (m, 5H), 7,46 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆, 300K): (rotámero principal) δ -125,25, -175,87. CL (método A): f_R = 2,43 min. CL/EM (EI) m/z: [M + H]⁺ 633.

Esquema 8



5

Etapa 1: 3-((6-Bromopiridin-2-il)carbamoil)-2-azabicclo [3.1.0] hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*terc-butilo*

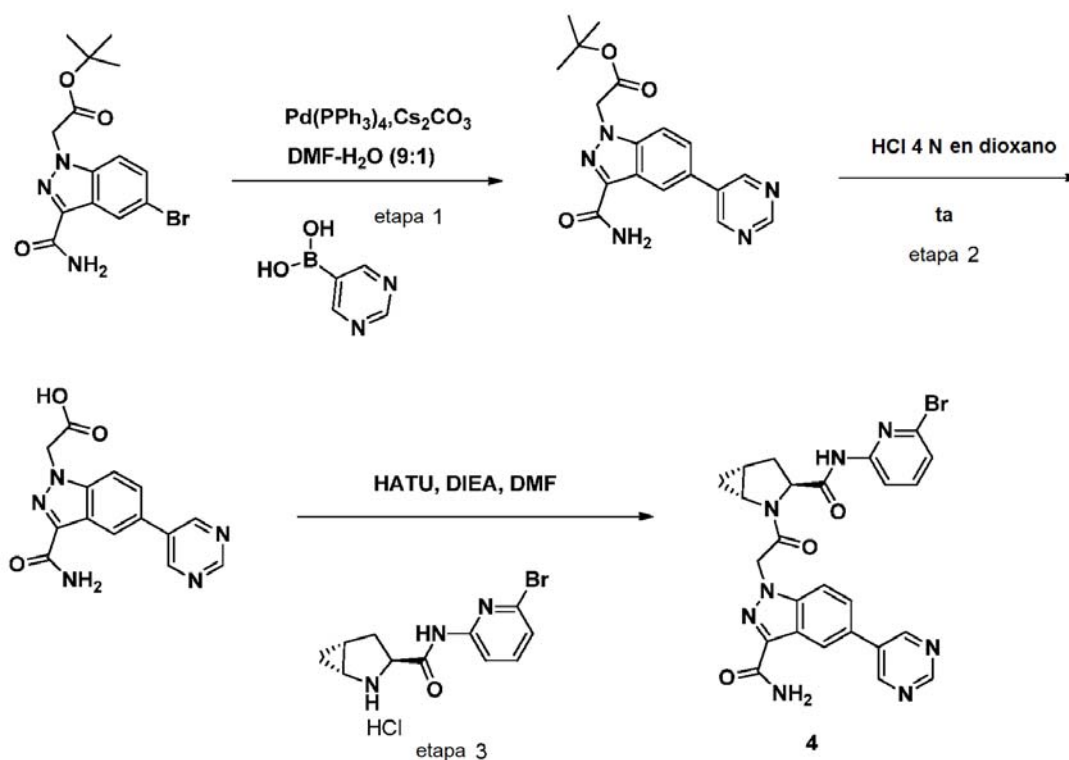
10 A una solución enfriada con hielo de ácido (1R,3S,5R)-*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (1,5 g) en DCM (20 ml) se le añadió 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (998 mg, 1,1 equiv.) gota a gota con agitación. La agitación continuó durante 3 h a esta temperatura y después se añadió 6-bromopiridin-2-amina sólida (1,3 g, 1,1 equiv.), seguido de DIEA (3,34 ml, 3 equiv.). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua (20 ml) y se extrajo con DCM (25 ml, 2 veces). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de NaHCO₃ (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con hexanos/EtOAc) para proporcionar 3-((6-bromopiridin-2-il)carbamoil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*terc-butilo*.

20

Etapa 2: Clorhidrato de (1R,3S,5R)-N-(6-bromopiridin-2-il)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida.

Se recogió 3-((6-bromopiridin-2-il)carbamoil)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*terc-butilo* (500 mg) se recogió en HCl 4 N en dioxano (25 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo restante se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

Esquema 9



Etapas 1: 2-(3-Carbamoil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetato de *terc*-butilo.

Una mezcla de *terc*-butil-2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (211 mg), ácido pirimidin-5-il borónico (135 mg), carbonato de cesio (350 mg, 2 equiv.), DMF (9 ml) y agua (1,0 ml) se purgó con argón en un recipiente a presión durante 5 min. Después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (50 mg) en argón y el recipiente a presión se selló y se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

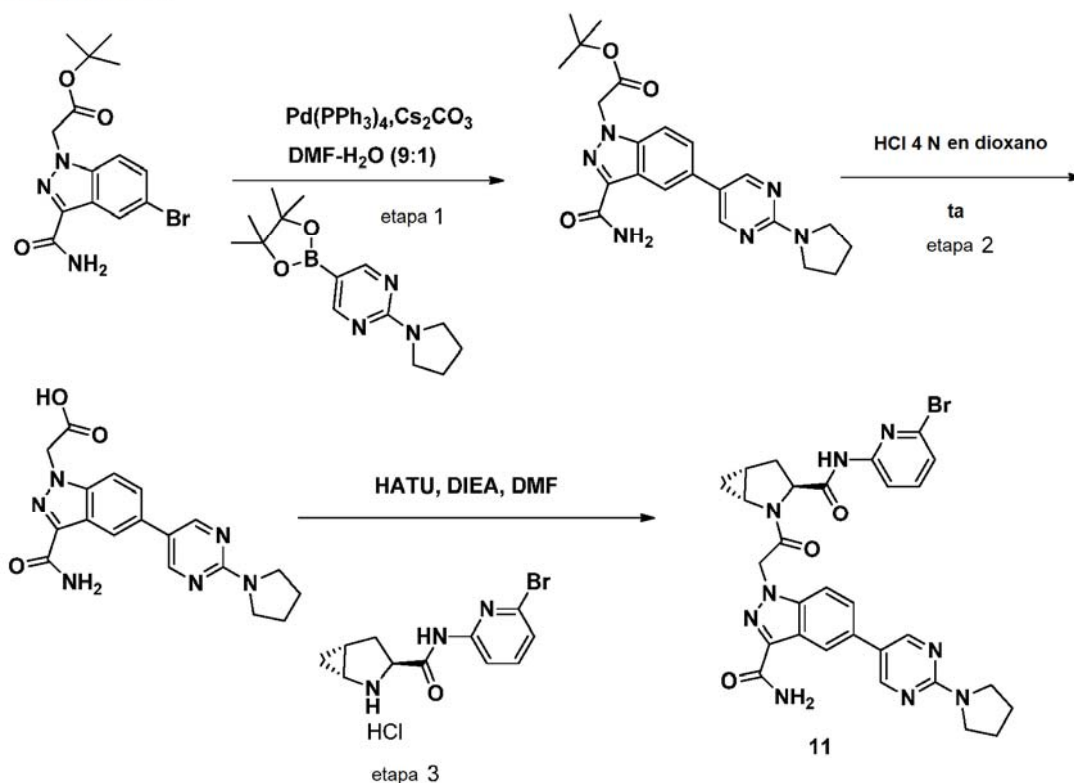
Etapas 2: Ácido 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acético.

Se recogió 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetato de *terc*-butilo (en bruto de la reacción anterior) en HCl 4 N en dioxano (5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el material restante se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

Etapas 3: 1-(2-((fR,3S,5R)-3-((6-Bromopiridin-2-il)carbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il-2-oxoetil)5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida (4).

Se disolvió ácido 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acético (110 mg) de la etapa anterior en DMF (20 ml) y se añadió DIEA (0,3 ml), seguido de la adición de clorhidrato de (1R,3S,5R)-N-(6-bromopiridin-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (126 mg) a 5 °C. Después, se añadió HATU (350 mg) lentamente a esta misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua (50 ml + 10 g de NaCl sólido) y se extrajo con DCM (20 ml, 2 veces). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de NaHCO₃ (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluida con DCM/MeOH) para proporcionar 4. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K): (rotámetro principal) δ 0,75 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,16-2,35 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 5,54 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,48 (s a, 1H), 7,68-7,88 (m, 4H), 8,03 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,23 (s, 2H), 10,76 (s, 1H); CL (método A): f_R = 1,42 min. CL/EM (EI) m/z: [M + H]⁺ 561.

Esquema 10



Etapas 1: 2-(3-Carbamoil-5-(2-pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetato de *terc*-butilo.

Una mezcla de *terc*-butil-2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (316 mg), 2-(pirrolidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (271 mg), carbonato de cesio (350 mg), DMF (10 ml) y agua (1,5 ml) se purgó con argón en un recipiente a presión durante 5 min. Después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (57 mg) en argón y el recipiente a presión se selló y se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se

enfrió a ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

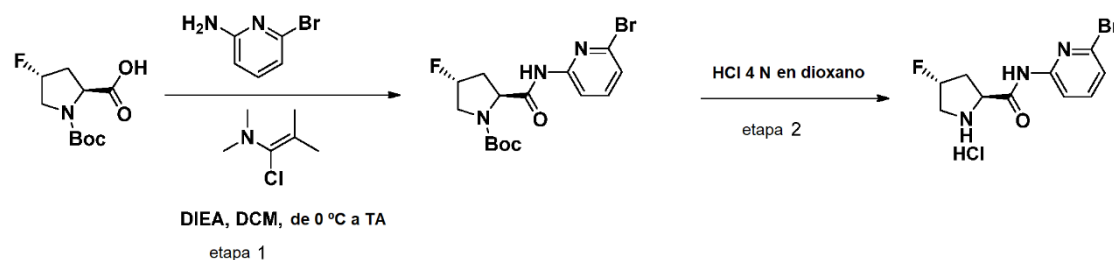
Etapa 2: Ácido 2-(3-carbamoyl-5-(2-pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acético

Se recogió 2-(3-carbamoyl-5-(2-pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetato de *tert*-butilo (en bruto de la reacción anterior) en HCl 4 N en dioxano (5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el material restante se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

Etapa 3: 1-(2-((1*R*,3*S*,5*R*)-3-((6-Bromopiridin-2-il)carbamoyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il-2-oxoetil)-5-((2-pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida (11).

Se disolvió ácido 2-(3-carbamoyl-5-(2-pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acético (131 mg) de la etapa anterior en DMF (20 ml) y se añadió DIEA (0,25 ml), seguido de la adición de clorhidrato de (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(6-bromopiridin-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (110 mg) a 5 °C. Después, se añadió HATU (240 mg) lentamente a esta misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua (50 ml + 10 g de NaCl sólido) y se extrajo con DCM (20 ml, 2 veces). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de NaHCO₃ (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluida con DCM/MeOH) para proporcionar 11. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K): (rotámetro principal) δ 0,74 (m, 1H), 1,01 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 5H), 2,13-2,38 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,80 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 5,51 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 7,19 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,64-7,72 (m, 4H), 8,01 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 10,75 (s, 1H); CL (método A): f_R = 1,82 min. CL/EM (EI) m/z: [M + H]⁺ 630.

Esquema 11



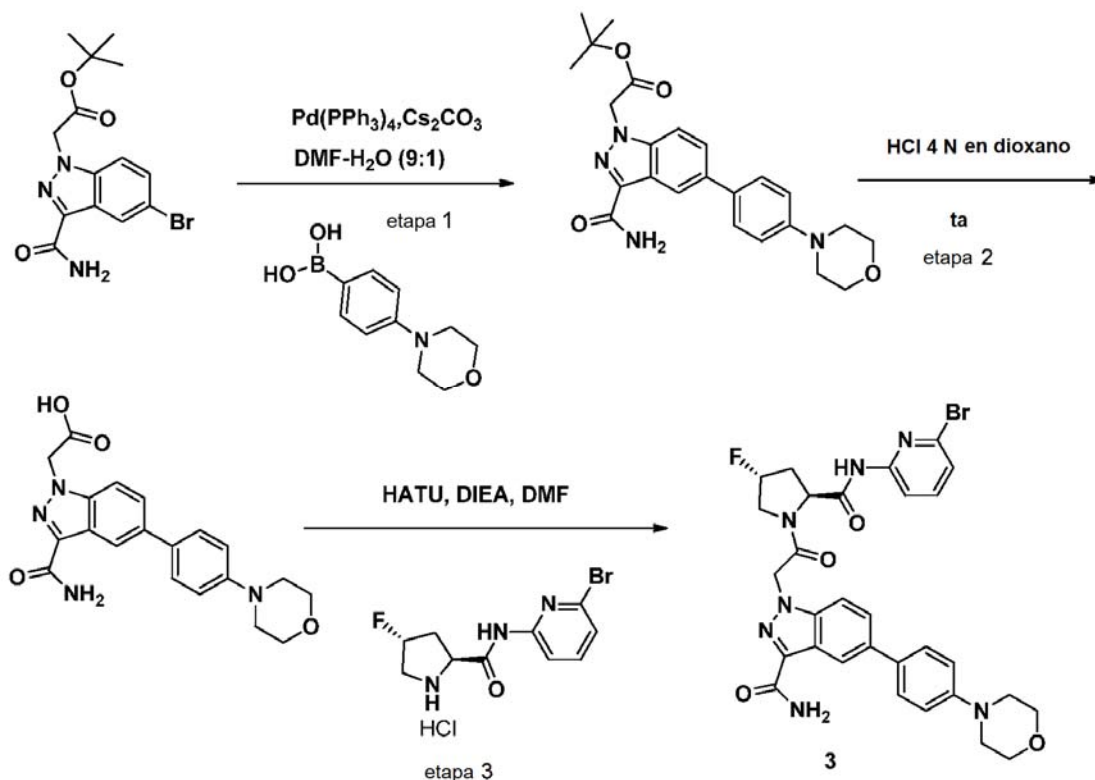
Etapa 1: 2-((6-bromopiridin-2-il)carbamoyl)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-1-*tert*-butilo

A una solución enfriada con hielo de ácido (2*S*,4*R*)-1-*tert*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (1,59 g) en DCM (20 ml), se le añadió 1-cloro-*N*,*N*,2-trimetil-1-propenilamina (998 mg, 1,1 equiv.) gota a gota con agitación. La agitación continuó durante 3 h a esta temperatura y después se añadió 6-bromopiridin-2-amina sólida (1,3 g, 1,1 equiv.), seguido de DIEA (3,34 ml, 3 equiv.). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua (20 ml) y se extrajo con DCM (25 ml, 2 veces). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de NaHCO₃ (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con hexanos/EtOAc) para proporcionar 2-((6-bromopiridin-2-il)carbamoyl)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-1-*tert*-butilo.

Etapa 2: Clorhidrato de (2*S*,4*R*)-*N*-(6-bromopiridin-2-il)-4-fluoropirrolidme-2-carboxamida.

Se recogió 2-((6-bromopiridin-2-il)carbamoyl)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-1-*tert*-butilo (1,5 g) en HCl 4 N en dioxano (25 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo restante se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

Esquema 12



Etapa 1: 2-(3-Carbamoil-5-(4-morfolinofenil)-1H-indazol-1-il)acetato de *terc*-butilo.

- 5 Una mezcla de *terc*-butil-2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (316 mg), ácido (4-morfolinofenil)borónico (224 mg), carbonato de cesio (585 mg, 2 equiv.), DMF (20 ml) y agua (2 ml) se purgó con argón en un recipiente a presión durante 5 min. Después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (45 mg) en argón y el recipiente a presión se selló y se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

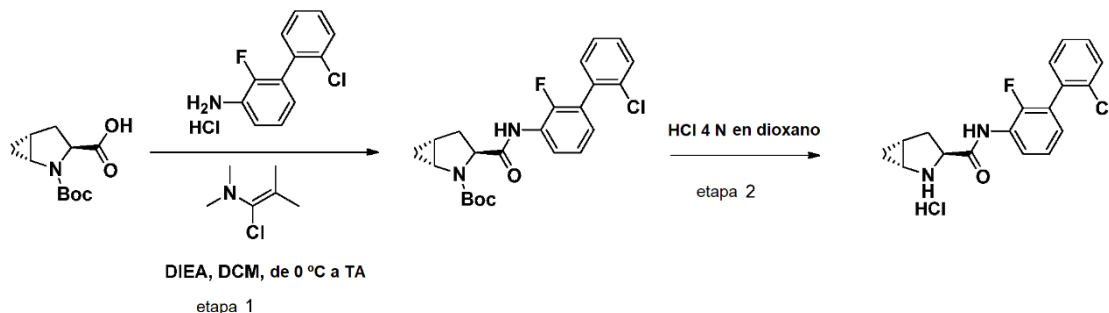
10 Etapa 2: Ácido 2-(3-carbamoil-5-(4-mofolinofenil)-1H-indazol-1-il)acético.

Se recogió 2-(3-Carbamoil-5-(4-morfolinofenil)-1H-indazol-1-il)acetato de *terc*-butilo (en bruto de la reacción anterior) en HCl 4 N en dioxano (5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el material restante se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

15 Etapa 3: 1-(2-((2S,4R)-2-((6-Bromopiridin-2-il)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(4-morphlmoftenil)-1H-indazol-3-carboxamida (3).

- 20 Se disolvió ácido 2-(3-carbamoil-5-(4-morfolinofenil)-1H-indazol-1-il)acético (177 mg, 1 equiv.) de la etapa anterior en DMF (10 ml) y se añadió DIEA (0,25 ml), seguido de la adición de clorhidrato de (2S,4R)-N-(6-bromopiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (118 mg, 1 equiv.) a 5 °C. Después, se añadió HATU (248 mg) lentamente a esta misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua (50 ml + 10 g de NaCl sólido) y se extrajo con DCM (20 ml, 2 veces). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de NaHCO₃ (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluida con DCM/MeOH) para proporcionar 3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K): (rotámetro principal) δ 2,07-2,22 (m, 1H), 2,49-2,61 (m, 1H), 3,12-3,18 (m, 4H), 3,73-3,78 (m, 4H), 3,86-4,09 (m, 1H), 4,13-4,25 (m, 1H), 4,66 (t, J = 8,4Hz, 1H), 5,42-5,48 (m, 1H), 5,58-5,70 (m, 2H), 7,04 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,0Hz, 1H), 7,35-7,52 (m, 1H), 7,50-7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,63-7,75 (m, 4H), 8,02 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 10,99 (s, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆, 300K): (principal) δ -175,70. CL (método A): f_R = 1,82 min. CL/EM (EI) m/z: [M + H]⁺ 650.

Esquema 13



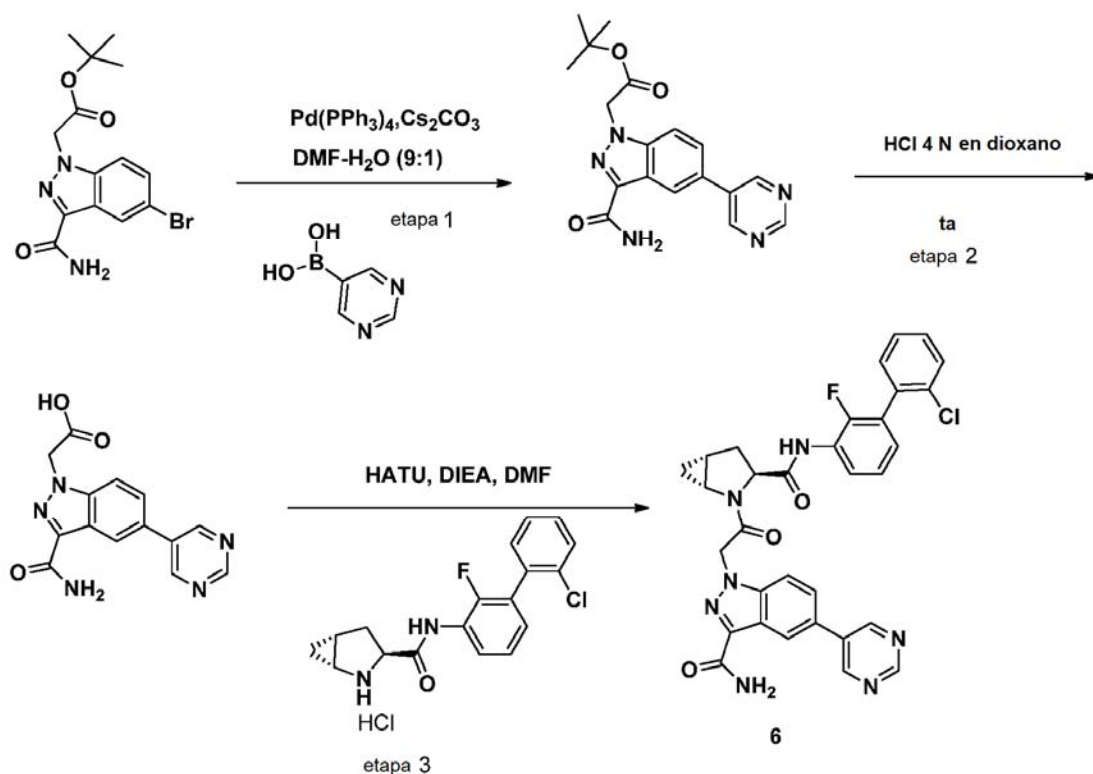
Etapa 1: 3-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoyl)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*terc*-butilo.

A una solución enfriada con hielo de ácido (1R,3S,5R)-*terc*-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (1,13 g) en DCM (20 ml) se le añadió 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (731 mg, 1,1 equiv.) gota a gota con agitación. La agitación continuó durante 3 h a esta temperatura y después se añadió sólido de clorhidrato de 2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-amina (1,3 g, 1 equiv.), seguido de DIEA (2,45 ml). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua (20 ml) y se extrajo con DCM (25 ml, 2 veces). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de NaHCO₃ (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con hexanos/EtOAc) para proporcionar 3-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*terc*-butilo.

Etapa 2: Clorhidrato de (1R,3S,5R)-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida.

Se recogió 3-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3S,5R)-*terc*-butilo (700 mg) en HCl 4 N en dioxano (25 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo restante se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

Esquema 14



Etapa 1: 2-(3-Carbamoil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetato de *terc*-butilo.

Una mezcla de *tert*-butil-2-(5-bromo-3-carbamoyl-1H-indazol-1-il)acetato (211 mg), ácido pirimidin-5-ilborónico (82 mg), carbonato de cesio (391 mg, 2 equiv.), DMF (9 ml) y agua (1,0 ml) se purgó con argón en un recipiente a presión durante 5 min. Después se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (40 mg) en argón y el recipiente a presión se selló y se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

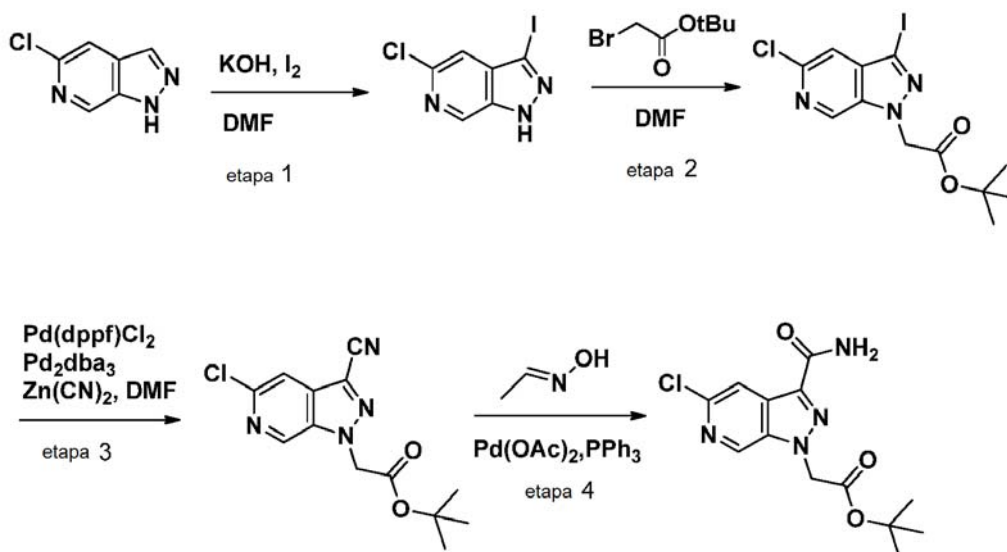
Etapa 2: Ácido 2-(3-carbamoyl-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acético.

Se recogió 2-(3-carbamoyl-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetato de *tert*-butilo (en bruto de la reacción anterior) en HCl 4 N en dioxano (5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el material restante se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

Etapa 3: 1-(2-((1*R*,3*S*,5*R*)-3-((2'-Cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoyl)-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida (6).

Se disolvió ácido 2-(3-carbamoyl-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acético (131 mg, 1 equiv.) de la etapa anterior en DMF (10 ml) y se añadió DIEA (0,33 ml, 5 equiv.), seguido de la adición de clorhidrato de (1*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(2-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (131 mg, 1 equiv.) a 5 °C. Después, se añadió HATU (350 mg, 2,1 equiv.) lentamente a esta misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua (25 ml + 5 g de NaCl sólido) y se extrajo con DCM (15 ml, 2 veces). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de NaHCO₃ (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluida con DCM/MeOH) para proporcionar 6. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K): (rotámetro principal) δ 0,73 (m, 1H), 1,07 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,28-2,35 (m, 2H), 3,78-3,83 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 5,52 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 7,07 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35-7,58 (m, 4H), 7,55 (d, 1H), 7,72-7,84 (m, 4H), 8,47 (s, 1H), 9,72 (s, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆, 300K): (principal) δ -126,54. CL (método A): t_R = 1,96 min. CL/EM (EI) m/z: [M + H]⁺ 610.

Esquema 15



Etapa 1: 5-cloro-3-yodo-1H-pirazolo[3,4]piridina.

A una solución de 5-cloro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (15 g, 1 equiv.) en DMF (150 ml) se le añadió yodo (37,2 g, 1,5 equiv.) e hidróxido de potasio (13,7 g, 2,5 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 12 h y después se diluyó con tiosulfato de sodio acuoso al 10 % (250 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y después se secaron. El sólido obtenido (15 g) se suspendió con MTBE, se filtró y se secó.

Etapa 2: 2-(5-Cloro-3-yodo-1H-pirazolo[3,4]piridin-1-il)acetato de *tert*-butilo.

A una mezcla de 5-cloro-3-yodo-1H-pirazolo[3,4]piridina (14 g, 1 equiv.) y carbonato de potasio (8,3 g, 1,2 equiv.) en DMF (140 ml) se le añadió bromoacetato de *tert*-butilo (8,9 ml, 1,2 equiv.) gota a gota a ta y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió después en agua y se extrajo con EtOAc; los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El material obtenido se llevó a la siguiente etapa sin

purificación adicional.

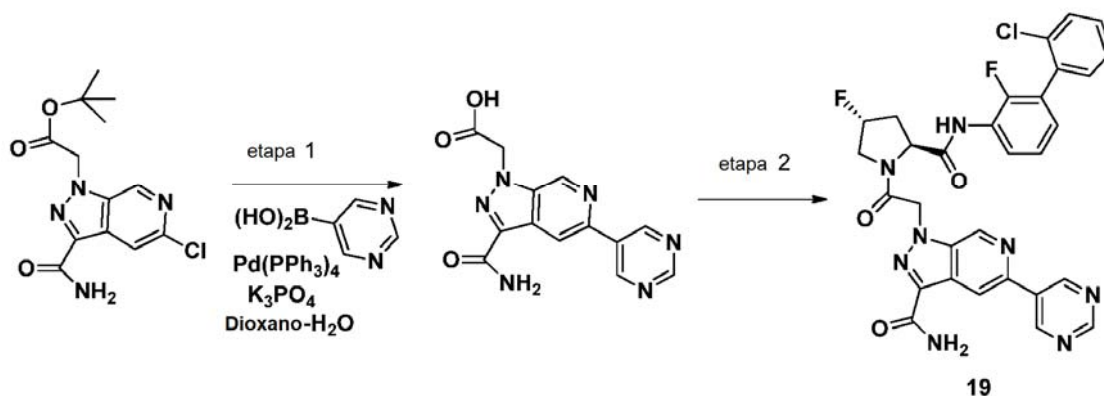
Etapas 3: 2-(5-Cloro-3-ciano-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetato de *tert*-butilo.

Una mezcla de 2-(5-cloro-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetato de *tert*-butilo (12,5 g, 1 equiv.), Zn(CN)₂ (4,5 g, 1,2 equiv.), Pd(dppf)Cl₂ (2,6 g, 0,1 equiv.), Pd₂(dba)₃ (2,9 g, 0,1 equiv.), agua (25 ml) y DMF (125 ml) se agitó a 100 °C durante 5 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y después se lavó sucesivamente con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título.

Etapas 4: 2-(3-Carbamoil-5-cloro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetato de *tert*-butilo.

Una mezcla de 2-(5-cloro-3-ciano-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetato de *tert*-butilo (5,7 g, 1 equiv.), acetaldoxima (2,3 g, 2 equiv.), Pd(OAc)₂ (0,22 g, 0,05 equiv.) y PPh₃ (0,54 g, 0,1 equiv.) en etanol acuoso (143 ml, H₂O/EtOH (29 ml/114 ml) se calentó a 90 °C durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (3,5 g).

Esquema 16



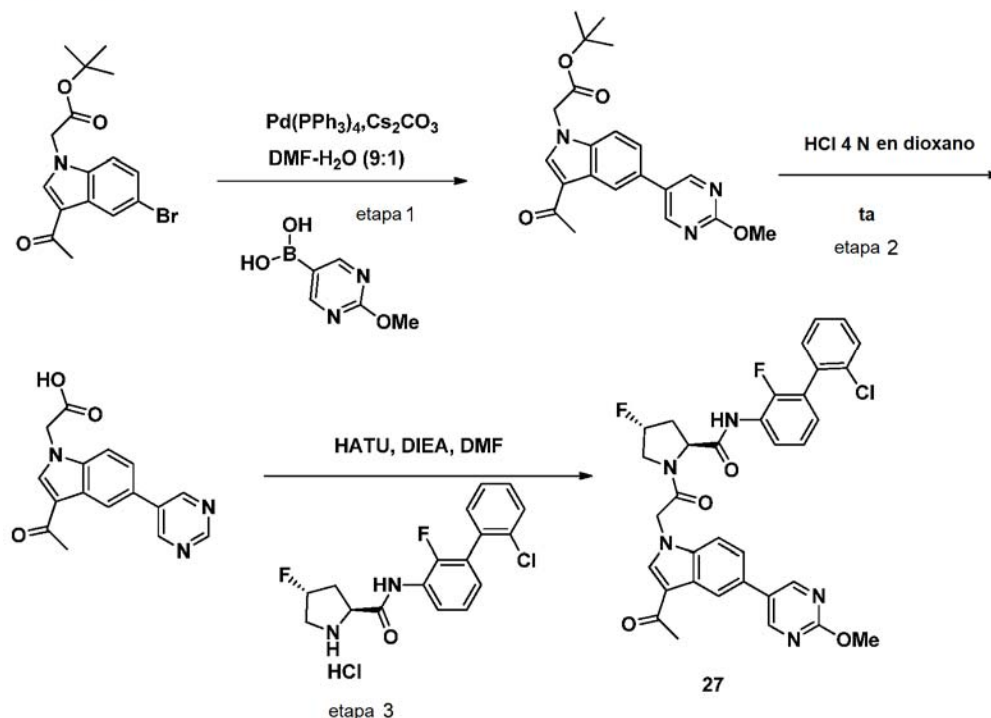
Etapas 1: Ácido 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acético.

Una mezcla de 2-(3-carbamoil-5-cloro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetato de *tert*-butilo (311 mg, 1 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (248 mg, 2 mmol), K₃PO₄ (634 mg, 3 mmol), dioxano (9 ml) y agua (1 ml) se desgasificó y se rellenó con argón tres veces. A esta mezcla se le añadió Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0,05 mmol) en una atmósfera de argón y la mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 85 °C durante la noche. Se añadió Pd(PPh₃)₄ adicional (58 mg, 0,05 mmol) a la solución y la reacción se mantuvo a 85 °C durante 24 h adicionales. La reacción se enfrió a ta y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo restante se acidificó con ácido cítrico acuoso al 10 % (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se desechó y la fase acuosa se evaporó a sequedad. El sólido restante se cargó en un lecho de gel de sílice y se lavó con metanol. La solución de metanol se concentró y se coevaporó con tolueno. El sólido obtenido se secó a alto vacío y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 2: 1-(2-((2S,4R)-2-((2'-Cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida (19)

A una mezcla de ácido 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acético (77 mg, 0,26 mmol), HATU (120 mg, 0,32 mmol, 1,2 equiv.), clorhidrato de (2S,4R)-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (96 mg, 0,26 mmol) y DMF (2,5 ml) se le añadió DIEA (0,15 ml, 0,86 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a ta y después los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo restante se sometió a HPLC preparativa para proporcionar 40,9 mg del producto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K): (rotámetro principal) δ 2,17-2,25 (m, 1H), 2,49-2,57 (m, 1H), 3,86-3,99 (m, 1H), 4,13-4,22 (m, 1H), 4,73 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,57-5,61 (m, 1H), 5,65-5,84 (m, 2H), 6,99 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,42 (m, 4H), 7,50-7,58 (m, 1H), 7,83-7,92 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,38 (s, 2H), 9,95 (s, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆, 300K): (rotámetro principal) δ -126,77, -175,85. CL (método A): t_R = 2,47 min. CL/EM (EI) m/z: [M + H]⁺ 617.

Esquema 17



Etapa 1: 2-(3-Acetil-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetato de *terc*-butilo.

Una mezcla de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (351 mg, 1 equiv.), ácido (2-metoxipirimidin-5-il)borónico (230 mg, 1,5 equiv.), carbonato de cesio (650 mg, 2 equiv.), DMF (15 ml) y agua (1,5 ml) se purgó con argón en un recipiente a presión durante 5 min. Después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (57 mg, 0,05 equiv.) en argón y el recipiente a presión se selló y se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

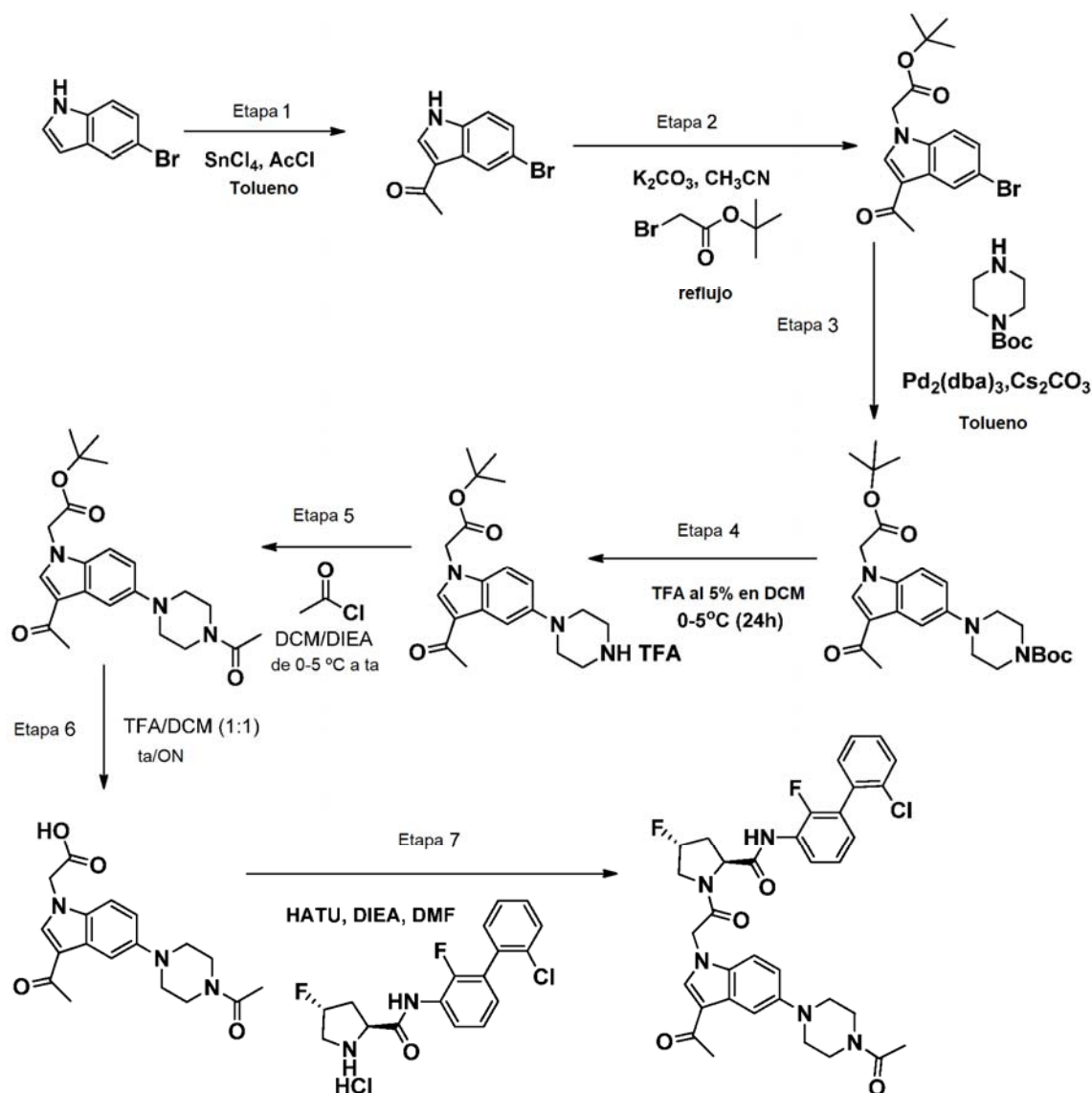
Etapa 2: Ácido 2-(3-acetil-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acético.

Se recogió 2-(3-acetil-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetato de *terc*-butilo en bruto (de anteriormente) en HCl 4 N en dioxano (20 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el material restante se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

Etapa 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Acetil-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (27).

Se disolvió ácido 2-(3-acetil-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acético (100 mg, 1 equiv.) de la etapa anterior en DMF (10 ml) y se añadió DIEA (0,269 ml, 5 equiv.), seguido de la adición de clorhidrato de (2S,4R)-N-(3-cloro-(2S,4R)-N-(6-cloropiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (111 mg, 1 equiv.) a 5 °C. Después, se añadió HATU (263 mg, 2,1 equiv.) lentamente a esta misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua (50 ml + 10 g de NaCl) y se extrajo con DCM (25 ml, 2 veces). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de NaHCO₃ (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluida con DCM/MeOH) para proporcionar 27. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K): (rotámero principal) δ 2,13-2,3 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,68-2,70 (m, 1H), 3,95-4,05 (m, 4H), 4,16-4,24 (m, 1H), 4,78 (t, J = 8 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 20 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 20 Hz, 1H), 5,50-5,63 (m, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,37-7,61 (m, 7H), 7,75-7,78 (m, 1H), 7,94-7,98 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,97 (s, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆, 300 K): (rotámero principal) δ -126,64, -175,79. CL (método A): f_R = 2,16 min. CL/EM (EI) m/z: [M + H]⁺ 644.

Esquema 18: Síntesis de (2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(4-acetilpiperazrn-1-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (16)



Etapa 1: 1-(5-Bromo-1H-indol-3-il)etanona

- 5 Se preparó 1-(5-bromo-1H-indol-3-il)etanona a partir de 5-bromoindol de acuerdo con el procedimiento de MacKay *et al.* (MacKay, J. A.; Bishop, R.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* 2005, 7, 3421-3424.)

Etapa 2: 2-(3-Acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetato de *terc*-butilo

- 10 Una mezcla de 1-(5-bromo-1H-indol-3-il)etanona (3,9 g, 16,4 mmol), bromoacetato de *terc*-butilo (2,63 ml (18,02 mmol) y carbonato de potasio (2,50 g, 18,02 mmol) en acetonitrilo anhidro (80 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se tomó en una mezcla 1:1 de DCM y agua (100 ml:100 ml). Las dos capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (100 ml, 2 veces). Por último, la capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo resultante se agitó con 50 ml de heptano durante 30 min, se enfrió en un baño de hielo y el sólido se filtró y se lavó con heptano frío (10 ml). El sólido se secó a alto vacío para proporcionar 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (5,6 g).

Etapa 3: 4-(3-Acetil-1-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 20 Una mezcla de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (379 mg), piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (223 mg, 1,2 equiv.), carbonato de cesio (489 mg, 1,4 equiv.), (S)-(-)-2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftilo (40 mg) y tolueno (8 ml) se purgó con argón durante 5 min. Después se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (40 mg) en argón y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc en gradiente de hexanos) para proporcionar 4-(3-acetil-1-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-

butilo (89 mg).

Etapas 4: Sal de TFA de 2-(3-acetil-5-(piperazin-1-il)-1H-indol-1-il)acetato de *terc*-butilo

- 5 Se recogió 4-(3-acetil-1-(2-(*terc*-butoxi)-oxoetil-1H-indolo-5-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (65 mg) en TFA al 5 % (0,5 ml) en DCM (10 ml) a 0-5 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0-5 °C durante 24 h. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el material restante se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

Etapas 5: 2-(3-Acetil-5-(4-acetilpiperazin-1-il)-1H-indol-1-il)acetato de *terc*-butilo

- 10 La sal de TFA de 2-(3-acetil-5-(piperazin-1-il)-1H-indol-1-il)acetato de *terc*-butilo de la etapa 4 se disolvió en DCM (4 ml) y se añadió DIEA (0,14 ml, exceso), seguido de la adición de AcCl (0,02 ml, 1 equiv.) a 0-5°C. Después de agitar durante 10 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y agua (4 ml). La capa de EtOAc se separó, se lavó con salmuera (15 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad a presión reducida. El material restante se usó directamente en la siguiente etapa.

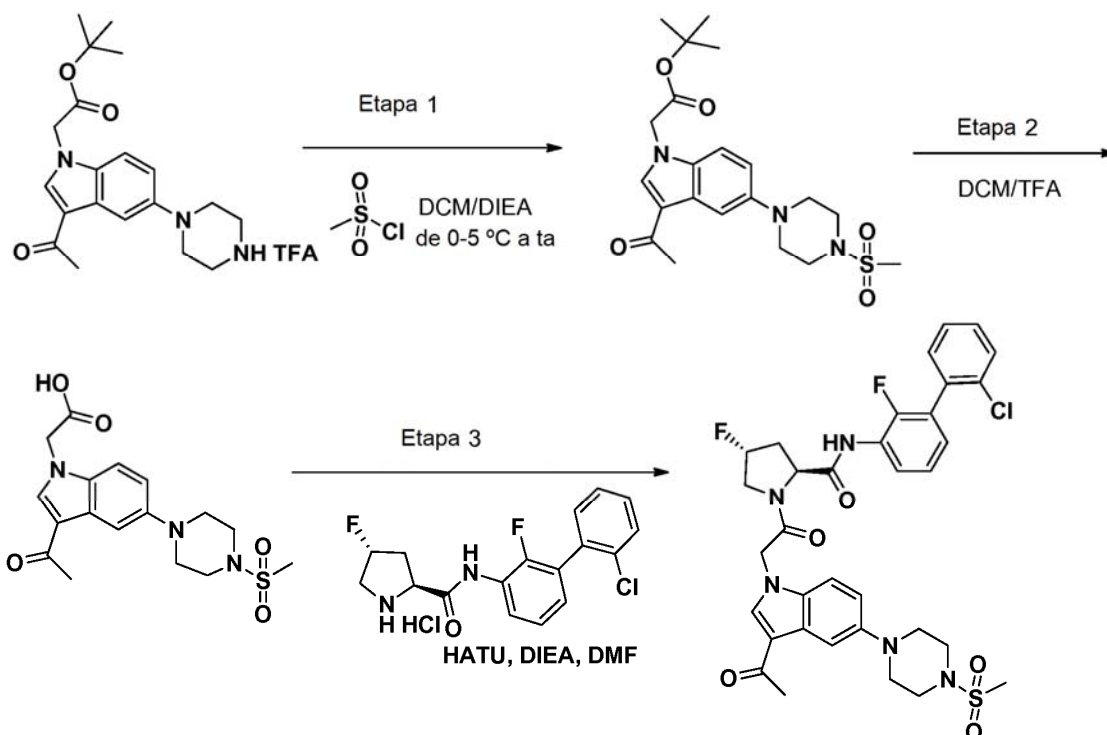
Etapas 6: Ácido 2-(3-acetil-5-(4-acetilpiperazin-1-il)-1H-indol-1-il)acético

- 20 Se disolvió 2-(3-acetil-5-(4-acetilpiperazina-1-il)-1H-indol-1-il)acetato de *terc*-butilo de la etapa anterior en DCM (5 ml) y se añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el material restante se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

Etapas 7: (2S,4R)-1-(2-(3-Acetil-5-(4-acetilpiperazin-1-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida

- 25 A una solución de ácido 2-(3-acetil-5-(4-acetilpiperazin-1-il)-1H-indol-1-il)acético de la etapa 6 en DMF (5 ml) se le añadió DIEA (0,13 ml, 3 equiv.) seguido de clorhidrato de (2S,4R)-N-(3-cloro-(2S,4R)-N-(6-cloropiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (108 mg, 1,1 equiv.). Después, se añadió HATU (120 mg, 1,2 equiv.) lentamente y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a ta. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml, 2 veces). La capa orgánica separada se lavó sucesivamente con una solución acuosa de NaHCO₃ (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna (eluida con DCM/CH₃OH) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K): (rotámetro principal) δ 2,18 (s, 3H), 2,24-2,41 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,64-2,78 (m, 1H), 3,08-3,19 (m, 4H), 3,69-3,80 (m, 4H), 3,91-4,09 (m, 1H), 4,16-4,27 (m, 1 H), 4,78 (t, J = 8 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 17 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 17 Hz, 1H), 5,45-5,61 (m, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,38-7,47 (m, 4H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,86-7,90 (s, 1H), 7,93-7,98 (m, 1H), 8,12 (s, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆, 300 K): (rotámetro principal) δ -128,56, -178,51. CL (método A): f_R = 2,30 min. CL/EM (EI) m/z: [M + H]⁺ 664.

- 40 Esquema 19: Síntesis de (2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2'- cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (33)



Etapa 1: 2-(3-Acetil-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1H-indol-1-il)acetato de *terc*-butilo

- 5 La sal de TFA 2-(3-acetil-5-(piperazin-1-il)-1H-indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (90 mg) se disolvió en DCM (4 ml). A esta solución se le añadió DIEA (0,14 ml) seguido de cloruro de metilsulfonilo (0,06 ml) a 0-5 °C. Después de agitar 10 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y agua (4 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (15 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad a presión reducida. El material restante se usó directamente en la siguiente etapa.

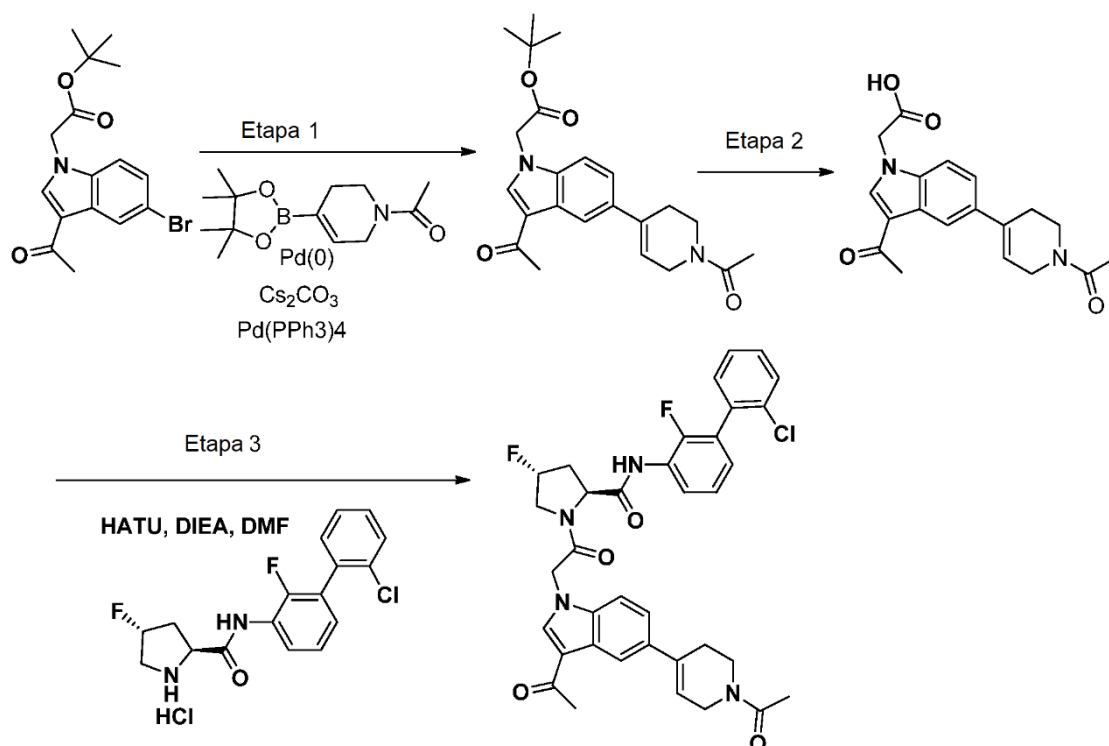
10 Etapa 2: Ácido 2-(3-acetil-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1H-indol-1-il)acético

Se disolvió 2-(3-acetil-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1H-indol-1-il)acetato *terc*-butilo en DCM (5 ml) y se añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta y después el disolvente se retiró a presión reducida. El material restante se usó directamente en la siguiente etapa.

15 Etapa 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Acetil-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1H-indol-1-il)acetyl)-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida

- 20 A una solución de ácido 2-(3-acetil-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1H-indol-1-il)acético DMF (5 ml) se le añadió DIEA (0,17 ml, 4 equiv.) seguido de clorhidrato de (2S,4R)-N-(3-cloro-(2S,4R)-N-(6-cloropiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (102 mg, 1,1 equiv.). Después, se añadió HATU (120 mg, 1,2 equiv.) lentamente y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a ta. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml, 2 veces). La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución ac de NaHCO₃ (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo restante se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K): (rotámero principal) δ 2,18 (s, 3H), 2,27-2,42 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,67-2,80 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 3,52 (m, 8H), 3,95-4,29 (m, 2H), 4,78 (t, J = 8 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 18 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 18 Hz, 1H), 5,42-5,63 (m, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 1H), 7,30-7,42 (m, 3H), 7,43-7,51 (m, 3H), 7,93-7,96 (m, 1H), 8,15 (s, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆, 300 K): (rotámero principal) δ -128,49, -178,41. CL (método A): f_R = 2,09 min. CL/EM (EI) m/z: [M + H]⁺ 698.

Esquema 20: Síntesis de (2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-1-il)acetyl)-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (28)



Etapa 1: 2-(3-Acetil-5-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-1-il)acetato de *tert*-butilo

- 5 Una mezcla de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetato de *tert*-butilo (113 mg, 0,32 mmol), 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (80 mg, 0,32 mmol), carbonato de cesio (209 mg, 0,64 mmol) y DMF (10 ml) se purgó con argón en un recipiente a presión durante 5 min. Después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (18 mg, 0,016 mmol) en argón y el recipiente a presión se selló y se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto
- 10 restante se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

Etapa 2: Ácido 2-(3-acetil-5-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-1-il)acético

- 15 Se recogió 2-(3-acetil-5-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-1-il)acetato de *tert*-butilo en HCl 4 N en dioxano (10 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 4 h. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el material restante se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

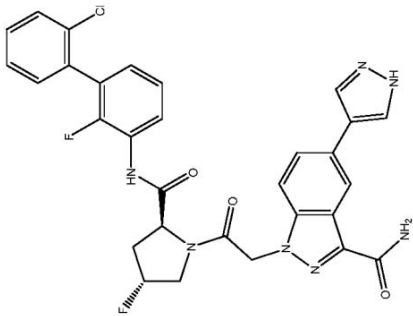
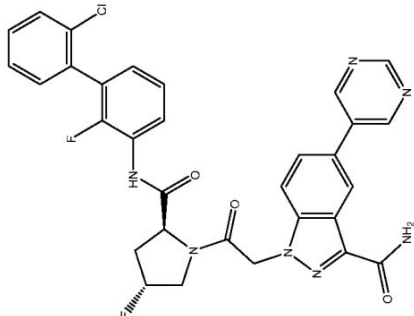
Etapa 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Acetil-5-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida

- 20 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(3-acetil-5-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-1-il)acético (100 mg, 0,29 mmol) y clorhidrato de (2S,4R)-N-(3-cloro-(2S,4R)-N-(6-cloropiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (110 mg, 0,29 mmol) de una manera similar a la descrita anteriormente para (2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(4-acetilpiperazin-1-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 300 K): (rotámero principal) δ 2,05-2,07 (s, 3H), δ 2,31-2,38 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,50-2,70 (m, 3H), 3,73-3,79 (m, 2H), 4,01-4,31 (m, 4H), 4,85 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,28-5,50 (m, 2H), 5,64 (d, J = 52,8 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,16 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41-7,68 (m, 6H), 8,04 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 10,05 (s, 1H); RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6 , 300 K): (rotámero principal) δ -126,64, -175,81. CL (método A): t_R = 2,07 min. CL/EM (EI) m/z: $[M + H]^+$ 659.
- 25

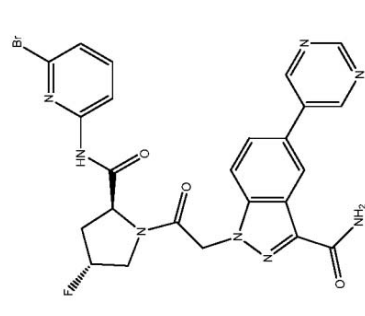
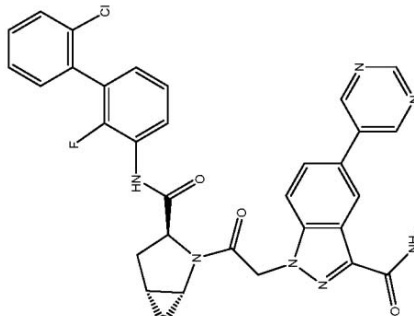
- 30 Ejemplo 6. ejemplos no limitantes de compuestos de fórmula i

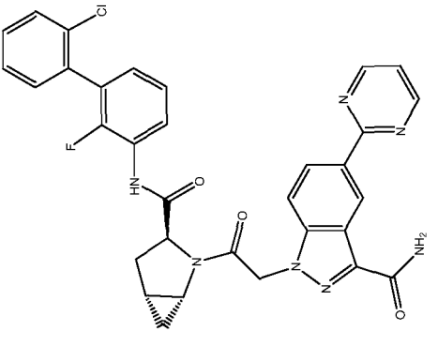
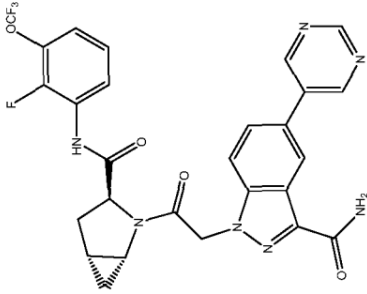
- La Tabla 1 muestra compuestos ilustrativos de Fórmula I con datos de caracterización. El ensayo del Ejemplo 7 se usó para determinar las Cl_{50} de los compuestos. También hay disponibles ensayos convencionales de inhibición del factor D. Se usan tres ***s para denotar compuestos con una Cl_{50} inferior a 1 micromolar; dos **s indican compuesto con una Cl_{50} entre 1 micromolar y 10 micromolar y un * denota compuestos con una Cl_{50} superior a 10 micromolar.
- 35

TABLA 1

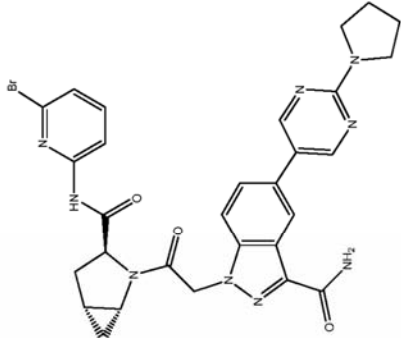
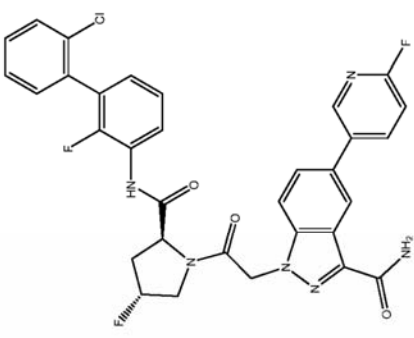
Comp. N.º	Estructura	Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
1		1-(2-((2S,4R)-2-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	***	1,79 (A)	604
2		1-(2-((2S,4R)-2-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida	***	1,82 (A)	616

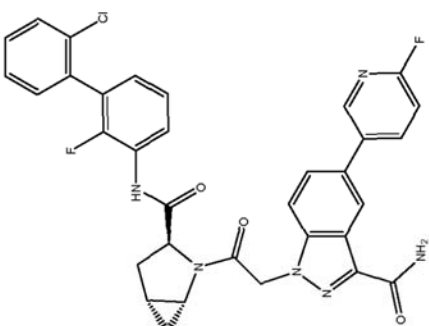
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
3		1-(2-((2S,4R)-2-(6-bromopiridin-2-ilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxetil)-5-(4-morfolinofenil)-1H-indazol-3-carboxamida	***	1,82 (A)	650
4		1-(2-((1R,3S,5R)-3-(6-bromopiridin-2-ilcarbamoil)-2-azabiclo [3.1.0]hexan-2-il)-2-oxetil)-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida	***	1,42 (A)	561

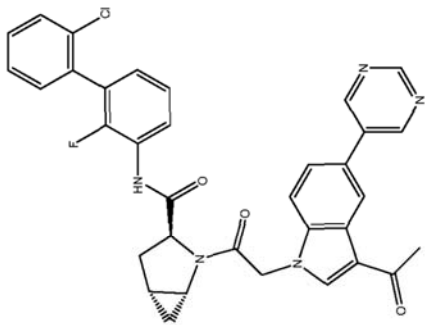
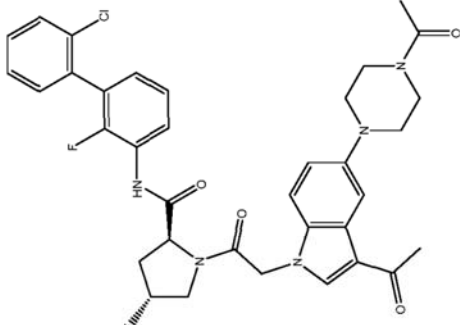
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
5		1-(2-((2S,4R)-2-(6-bromopiridin-2-ilcarbamoil)-4-fluoropirolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida	***	1,30 (A)	567
6		1-(2-((1R,3S,5R)-3-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida	***	1,96 (A)	610

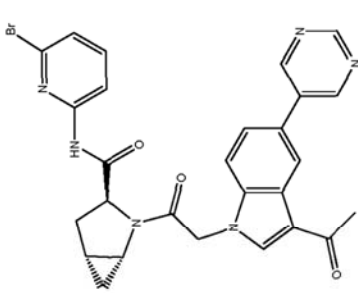
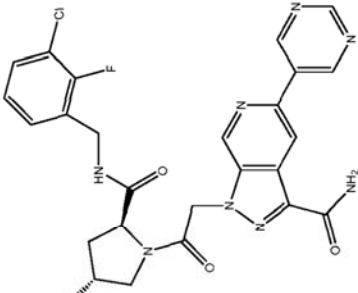
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
7		1-(2-((1R,3S,5R)-3-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)-2-azabiclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida	***	2,15 (A)	610
8		1-(2-((1R,3S,5R)-3-(2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenilcarbamoil)-2-azabiclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida	***	1,74 (A)	584

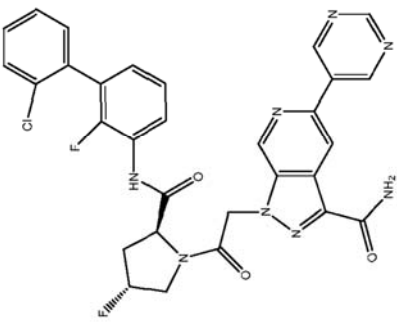
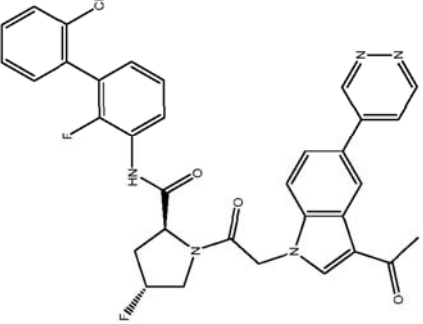
Comp. N.º	Estructura	Nombre (continuación)	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
9		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenilcarbamoyl)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida	***	1,64 (A)	590
10		1-(2-((2S,4R)-2-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilcarbamoyl)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida	***	2,33 (A)	685

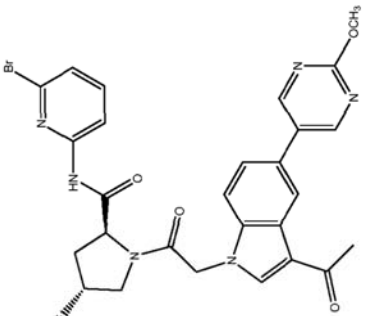
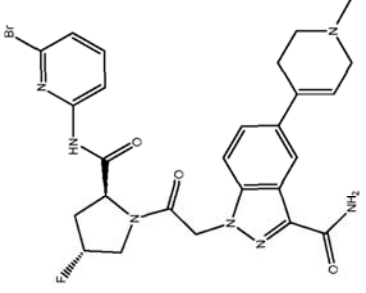
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
11		1-(2-((1R,3S,5R)-3-(6-bromopiridin-2-ilcarbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-5-(2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida	***	1,82 (A)	630
12		1-(2-((2S,4R)-2-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida	***	2,43 (A)	633

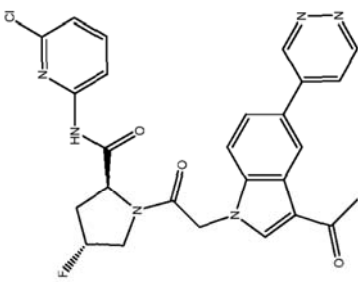
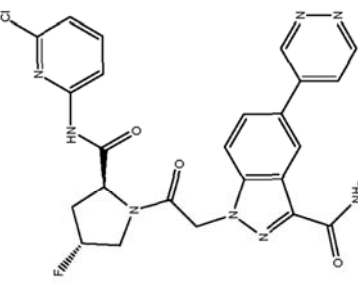
Comp. N.º	Estructura	(continuación)				
		Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)	
13		1-(2-((1R,3S,5R)-3-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-5-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida	***	2,53 (A)	627	
14		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(6-bromopiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	2,04 (A)	565	

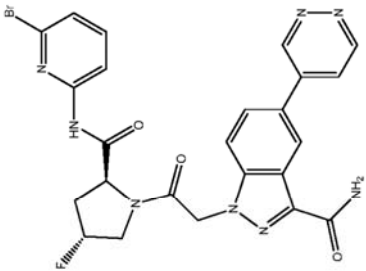
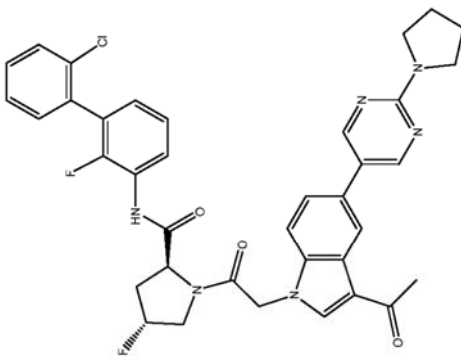
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
15		(1R, 3S, 5R)-2-(2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-2-azabicclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	***	2,63 (A)	608
16		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(4-acetilpiperazin-1-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	2,30 (A)	664

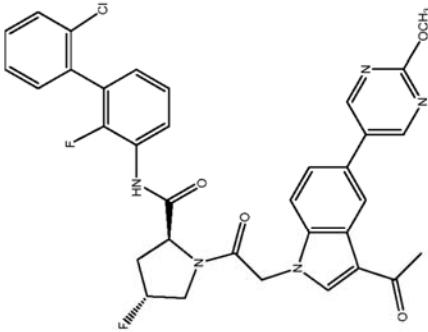
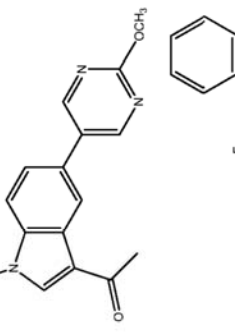
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
17		(1R, 3S, 5R)-2-(2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(6-bromopiridin-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	***	2,44 (A)	559
18		1-(2-((2S,4R)-2-(3-cloro-2-fluorobencilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida	***	1,75 (A)	555

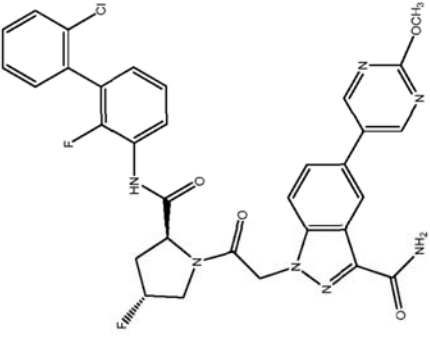
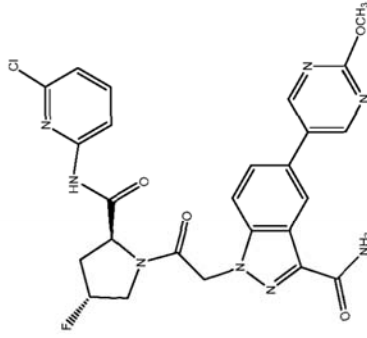
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
19		1-(2-((2S,4R)-2-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilcarbamoi)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida	***	2,47 (A)	617
20		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	2,58 (A)	614

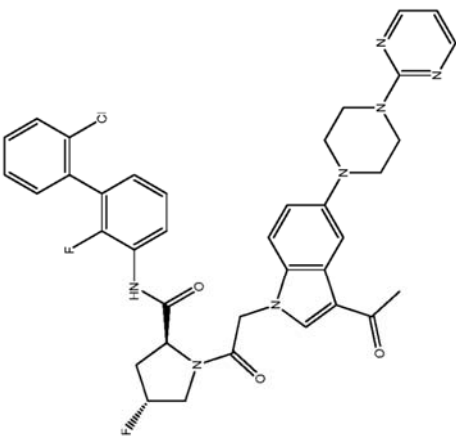
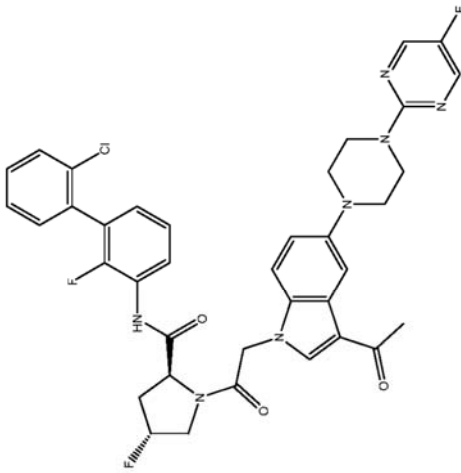
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
21		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(6-bromopiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	2,05 (A)	595
22		1-(2-((2S,4R)-2-(6-bromopiridin-2-ilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	***	1,19 (A)	586

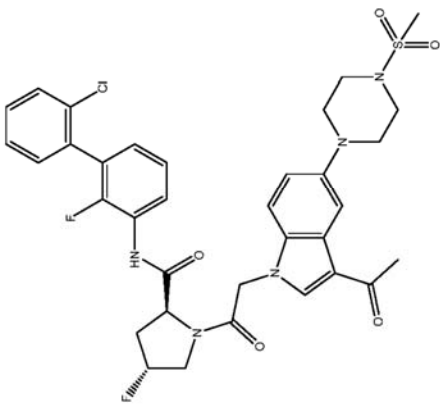
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
23		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(6-cloropiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	2,24 (A)	520
24		1-(2-((2S,4R)-2-(6-cloropiridin-2-ilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	***	2,23 (A)	522

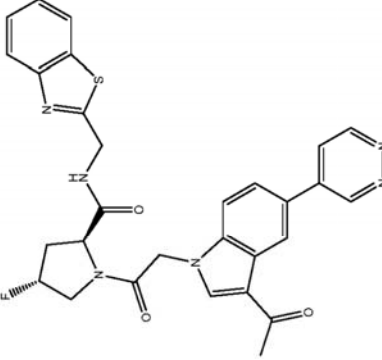
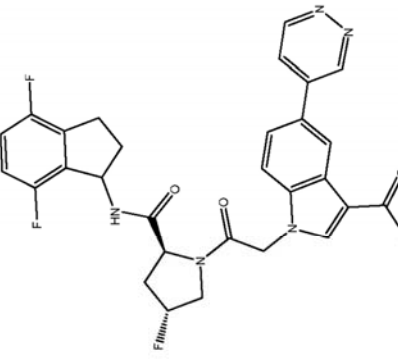
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
25		1-(2-((2S,4R)-2-(6-bromopiridin-2-ilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	***	1,60 (A)	567
26		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	2,42 (A)	683

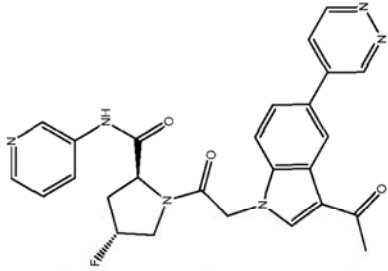
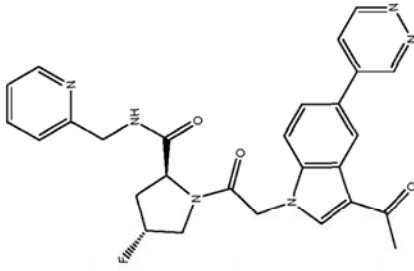
Comp. N.º	Estructura	(continuación)		Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
		Nombre				
27		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	2,16 (A)	644	
28		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	2,07 (A)	659	

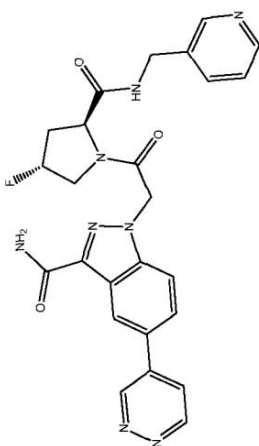
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
29		1-(2-((2S,4R)-2-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida	***	2,01 (A)	646
30		1-(2-((2S,4R)-2-(6-cloropiridin-2-ilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida	***	1,43 (A)	553

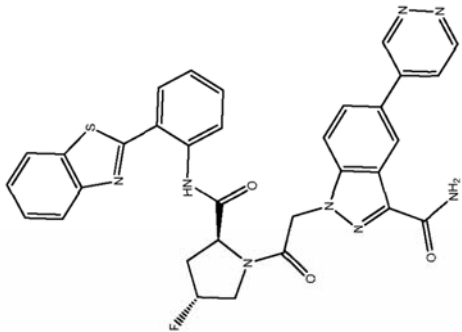
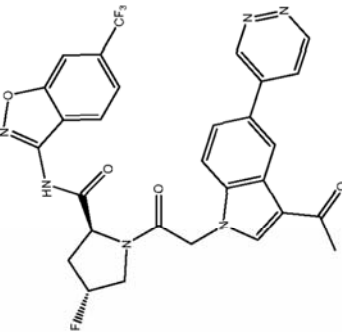
Comp. N.º	Estructura	(continuación)			
		Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
31		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	2,21 (A)	698
32		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	2,43 (A)	716

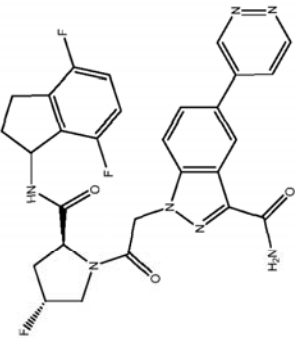
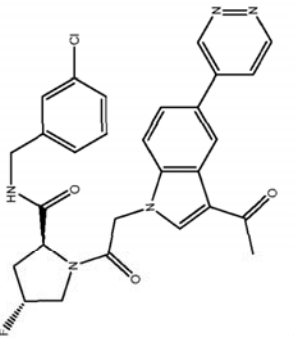
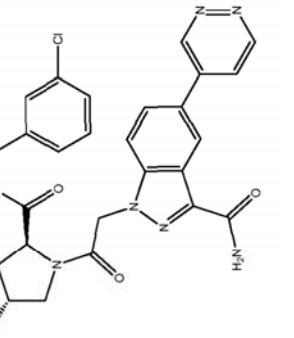
Comp. N.º	Estructura	(continuación)			Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
		Nombre					
33		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida			***	2,09 (A)	698
34		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2-(benzo[d]tiazol-2-il)fenil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida			*	3,91 (B)	619

Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
35		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	**	2,33 (B)	557
36		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(4,7-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	**	2,89 (B)	562

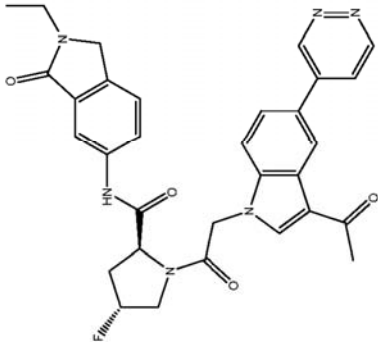
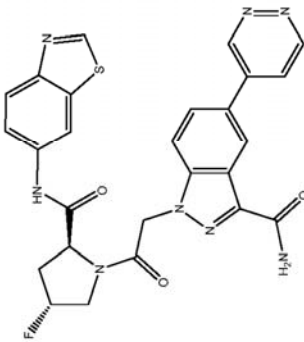
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
37		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	**	2,08 (B)	487
38		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(piridin-2-ilmetil)pirrolidina-2-carboxamida	***	2,03 (B)	501

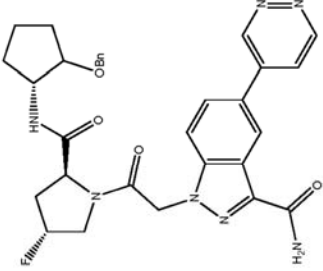
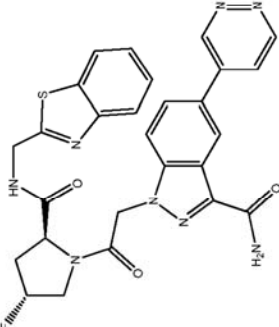
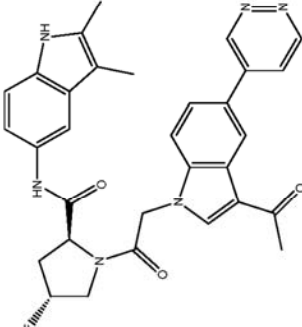
Comp. N.º	Estructura	(continuación)			
		Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
39		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(piridin-3-ilmetilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	**	2,77 (B)	503
40		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(piridin-4-ilmetil)pirrolidina-2-carboxamida	**	0,58 (B)	501

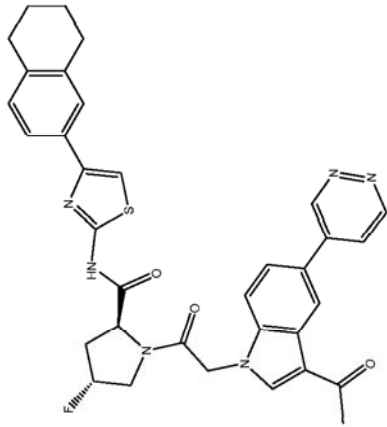
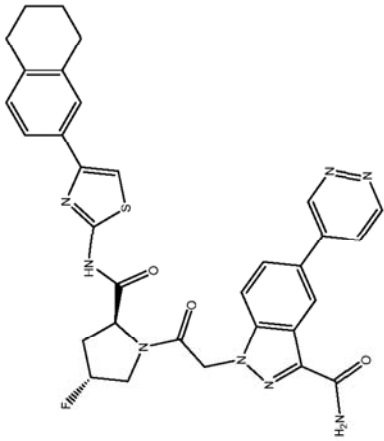
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
41		1-(2-((2S,4R)-2-(2-(benzo[d]thiazol-2-yl)fenilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	3,49 (B)	621
42		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(6-(trifluorometil)benzo[d]isoxazol-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	*	3,24 (B)	595

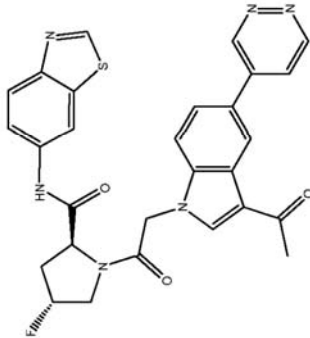
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
43		1-(2-((2S,4R)-2-(4,7-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1- ilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)- 1H-indazol-3-carboxamida	**	2,69 (B)	564
44		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(3- clorobencil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	2,78 (B)	534
45		1-(2-((2S,4R)-2-(3-clorobencilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)- 2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	***	2,48 (B)	536

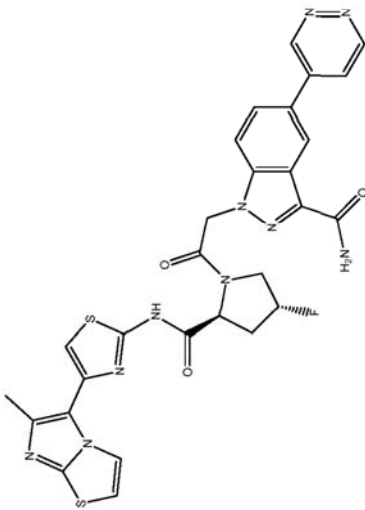
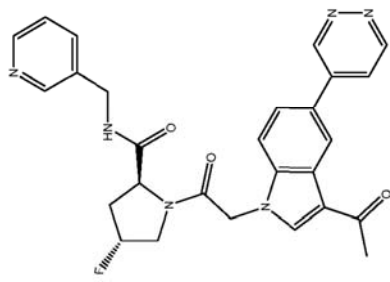
Comp. N.º	Estructura	Nombre (continuación)	C ₁₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
46		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(3-cloro-5-fluorobencil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	2,98 (B)	552
47		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(piridin-3-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	3,34 (B)	489
48		1-(2-((2S,4R)-2-(2-etil-3-oxoisindolin-5-ilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	1,97 (B)	571

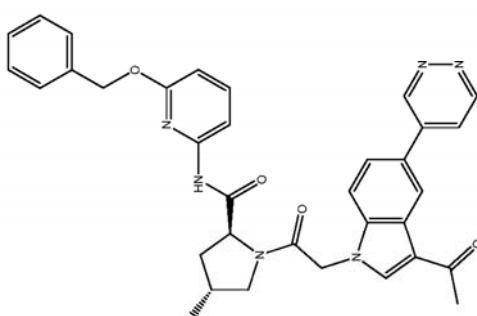
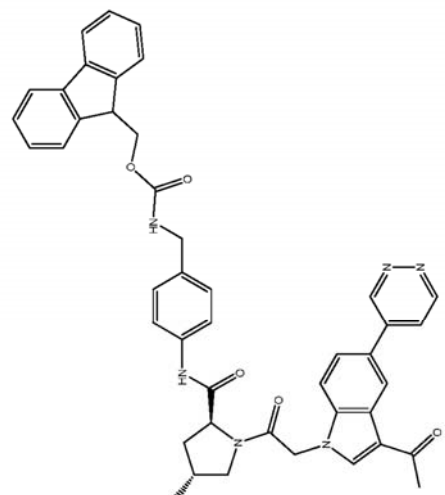
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
49		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2-etil-3-oxoisindolin-5-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	**	2,49 (B)	569
50		1-(2-((2S,4R)-2-(benzo[d]tiazol-6-ilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	2,03 (B)	545

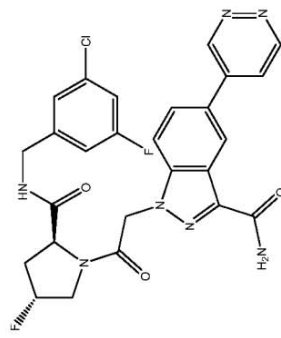
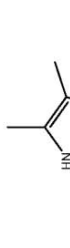
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
51		1-(2-((2S,4R)-2-((1R,2S)-2-(benciloxi)ciclopentilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	2,81 (B)	586
52		1-(2-((2S,4R)-2-(benzo[d]tiazol-2-ilmetilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	2,15 (B)	559
53		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2,3-dimetil-1H-indol-5-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	**	2,91 (B)	553

Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
54		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	*	4,15 (B)	623
55		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)tiazol-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	3,88 (B)	625

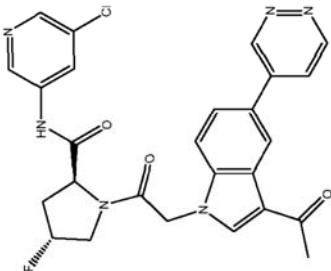
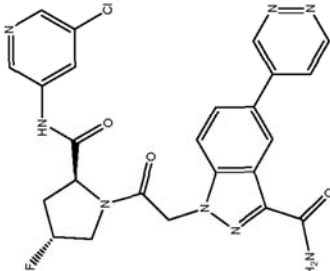
Comp. N.º	Estructura	(continuación)		Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
		Nombre				
56		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(benzo[d]tiazol-6-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	**	2,41 (B)	543	
57		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(4-(6-metilimidazo[2, 1-b]tiazol-5-il)tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	*	2,25 (B)	629	

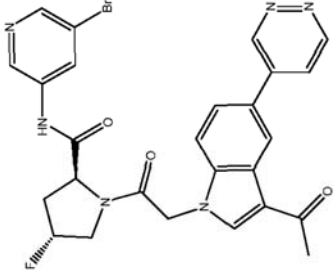
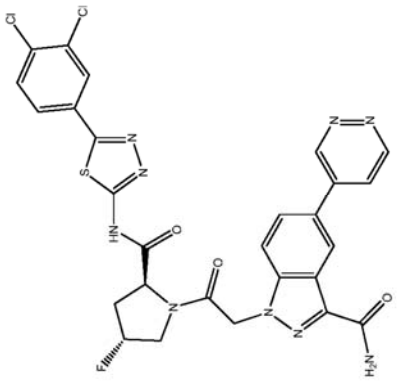
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
58		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(4-(6-metilmimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)tiazol-2-il carbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	1,83 (B)	631
59		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(piridin-3-ilmetil)pirrolidina-2-carboxamida	**	0,62 (B)	501

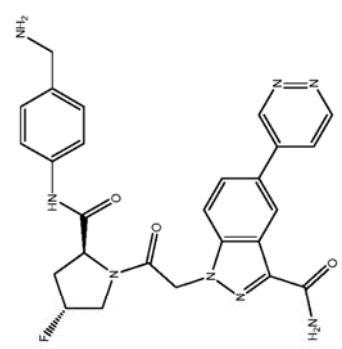
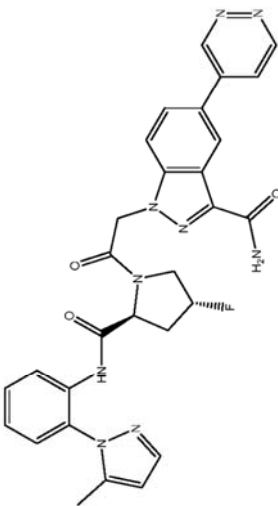
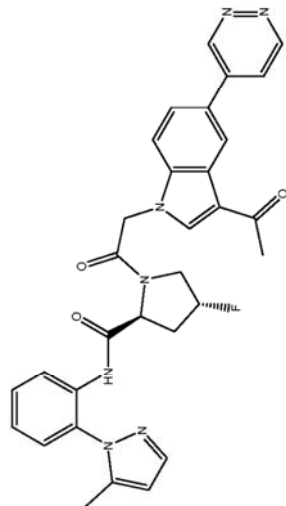
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
60		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	**	3,63 (B)	593
61		acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamido)bencilcarbarnato de (9H-fluoren-9-il)metilo	*	3,81 (B)	737

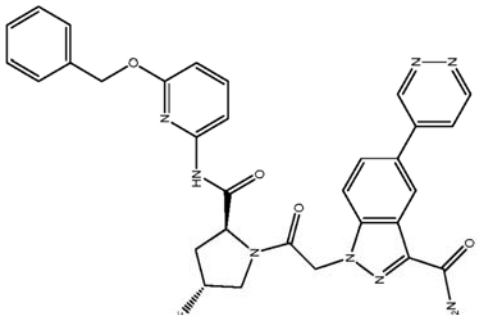
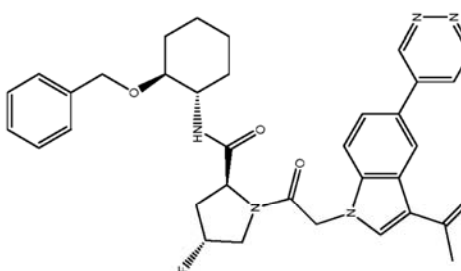
Comp. N.º	Estructura	(continuación)		Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
		Nombre				
62		1-(2-((2S,4R)-2-(3-cloro-5-fluorobencilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida		***	2,61 (B)	554
63		1-(2-((2S,4R)-2-(2,3-dimetil-1H-indol-5-ilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida		**	2,55 (B)	555

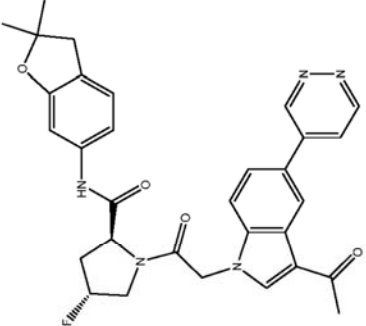
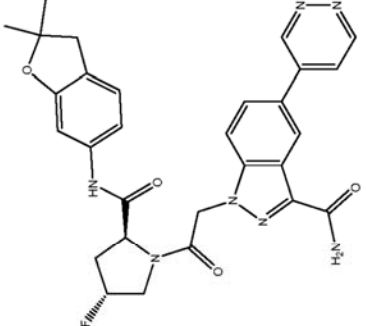
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
64		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(2-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)pirrolidina-2-carboxamida	*	2,29 (B)	571
65		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(2(2-oxooxazolidin-3-il)fenilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	1,63 (B)	573

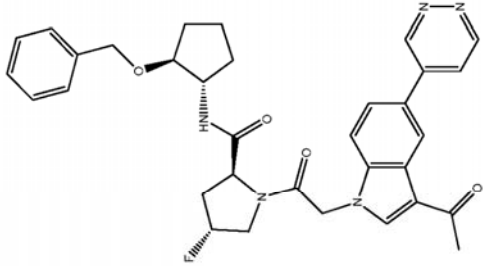
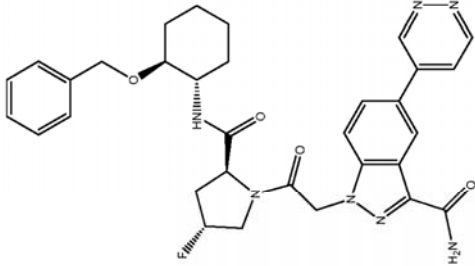
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
66		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(5-cloropiridin-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	2,63 (B)	521
67		1-(2-((2S,4R)-2-(5-cloropiridin-3-ilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	**	2,34 (B)	523

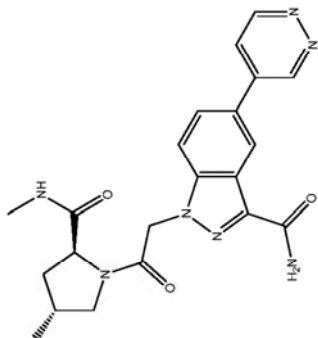
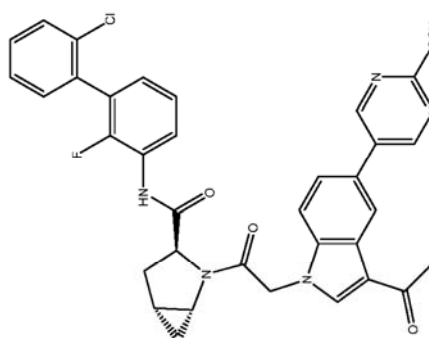
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
68		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(5-bromopiridin-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	2,79 (B)	565
69		1-(2-((2S,4R)-2-(5-(3,4-diclorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il carbamoi)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	3,61 (B)	640

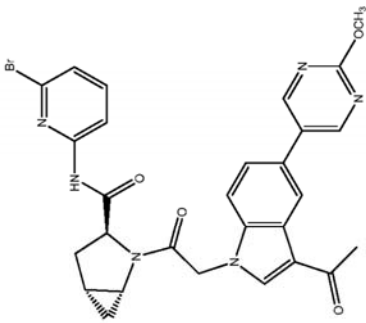
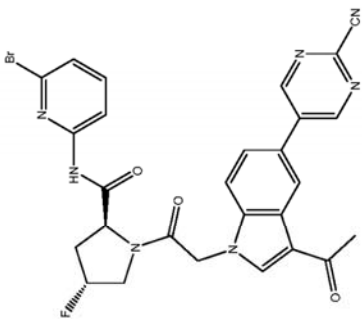
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
70		1-(2-((2S,4R)-2-(4-(aminometil)fenilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	0,42 (B)	517
71		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)fenilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	2,54 (B)	568
72		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)pirrolidina-2-carboxamida	*	2,84 (B)	566

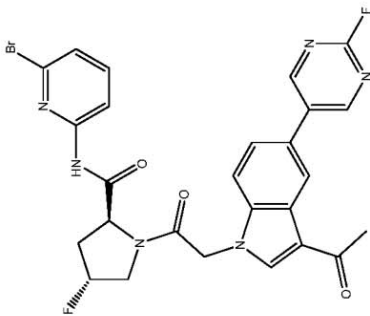
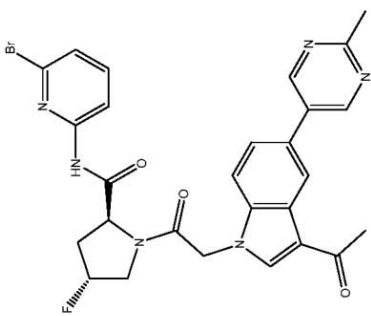
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
73		1-(2-((2S,4R)-2-(6-(benciloxi)piridin-2-ilcarbamoi)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	3,43 (B)	595
74		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclohexil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	*	3,53 (B)	598

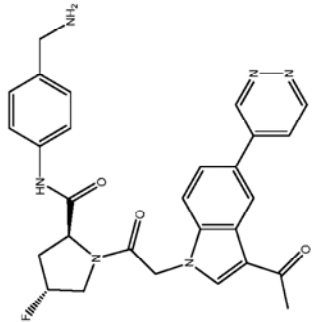
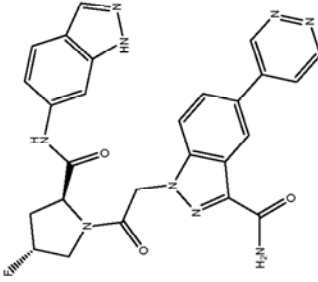
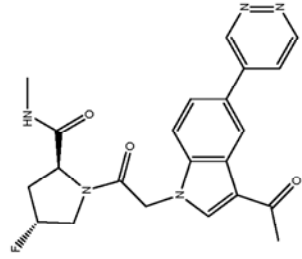
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
75		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	3,14 (B)	556
76		1-(2-((2S,4R)-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-ilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	***	2,92 (B)	558

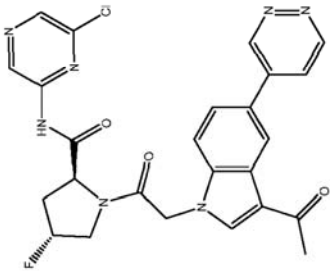
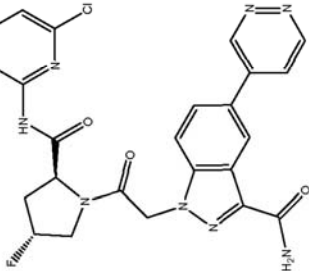
Comp. N.º	Estructura	(continuación)			
		Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
77		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	*	3,33 (B)	584
78		1-(2-((2S,4R)-2-((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclohexilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	3,38 (B)	600

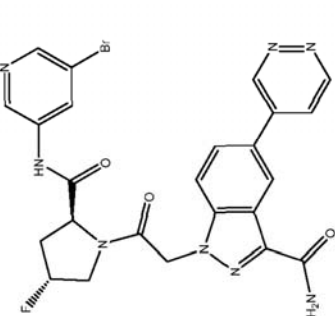
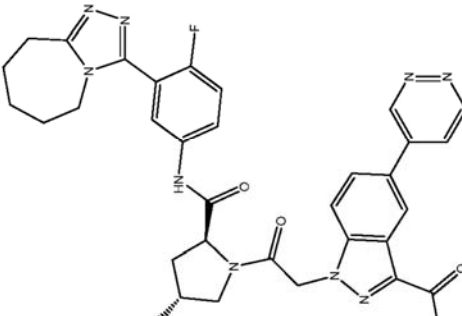
(continuación)		Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
Comp. N.º	Estructura				
79		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(metilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	2,10 (B)	426
80		(1R,3S,5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	***	2,36 (A)	638

Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
81		(1R, 3S, 5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metoxipiridin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(6-bromopiridin-2-il)-2-azabiclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	***	1,91 (A)	591
82		(2S, 4R)-1-(2-(3-acetil-5-(2-cianopirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(6-bromopiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	1,97 (A)	592

Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
83		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(2-fluoropirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(6-bromopiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	1,86 (A)	585
84		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(2-metil pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(6-bromopiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	1,58 (A)	581

Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
85		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(4-(aminometil)fenil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	*	0,69 (B)	515
86		1-(2-((2S,4R)-2-(1H-indazol-6-ilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	2,04 (B)	528
87		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-metilpirrolidina-2-carboxamida	**	1,83 (B)	424

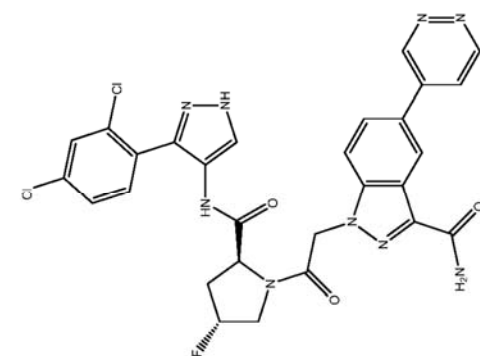
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
88		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(6-cloropirazin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	2,56 (B)	522
89		1-(2-((2S,4R)-2-(6-cloropirazin-2-ilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	***	2,43 (B)	524

Comp. N.º	Estructura	Nombre (continuación)	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
90		1-(2-((2S,4R)-2-(5-bromopiridin-3-ilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	**	2,40 (B)	567
91		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(4-fluoro-3-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-il)fenilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	2,59 (B)	641

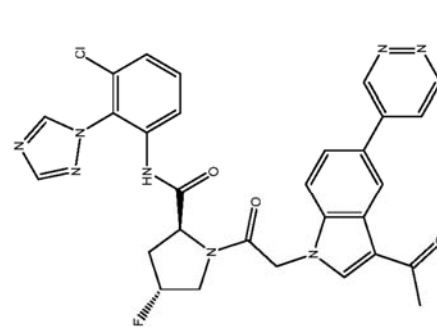
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
92		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(4-fluoro-3-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-il)fenil)pirrolidina-2-carboxamida		2,78 (B)	639
93		1-(2-((2S,4R)-2-(3-cloro-2-(trifluorometil)fenilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	3,24 (B)	590

(continuación)		Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
Nombre				
1-(2-((2S,4R)-2-(3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoi)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida		*	2,62 (B)	622
(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(3-cloro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida		*	2,31 (B)	587

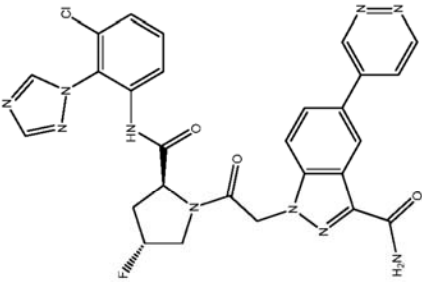
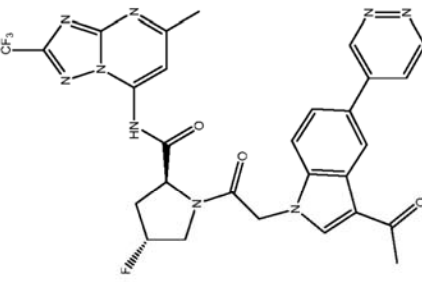
Comp.
N.º Estructura

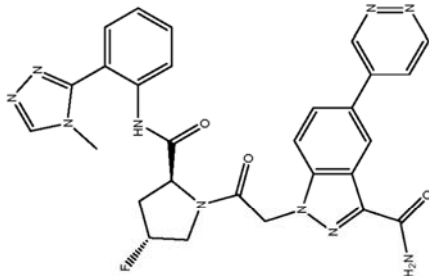
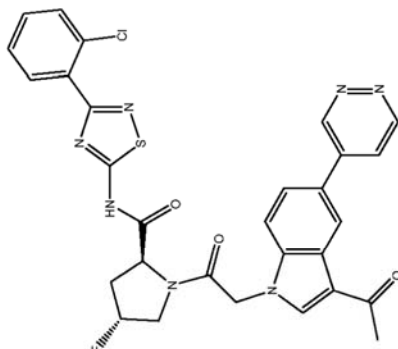


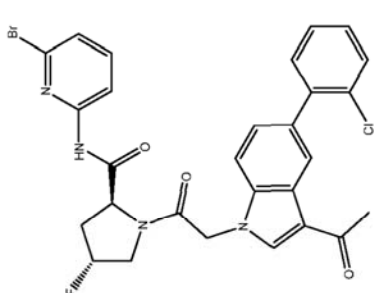
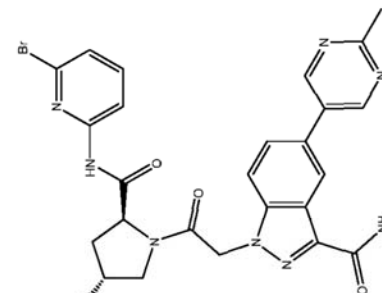
94

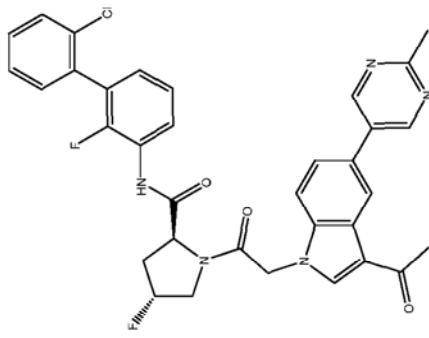
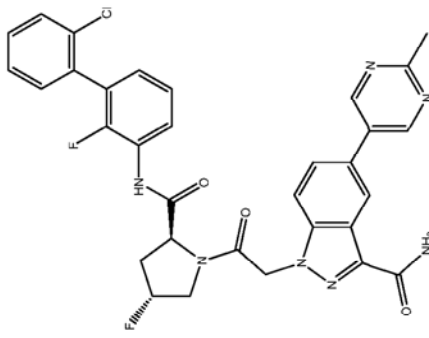


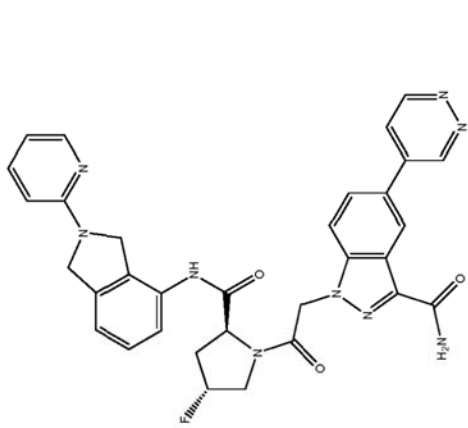
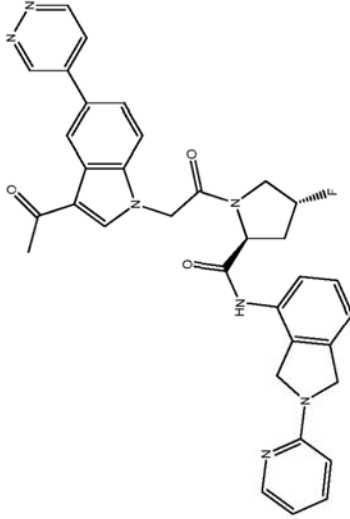
95

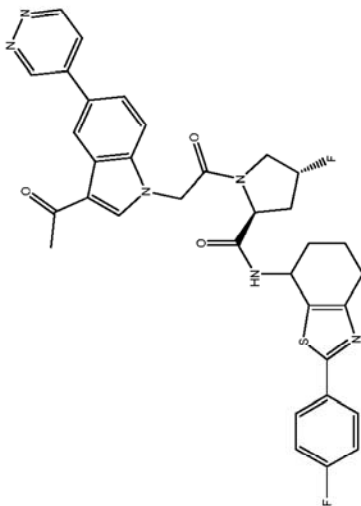
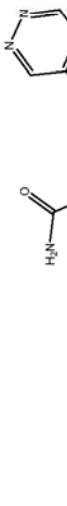
Comp. N.º	Estructura	(continuación)			
		Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
96		1-(2-((2S,4R)-2-(3-cloro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	1,94 (B)	589
97		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(5-metil-2-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)pirrolidina-2-carboxamida	*	2,46 (B)	610

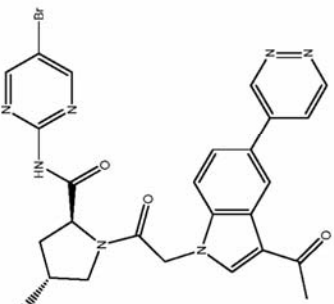
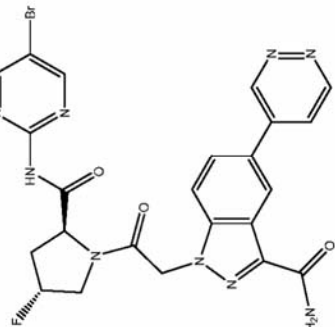
Comp. N.º	Estructura	Nombre (continuación)	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
98		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	2,42 (B)	569
99		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(3-(2-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	3,29 (B)	604

Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
100		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(2-clorofenil)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(6-bromopirridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	2,45 (A)	599
101		1-(2-((2S,4R)-2-(6-bromopiridin-2-ilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida	***	1,40 (A)	583

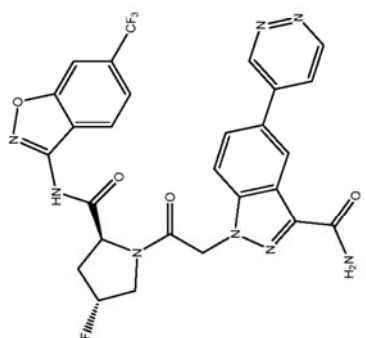
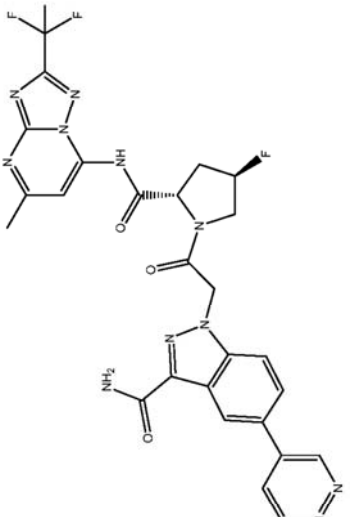
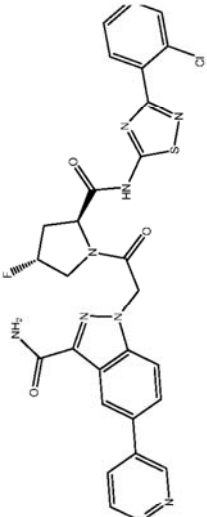
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
102		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(2-metil pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	2,10 (A)	628
103		1-(2-((2S,4R)-2-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida	***	1,91 (A)	630

Comp. N.º	Estructura	(continuación)	Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
104			1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(2-(piridin-2-il)isoindolin-4-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	1,91 (B)	606
105			(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(2-(piridin-2-il)isoindolin-4-il)pirrolidina-2-carboxamida	*	1,97 (B)	604

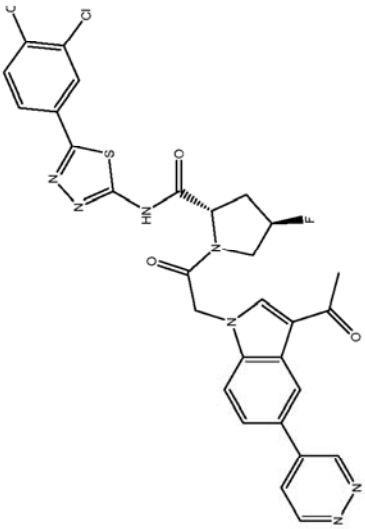
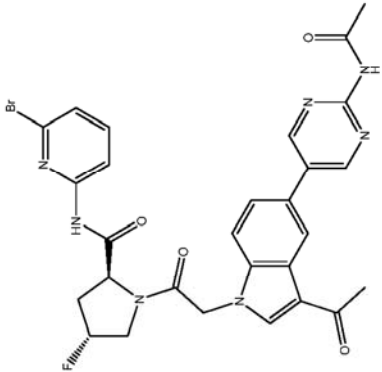
Comp. N.º	Estructura	(continuación)			
		Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
106		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-il)pirrolidina-2-carboxamida	*	2,94 (B)	641
107		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	2,97 (B)	643

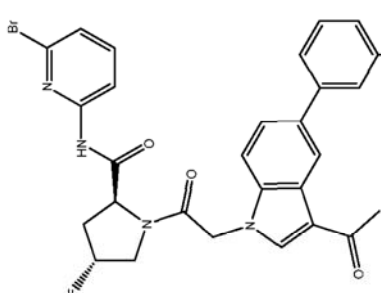
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
108		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)aceti)-N-(5-bromopirimidin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	**	1,85 (B)	566
109		1-(2-((2S,4R)-2-(5-bromopirimidin-2-ilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	**	1,86 (B)	568

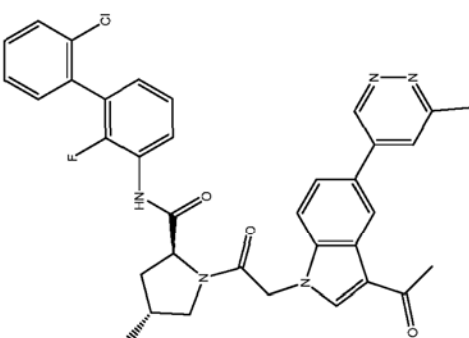
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
110		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(naftalen-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	*	3,14 (B)	536
111		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)pirrolidina-2-carboxamida	**	1,75 (B)	508

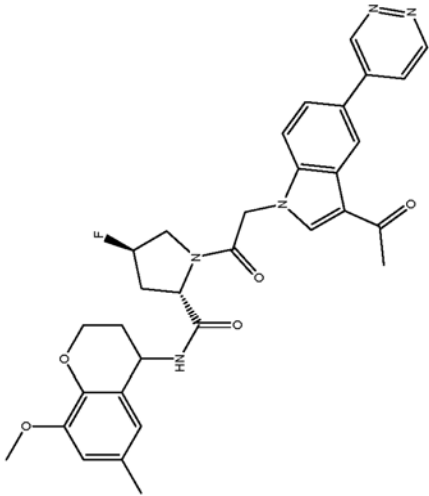
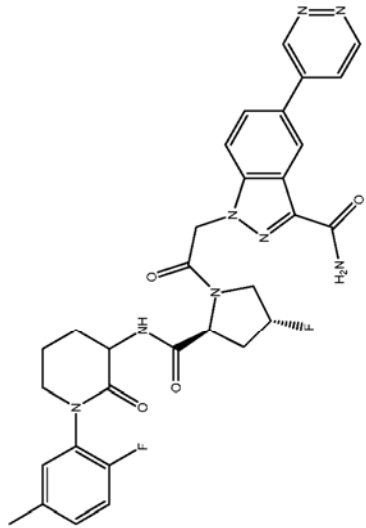
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
112		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(6-(trifluorometil)benzo[d]isoxazol-3- ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol- 3-carboxamida	*	2,95 (B)	597
113		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(5-metil-2-(trifluorometil)- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2- oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	2,07 (B)	612
114		1-(2-((2S,4R)-2-(3-(2-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-ilcarbamoil)- fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3- carboxamida	4 ** _	2,89 (B)	606

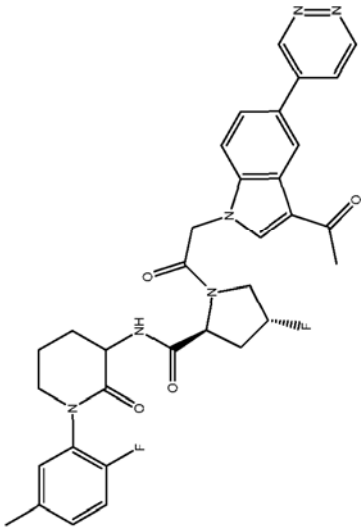
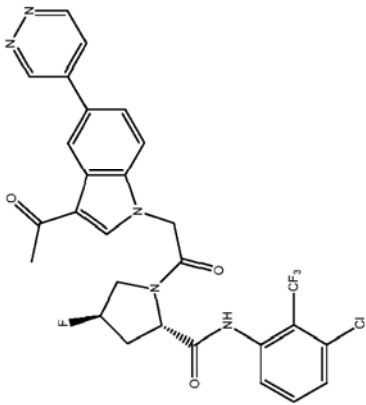
Comp. N.º	Estructura	Nombre (continuación)	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
115		1-(2-((2S,4R)-2-(5-(2-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	2,67 (B)	606
116		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(5-(2-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	**	3,30 (B)	604

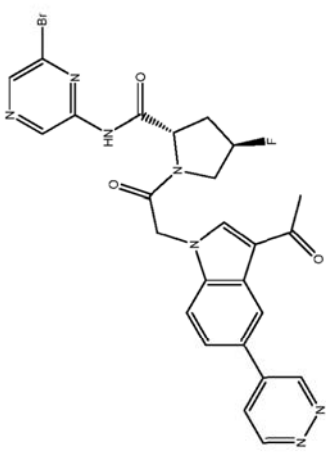
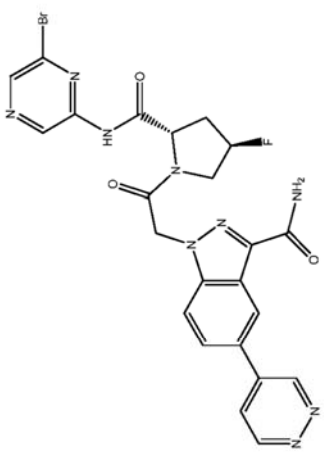
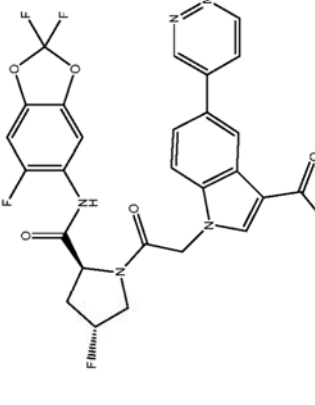
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
117		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(5-(3,4-diclorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	*	3,73 (B)	638
118		(2S,4R)-1-(2-(5-(2-acetamidopirimidin-5-il)-3-acetil-1H-indol-1-il)acetil)-N-(6-bromopiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	1,44 (A)	622

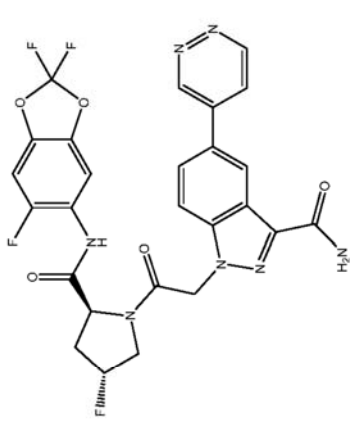
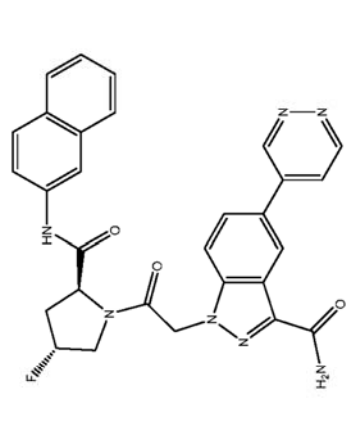
Comp. N.º	Estructura	(continuación)			
		Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
119		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(3-clorofenil)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(6-bromopiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	2,54 (A)	599
120		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(6-metilpiridin-3-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(6-bromopiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	1,34 (A)	578

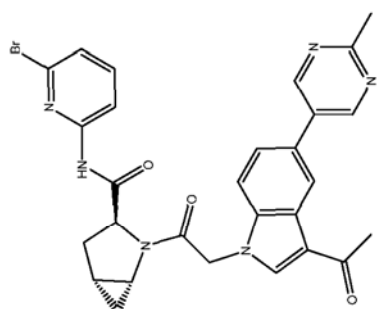
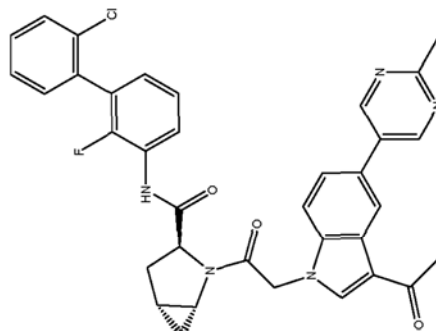
Comp. N.º	Estructura	(continuación)		Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
		Nombre				
121		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(6-metil piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	1,96 (A)	628	
122		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(8-metoxi-6-metilcroman-4-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	2,38 (B)	588	

Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
123		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(8-metoxi-6-metilcroman-4-il)pirrolidina-2-carboxamida	*	2,58/2,73 (B)	586
124		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(1-(2-fluoro-5-metil fenil)-2-oxopiperidin-3-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	**	2,61 (B)	617

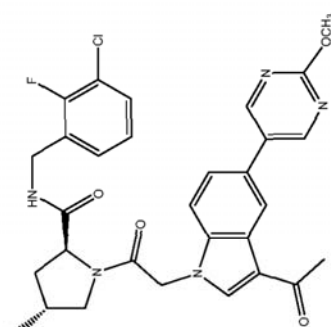
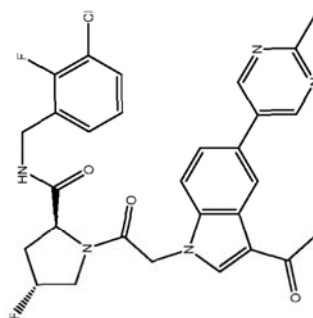
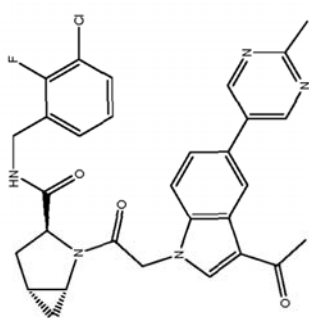
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
125		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(1-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-oxopiperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	**	2,92 (B)	615
126		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	*	3,09 (B)	588

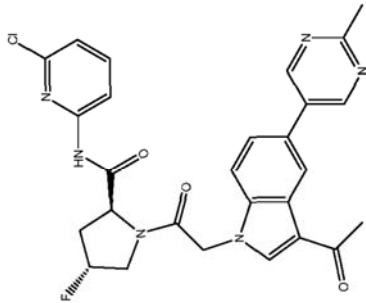
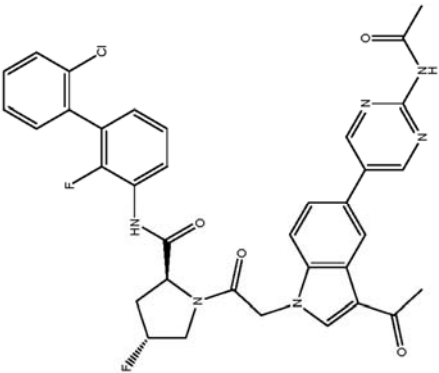
Comp. N.º	Estructura	Nombre (continuación)	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
127		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(6-bromopirazin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	2,47 (B)	566
128		1-(2-((2S,4R)-2-(6-bromopirazin-2-ilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	***	2,22 (B)	568
129		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(2,2,6-trifluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida	**	3,19 (B)	584

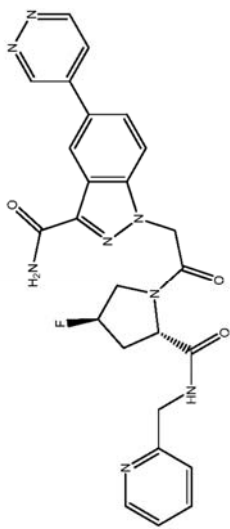
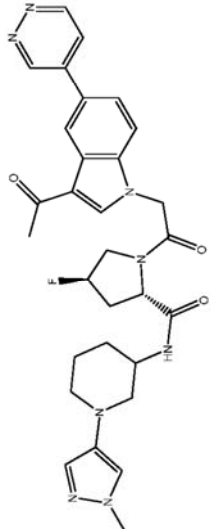
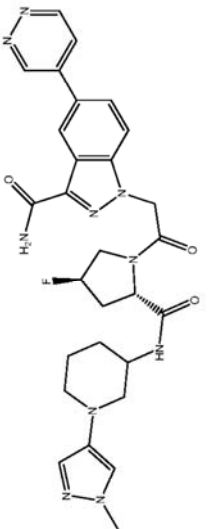
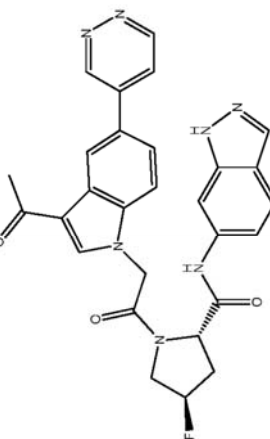
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
130		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(2,2,6-trifluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-ylcarbamoil)pyrrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	**	2,86 (B)	586
131		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(naftalen-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	2,77 (B)	538

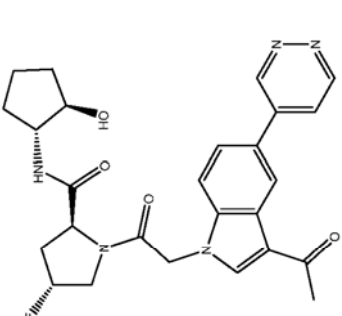
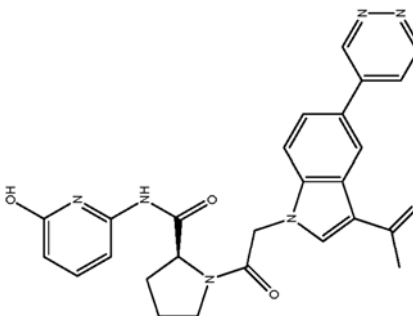
Comp. N.º	Estructura	(continuación)			
		Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
132		(1R, 3S, 5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(6-bromopiridin-2-il)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	***	1,74 (A)	573
133		(1R, 3S, 5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	***	2,21 (A)	622

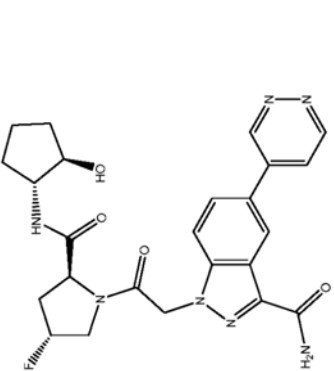
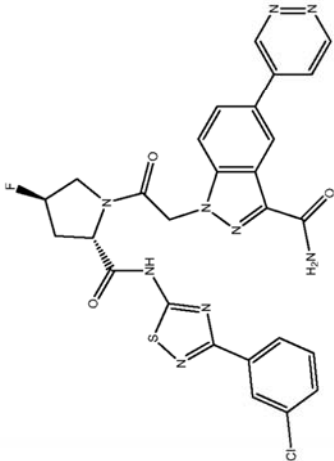
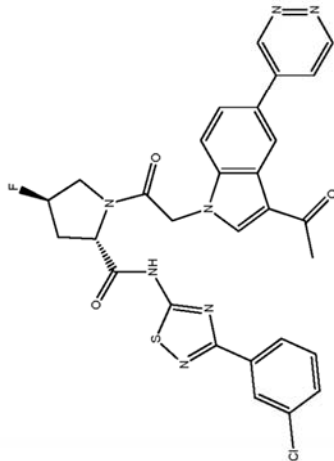
(continuación)		Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
Comp. N.º	Nombre			
134	(1R, 3S, 5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida	***	1,71 (A)	560
135	(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(2-metil pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	1,64 (A)	566
136	(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	1,80 (A)	582

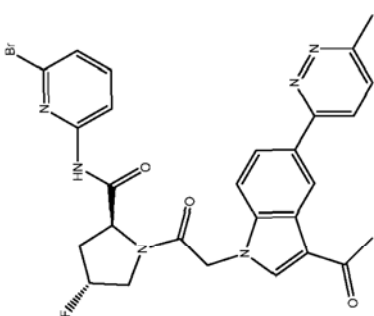


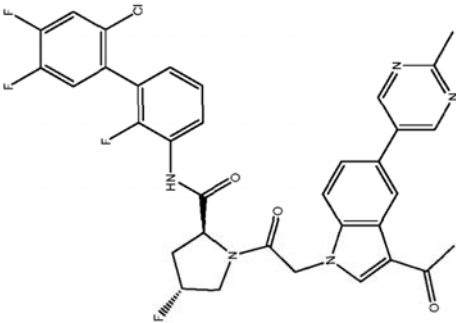
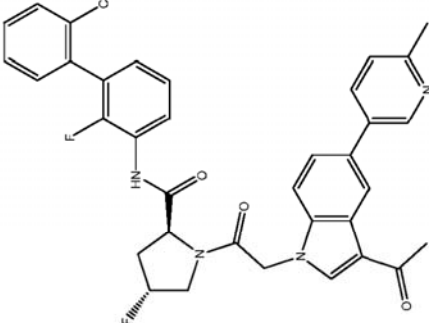
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
137		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(2-metil pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(6-cloropiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	1,53 (A)	535
138		(2S,4R)-1-(2-(5-(2-(2-acetamidopirimidin-5-il)-3-acetil-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	1,95 (A)	671

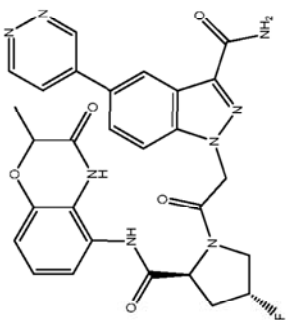
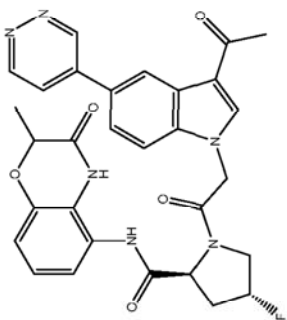
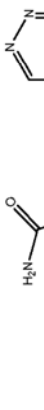
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
139		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(piridin-2-ilmetilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	**	3,38 (B)	503
140		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piperidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida	**	1,51 (B)	573
141		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piperidin-3-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	2,37 (B)	575
142		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(1H-indazol-6-il)pirrolidina-2-carboxamida	**	2,10 (B)	526

Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
143		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)pirrolidina-2-carboxamida	*	1,59 (B)	494
144		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(6-hidroxi piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida	*	1,43 (B)	503

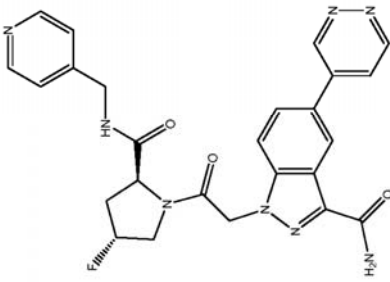
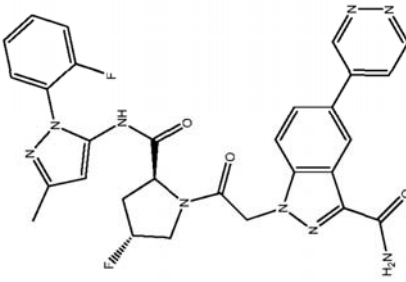
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
145		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	1,66 (B)	496
146		1-(2-((2S,4R)-2-(3-(3-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-ilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	3,47 (B)	606
147		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(3-(3-clorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	*	3,67 (B)	604

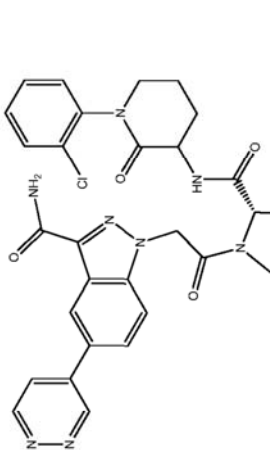
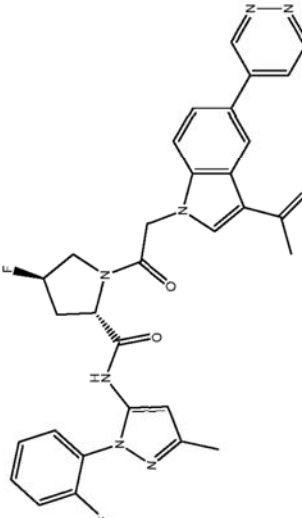
Comp. N.º	Estructura	(continuación)				
		Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)	
148		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(6-bromopiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	1,49 (A)	580	
149		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2,2'-diclorobifenil-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	2,17 (A)	644	

Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
150		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(2-metil pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2-cloro-2,4',5'-trifluorobifenil-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	2,22 (A)	664
151		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(6-metilpiridin-3-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	1,91 (A)	627

Comp. N.º	Estructura	(continuación)			
		Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
152		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-5-il carbamoi)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	1,97 (B)	573
153		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-5-il)pirrolidina-2-carboxamida	*	2,31 (B)	571
154		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(4-hidroxipiridin-2-ilcarbamoi)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	2,17 (B)	505

Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
155		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	1,19 (B)	575
156		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-4-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	*	2,98 (B)	620

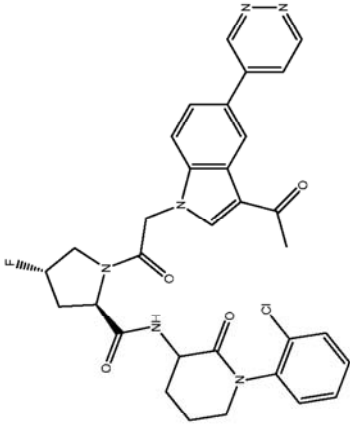
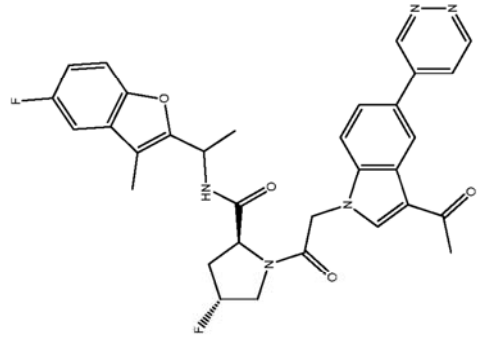
Comp. N.º	Estructura	(continuación)			EM (M+1)
		Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	
157		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(pyridin-4-ylmethylcarbamoyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	0,37 (B)	503
158		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(1-(2-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-ylcarbamoyl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	*	2,49 (B)	586

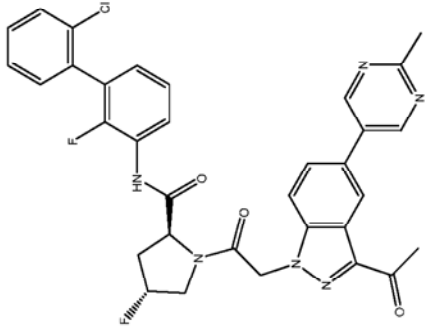
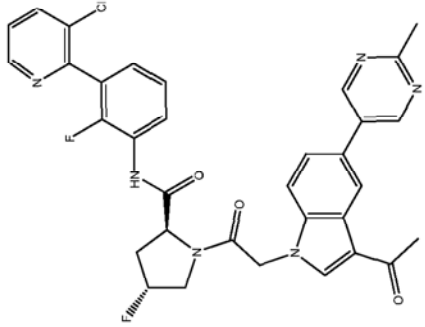
(continuación)		Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
Nombre				
1-(2-((2S,4R)-2-(1-(2-clorofenil)-2-oxopiperidin-3-il carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida		**	2,46 (B)	619
(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(1-(2-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidina-2-carboxamida		**	2,36 (B)	584

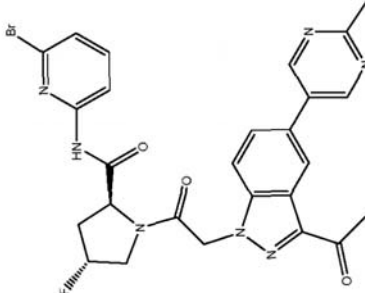
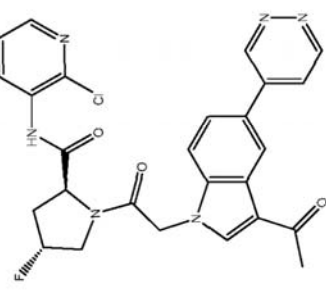
Comp.
N.º

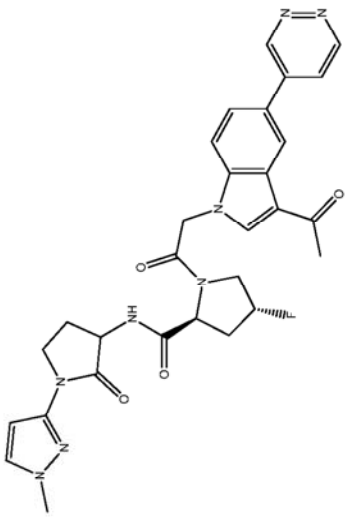
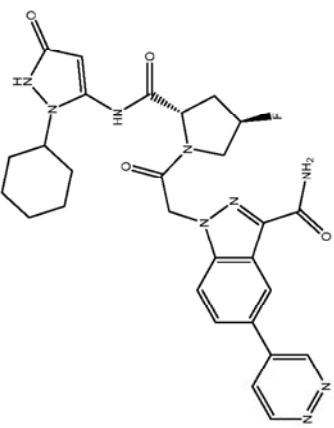
159

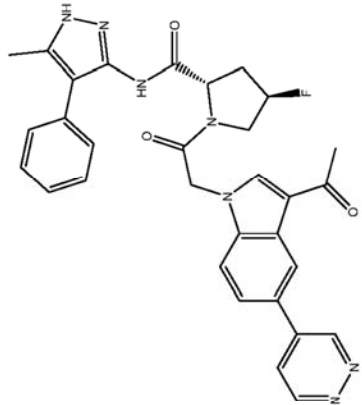
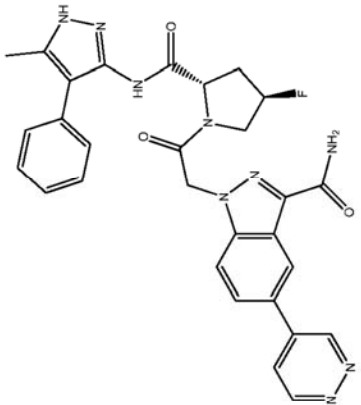
160

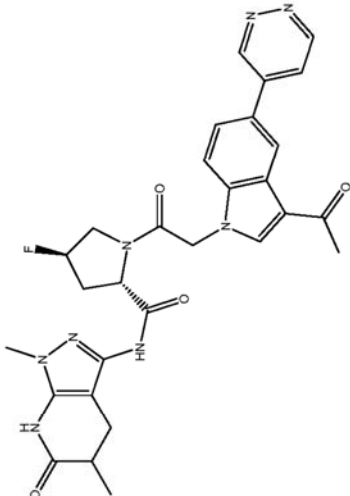
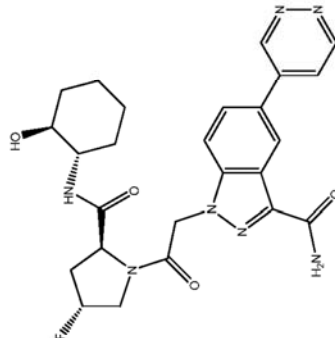
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	C ₁₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
161		(2R,4S)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(1-(2-clorofenil)-2-oxopiperidin-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	2,85 (B)	617
162		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(1-(5-fluoro-3-metilbenzofuran-2-il)etil)pirrolidina-2-carboxamida	**	3,52 (B)	586

Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
163		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(2-metil pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	2,23 (A)	629
164		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(2-metil pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(3-(3-cloropiridin-2-il)-2-fluorofenil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	1,65 (A)	629

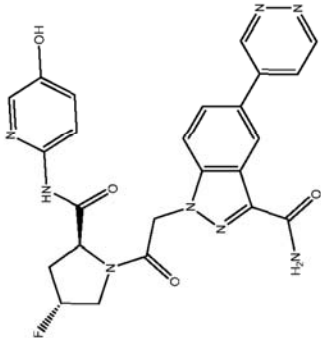
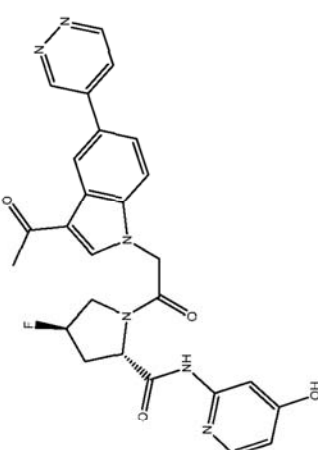
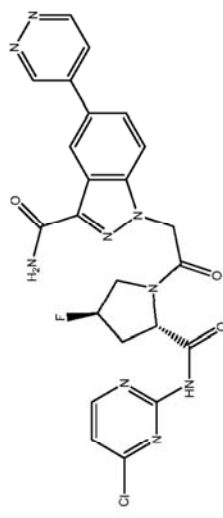
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
165		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(2-metil pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(6-bromopiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	1,75 (A)	580
166		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2-cloropiridin-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida		2,26 (B)	521

Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
167		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-oxopirrolidin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida		2, 15 (B)	573
168		1-(2-((2S,4R)-2-(2-ciclohexil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il carbamoi)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida		2, 20 (B)	576

Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
169		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(5-metil-4-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-2-carboxamida		2,88 (B)	566
170		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(5-metil-4-fenil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida		2,58 (B)	568

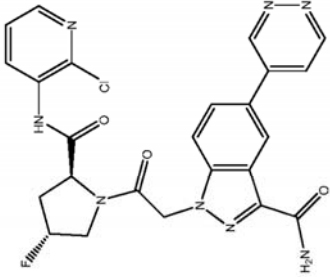
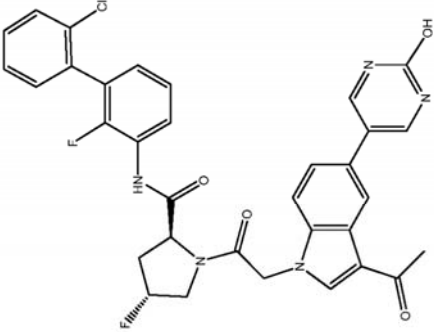
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
171		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(1,5-dimetil-6-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida		1,26 (B)	573
172		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida		1,54 (B)	510

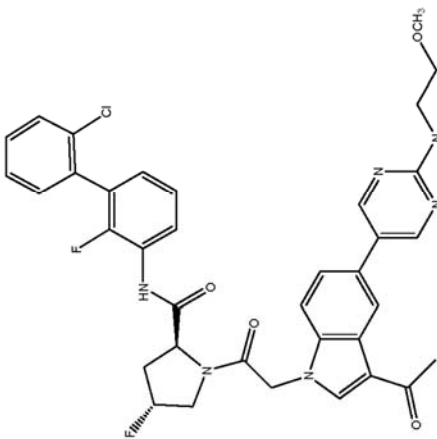
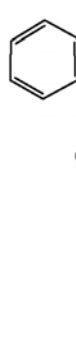
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
173		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidropirimidin-4-il)pirrolidina-2-carboxamida		2,17 (B)	518
174		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(6-hidroxipiridin-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida		1,71 (B)	505
175		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(5-hidroxipiridin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida		2,25 (B)	503

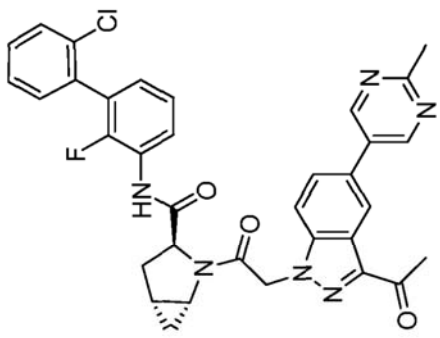
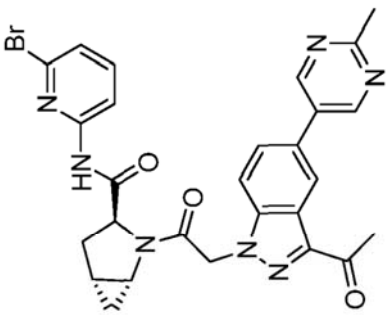
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
176		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(5-hidroxipiridin-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida		1,06 (B)	505
177		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4-fluoro-N-(4-hidroxipiridin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida		2,08 (B)	503
178		1-(2-((2S,4R)-2-(4-cloropirimidin-2-ilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida		3,26 (B)	524

Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
179		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-(5-iodopyrimidin-2- ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol- 3-carboxamida		2,78 (B)	616
180		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(4- cloropirimidin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida		3,57 (B)	522
181		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-4- fluoro-N-(2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)pirrolidina-2- carboxamida		3,16 (B)	567

Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
182		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(piridazin-4-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(5-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	3,45 (B)	588
183		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-((R)-1-(5-fluoro-3-metilbenzofuran-2-il)etilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida		3,02 (B)	588
184		1-(2-((2S,4R)-4-fluoro-2-((S)-1-(5-fluoro-3-metilbenzofuran-2-il)etilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida		3,30 (B)	588

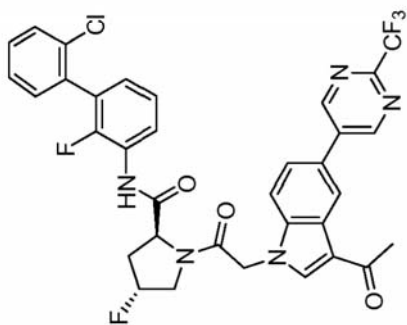
Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
185		1-(2-((2S,4R)-2-(2-cloropiridin-3-ilcarbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-5-(piridazin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida		1,70 (B)	523
186		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(2-hidroxi-5-il-2-(2-(2-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida)acetil)-1-il)indol-1-il)acetyl)-N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	1,79 (A)	630

Comp. N.º	Estructura	(continuación)				
		Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)	
187		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(2-(2-metoxietilamino)pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	2,16 (A)	687	
188		(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida	***	2,08 (A)	643	

Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)
189		(1R, 3S, 5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida		2,37 (A)	623
190		(1R, 3S, 5R)-2-(2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(6-bromopiridin-2-il)-2-azabíciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida		1,90 (A)	574

Comp. N.º	Estructura	(continuación) Nombre	Cl ₅₀	TR min (Método A o B)	EM (M+1)

(2S,4R)-1-(2-(3-acetil-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)acetil)-N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida



191

Ejemplo 7. ensayo de factor d humano

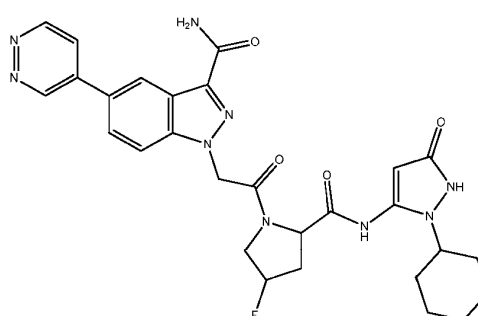
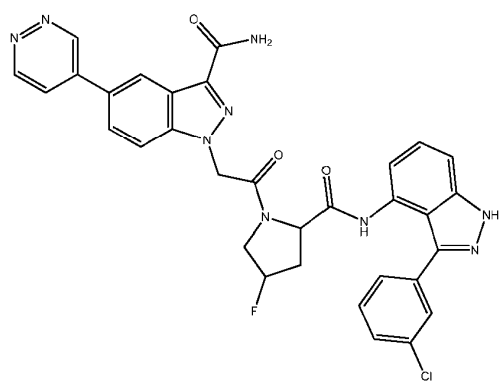
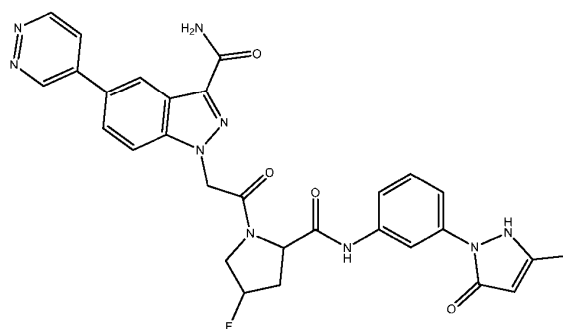
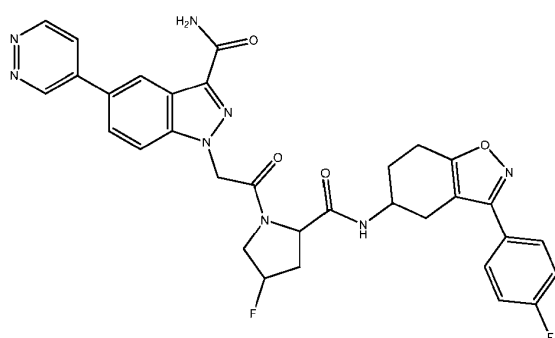
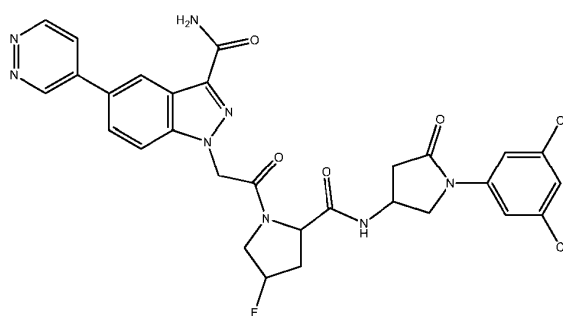
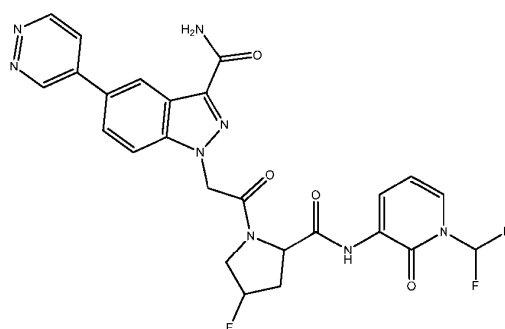
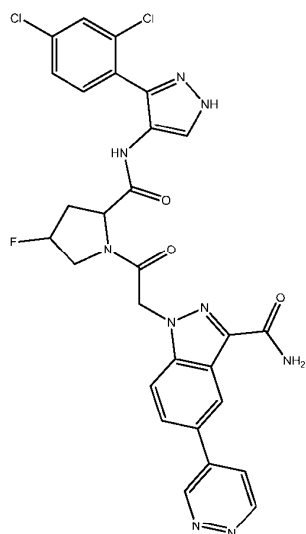
5 Se incuba factor D humano (purificado de suero humano, Complement Technology, Inc.) a una concentración final de 80 nM con compuesto de ensayo a diversas concentraciones durante 5 minutos a temperatura ambiente en Tris 50 mM, NaCl 1 M, pH 7,5. Se añade un sustrato sintético ZL-Lys-SBzl y DTNB (reactivo de Ellman) a concentraciones finales de 100 μ M cada uno. El aumento de color se registra a DO₄₀₅ nm en una microplaca en modo cinético durante 30 minutos con puntos temporales de 30 segundos en un espectrofluorímetro. Los valores de CI₅₀ se calculan mediante regresión no lineal a partir del porcentaje de inhibición de la actividad del factor D del complemento en función de la
10 concentración de compuesto de ensayo.

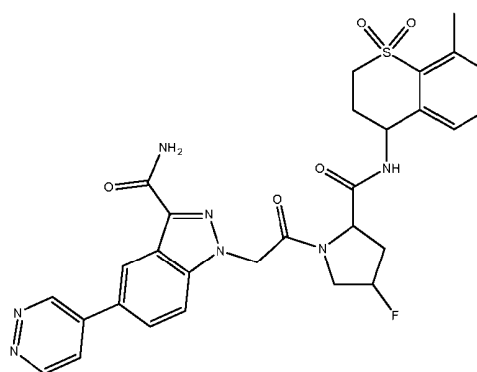
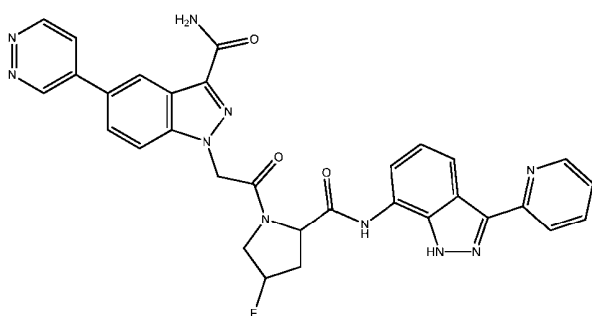
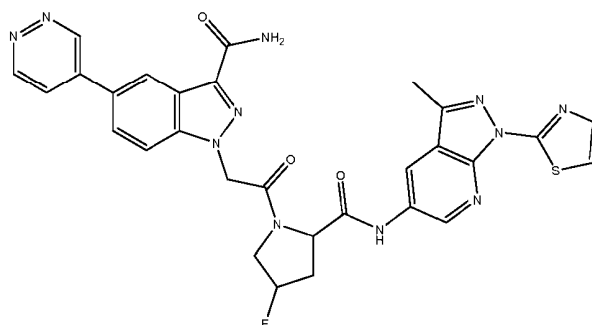
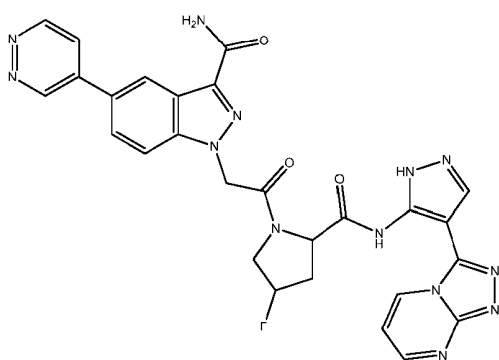
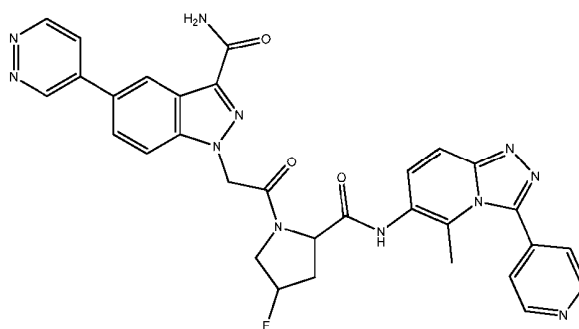
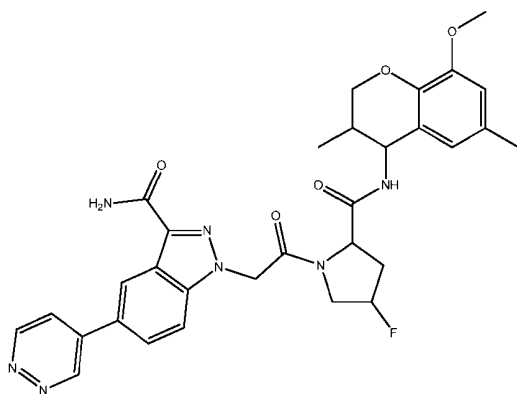
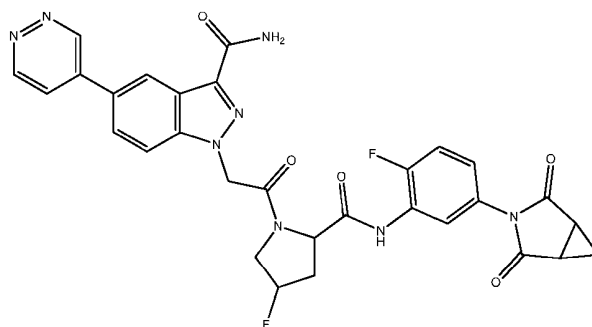
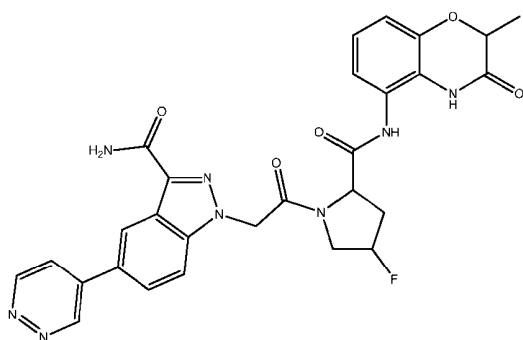
Ejemplo 8. ensayo de hemólisis

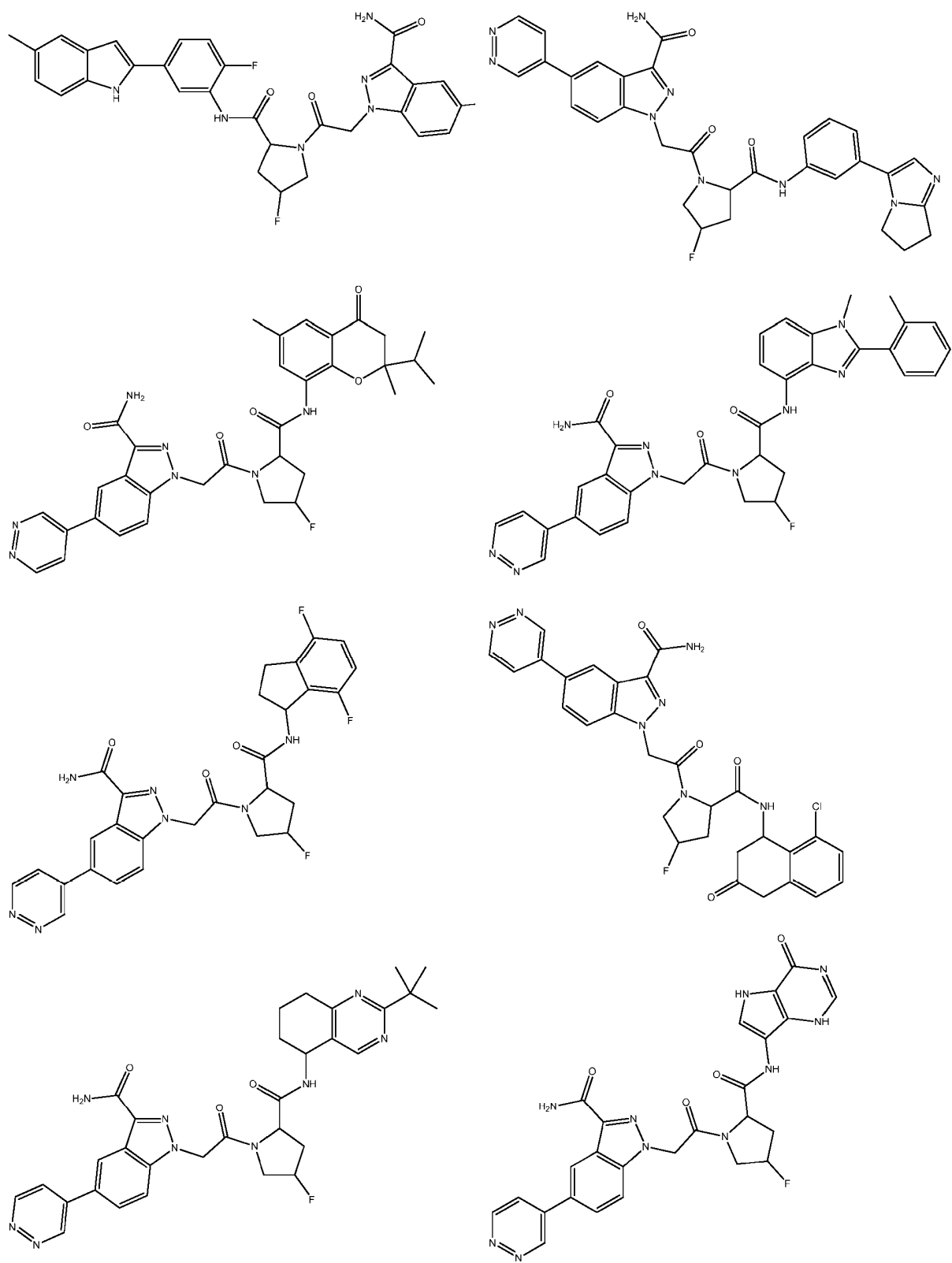
15 El ensayo de hemólisis fue descrito anteriormente por G. Ruiz-Gómez, et al., *J. Med. Chem.* (2009) 52: 6042-6052. En el ensayo, se lavan glóbulos rojos (GR), eritrocitos de conejo (adquiridos en Complement Technologies), usando tampón GVB (gelatina al 0,1 %, Veronal 5 mM, NaCl 145 mM, NaN₃ al 0,025 %, pH 7,3) más Mg-EGTA final 10 mM. Las células se usan a una concentración de 1×10^8 células/ml. Antes del ensayo de hemólisis, la concentración óptima de suero humano normal (SHN) necesaria para conseguir el 100 % de lisis de eritrocitos de conejo se determina mediante valoración. Se incuba SHN (Complement Technologies) con inhibidor durante 15 min a 37 °C, se añaden
20 eritrocitos de conejo en tampón y se incuban durante 30 min adicionales a 37 °C. El control positivo (100 % de lisis) consiste en suero y GR, y el control negativo (0 % de lisis) en tampón Mg-EGTA y GR solamente. Las muestras se centrifugan a 2000 g durante 5 min y se recogen los sobrenadantes. La densidad óptica del sobrenadante se controla a 405 nm usando un espectrofotómetro UV/visible. El porcentaje de lisis en cada muestra se calcula con respecto al control positivo (100 % de lisis).

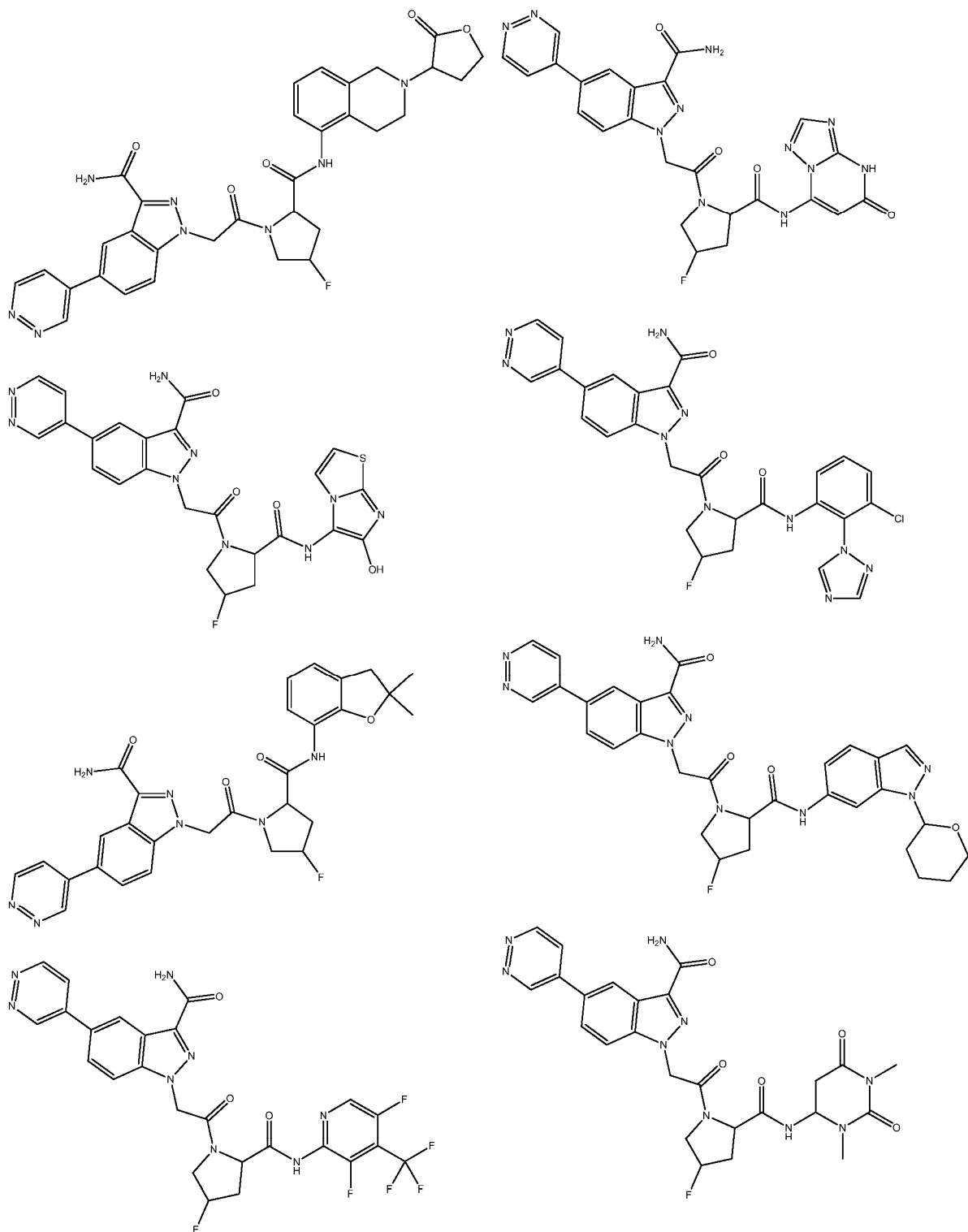
25 Ejemplo 9. ejemplos no limitantes de compuestos de fórmula i

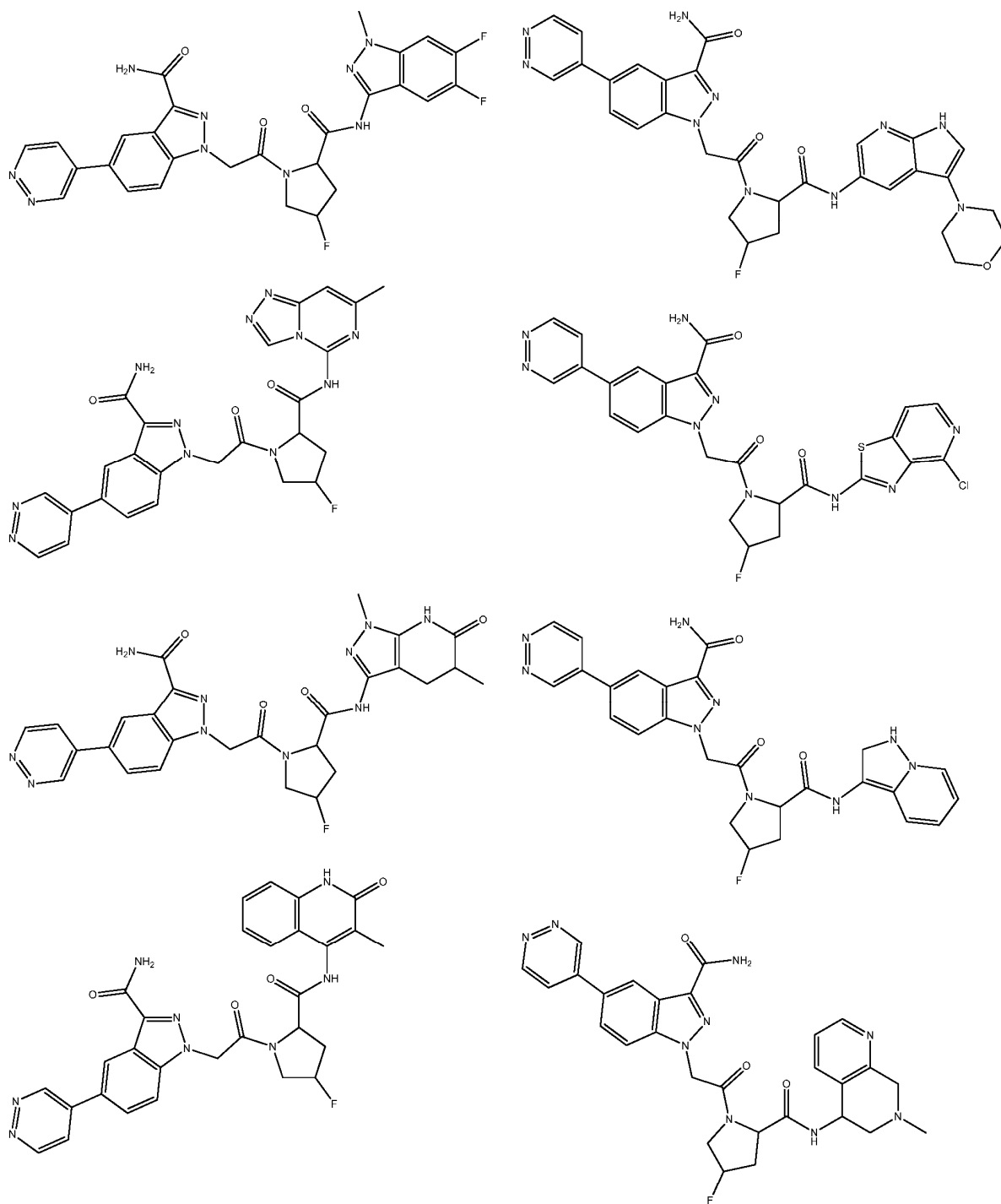
TABLA 2

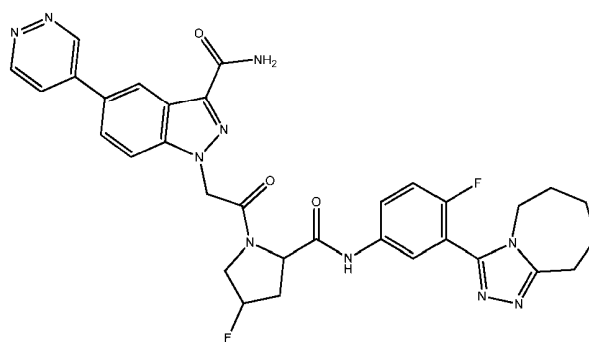
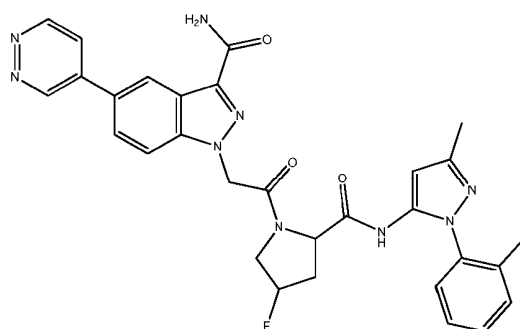
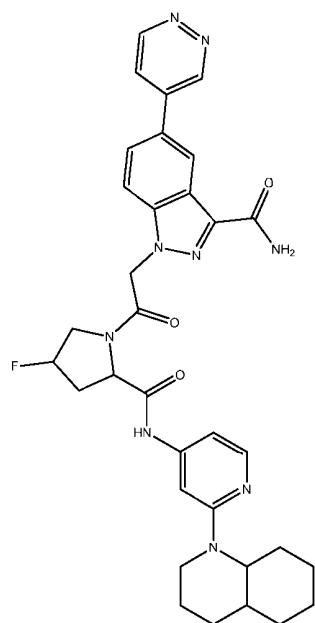
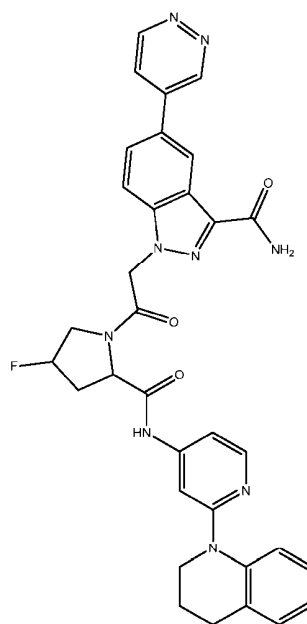
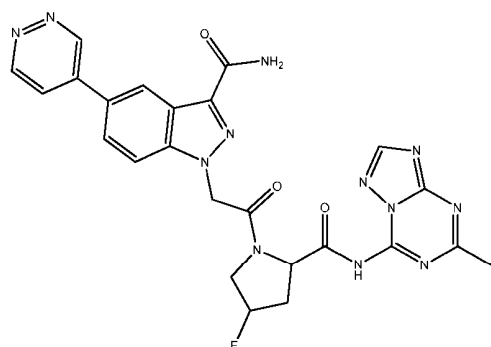


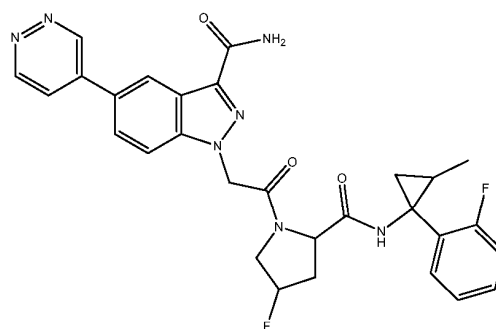
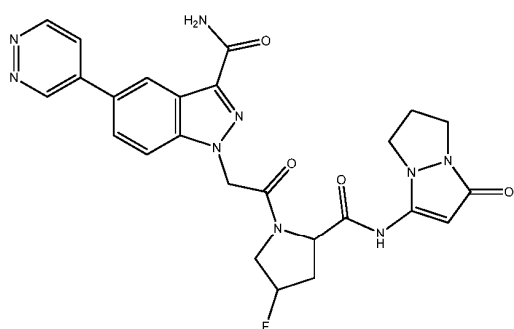
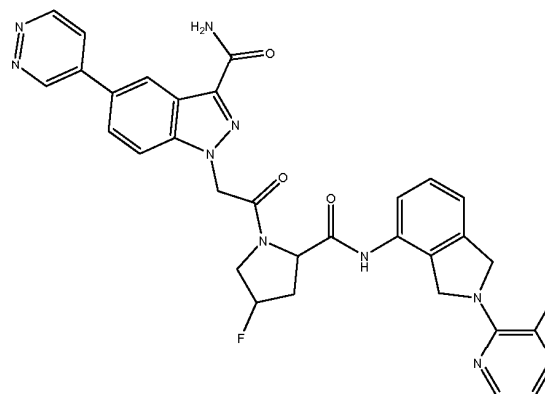
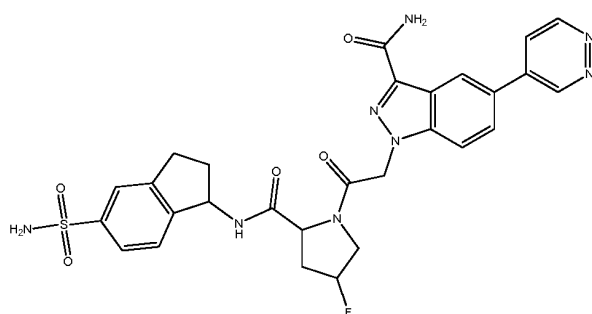
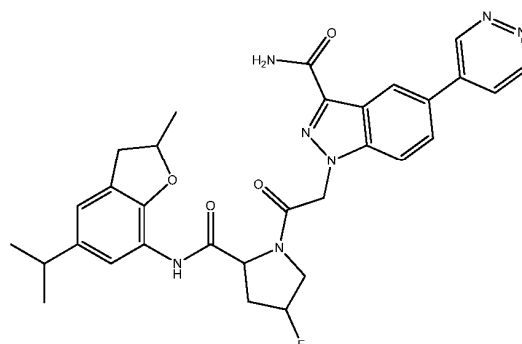
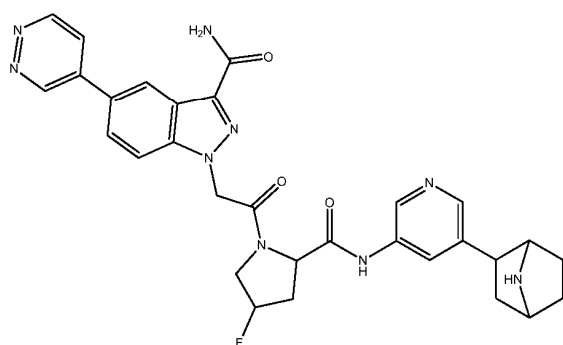
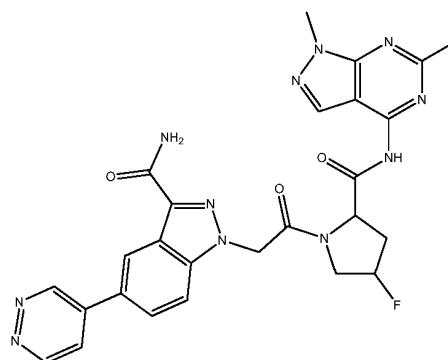
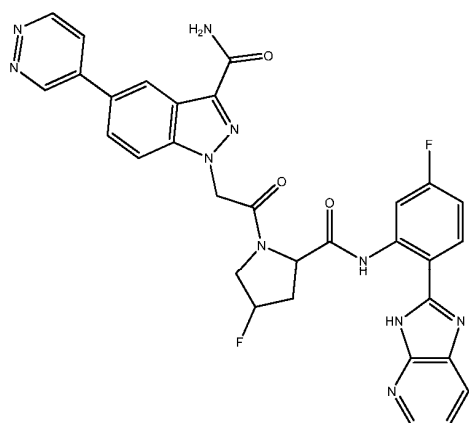


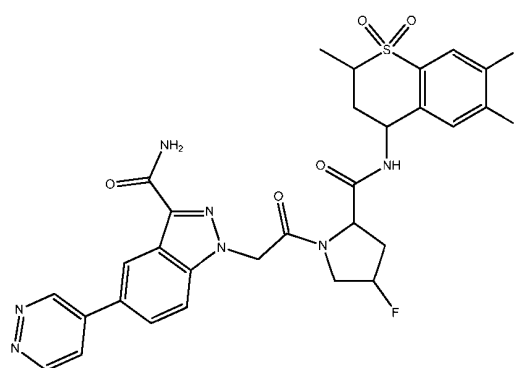
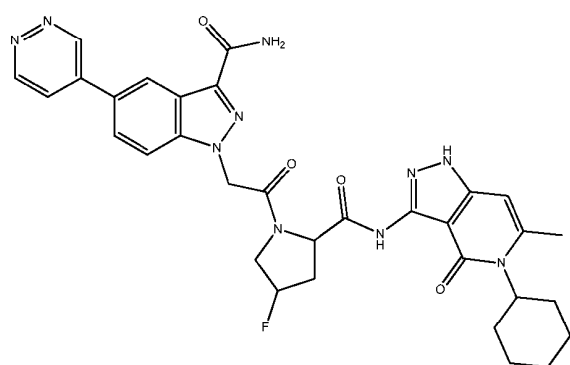
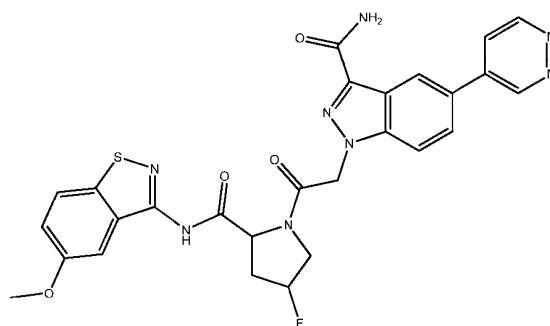
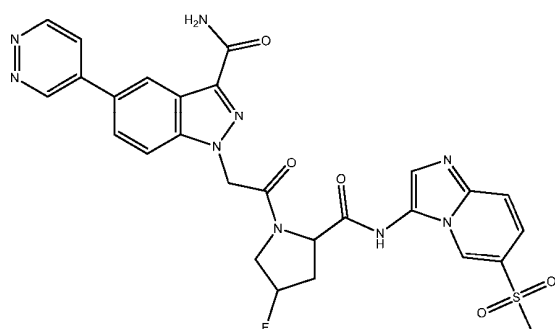
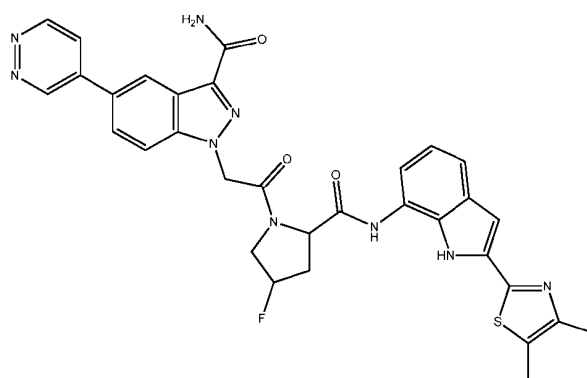
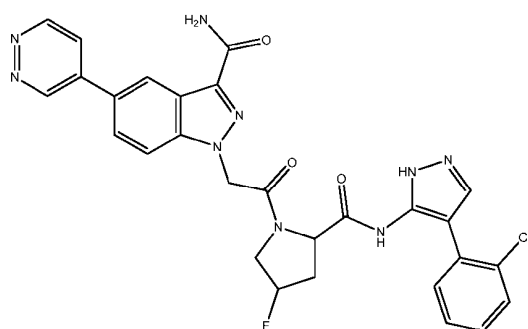
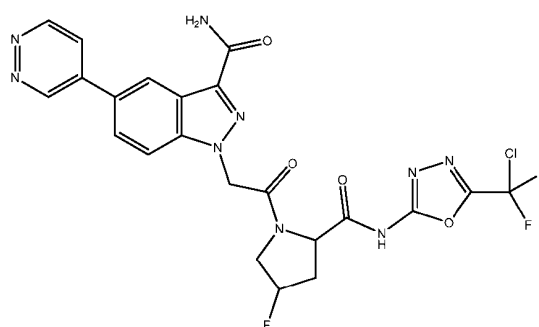
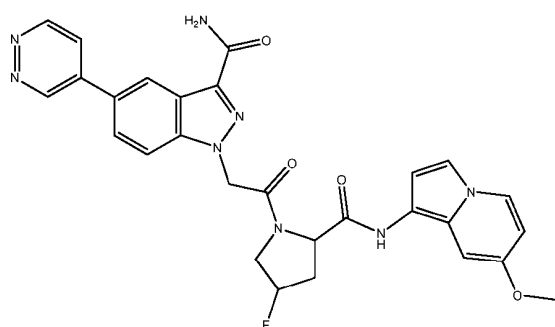


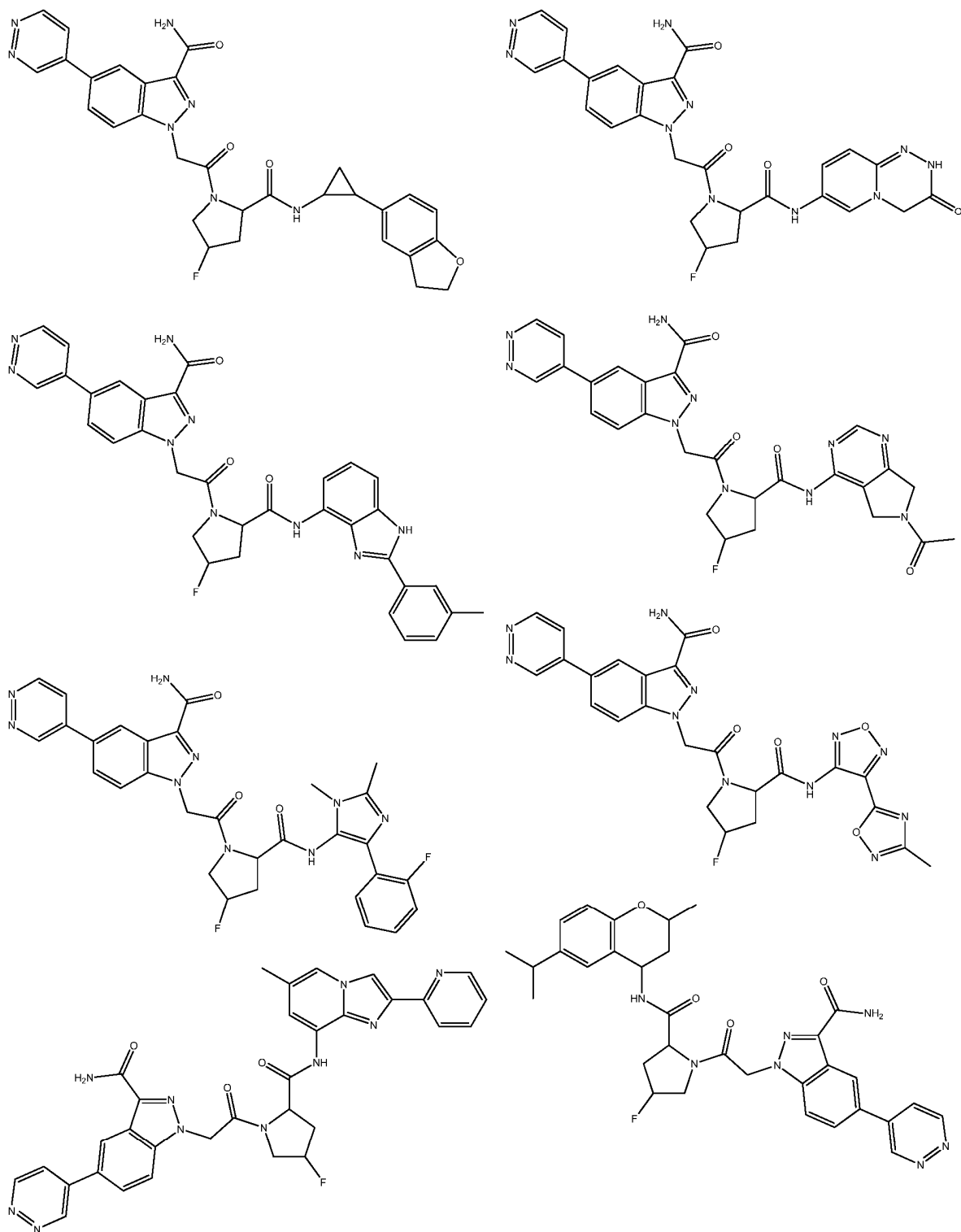


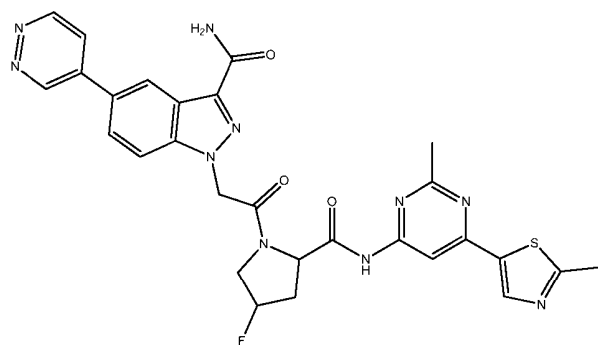
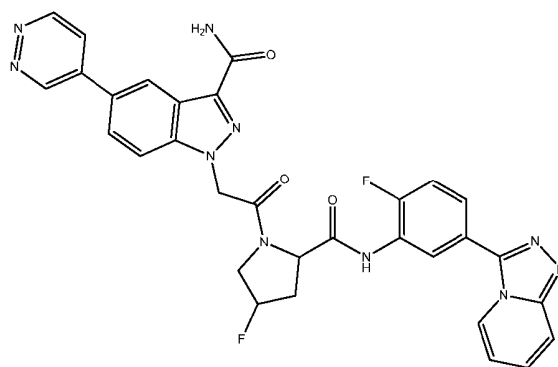
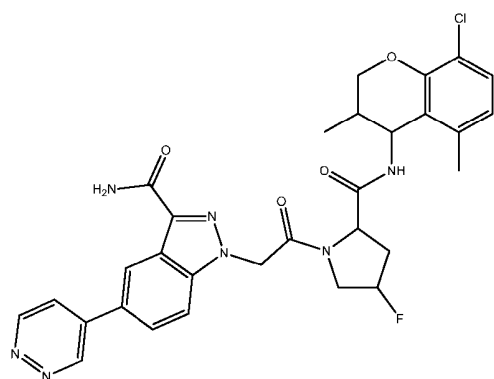
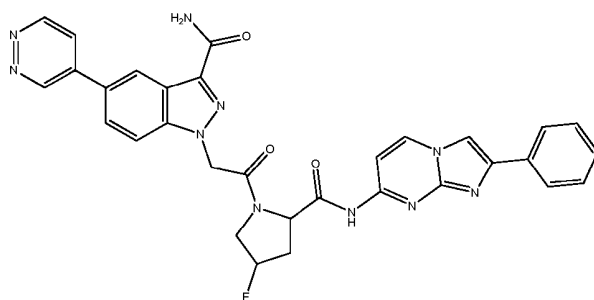
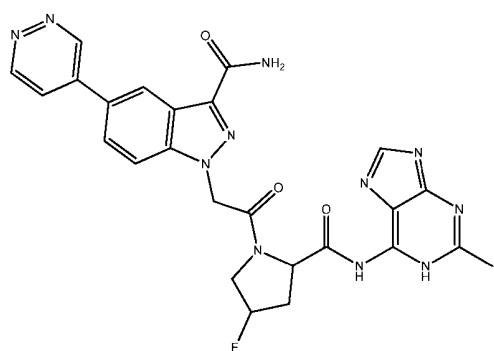
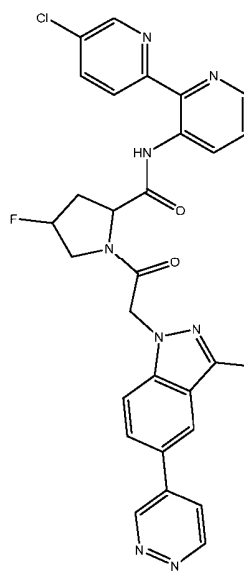
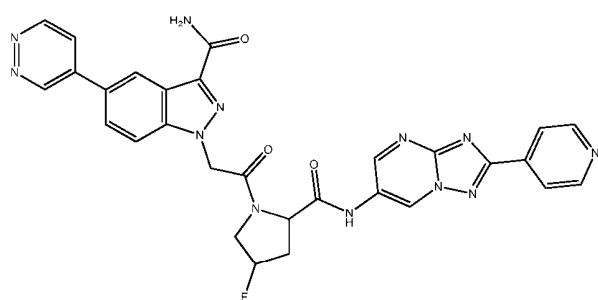


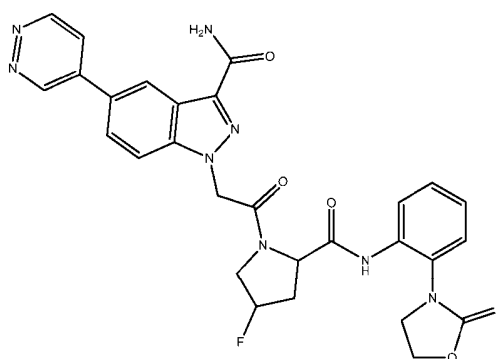
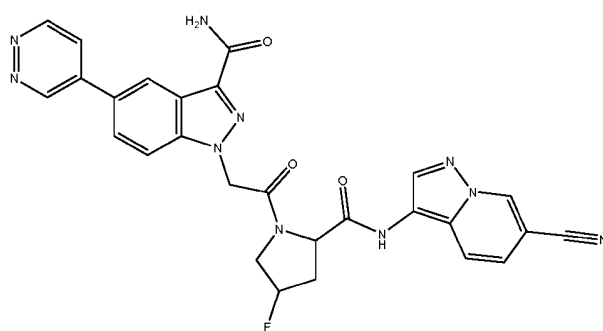
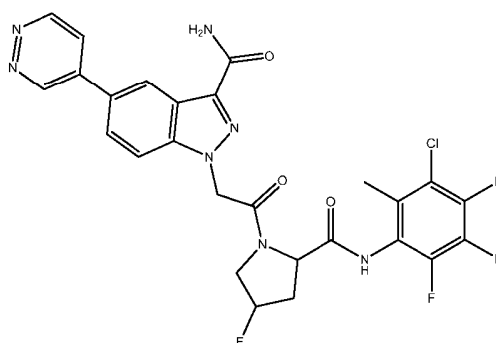
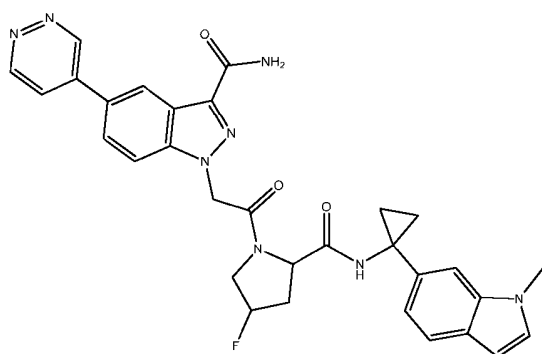
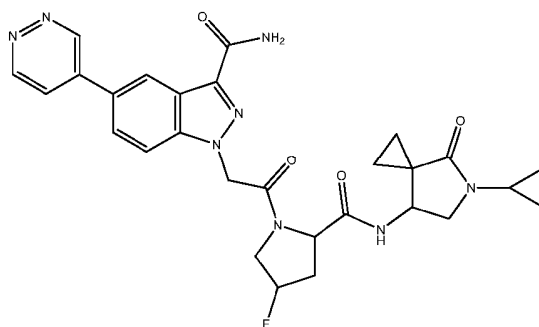
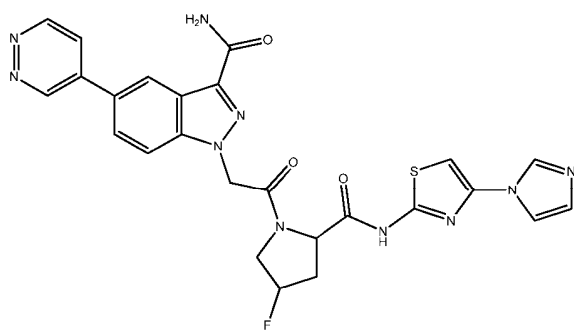
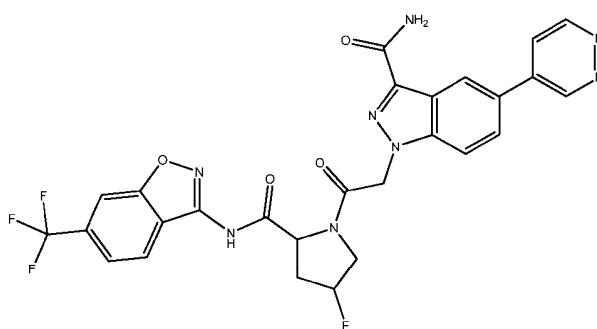
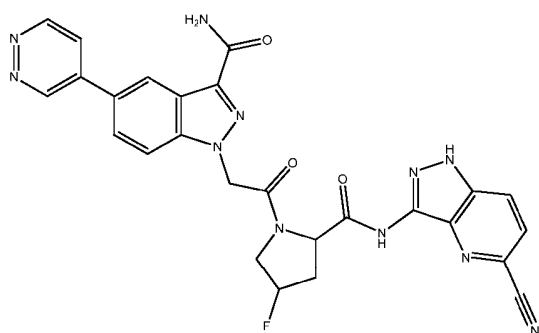


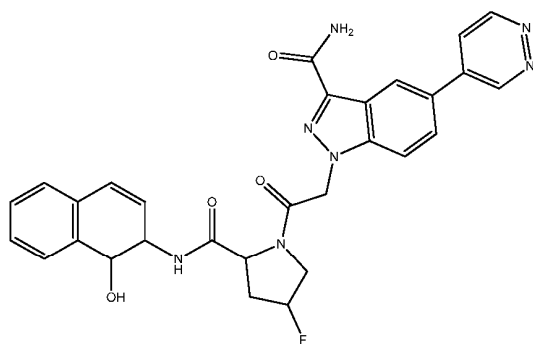
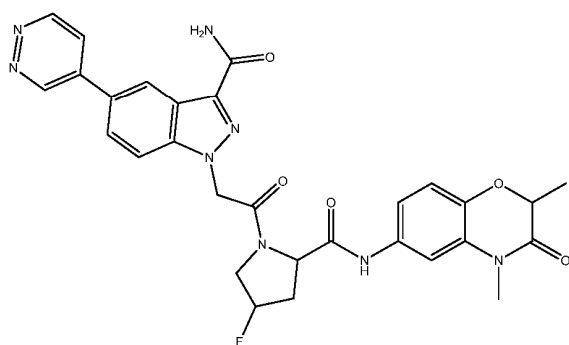
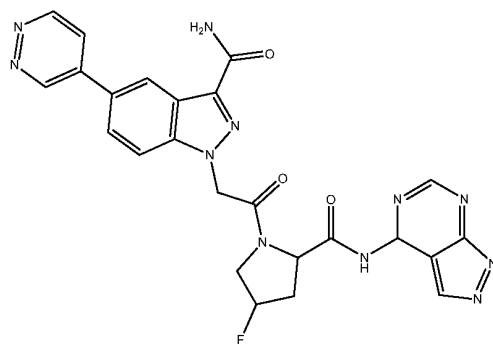
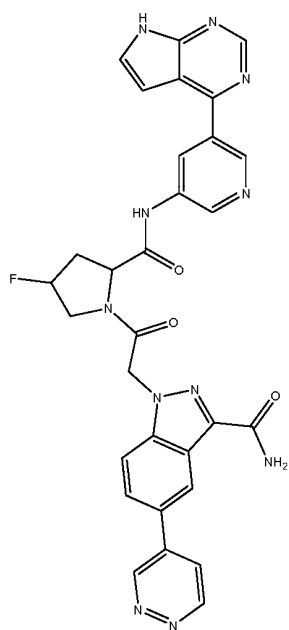
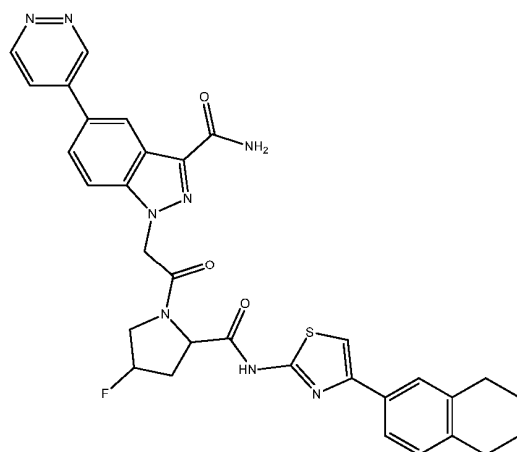
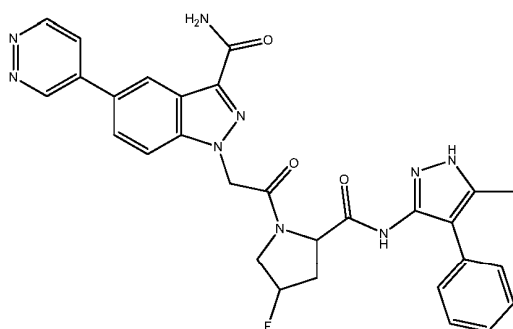


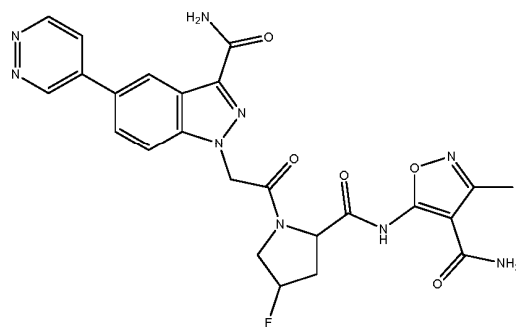
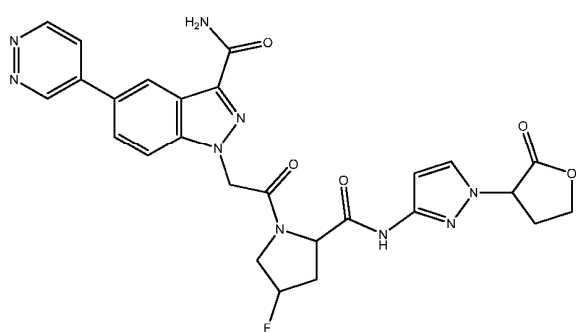
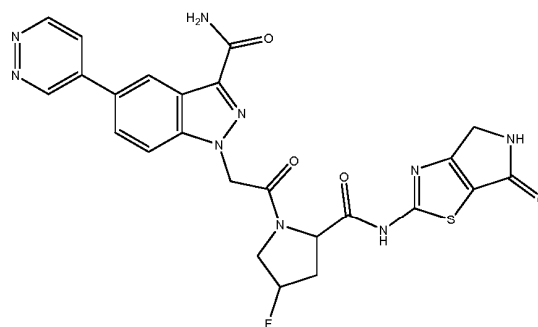
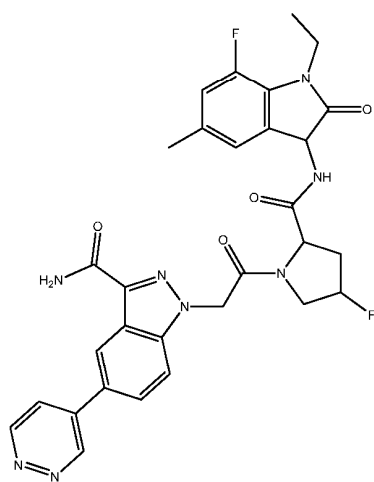
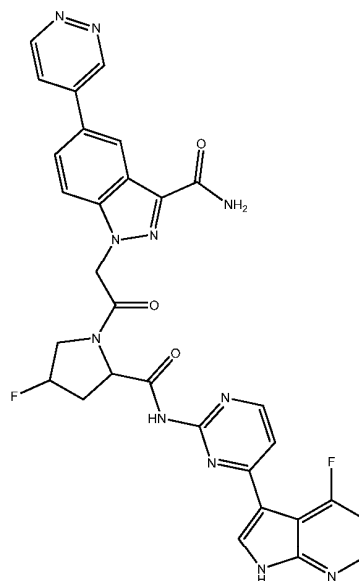
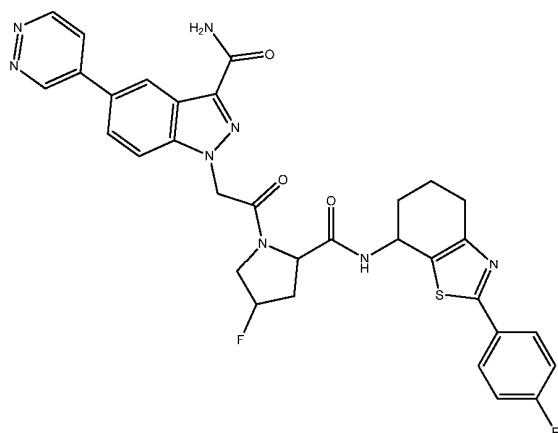


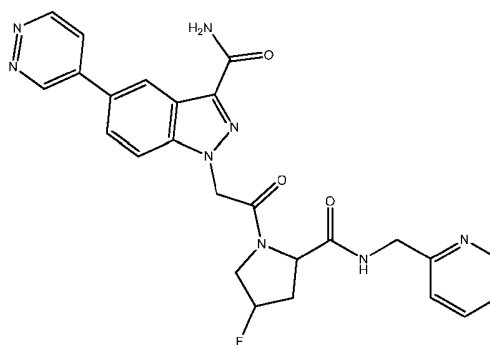
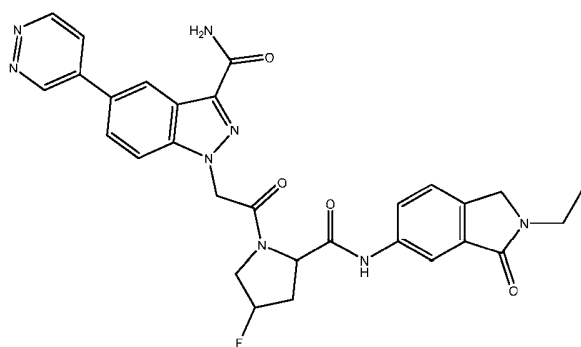
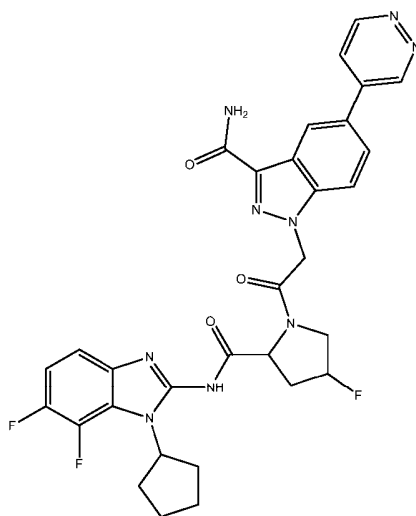
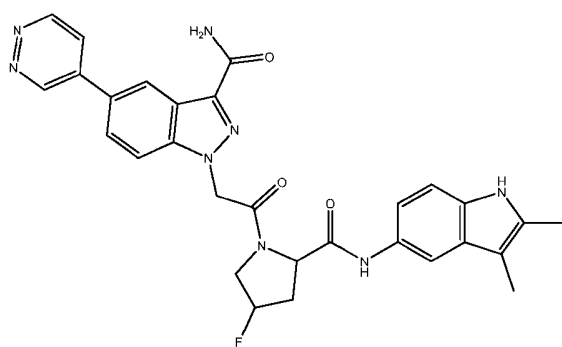
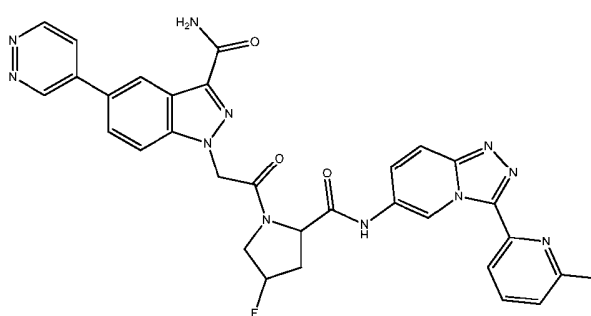
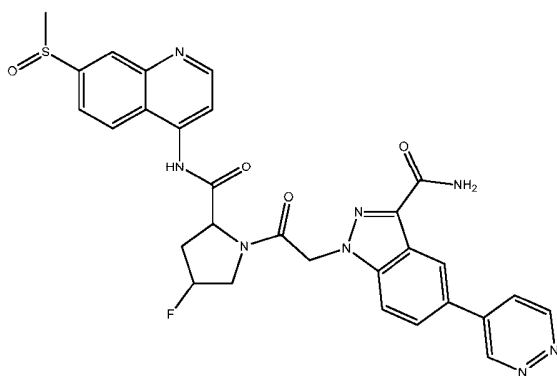
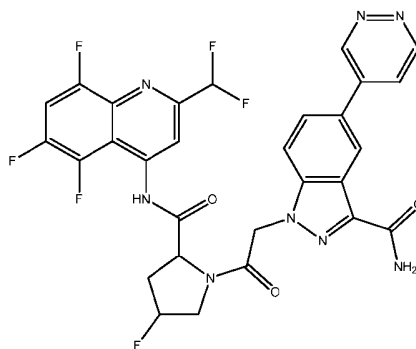
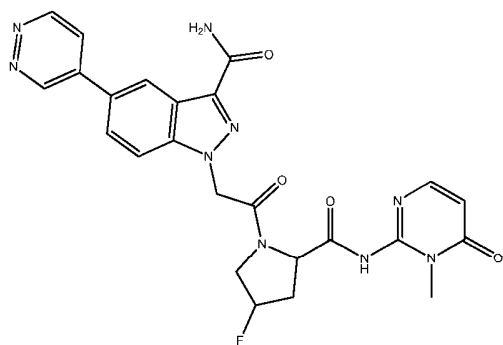


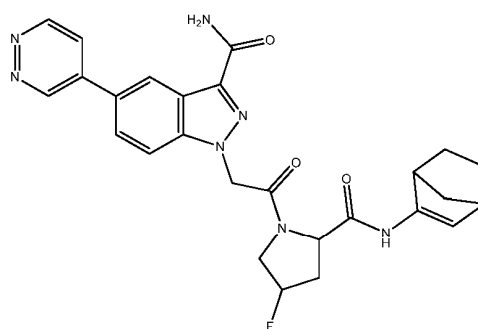
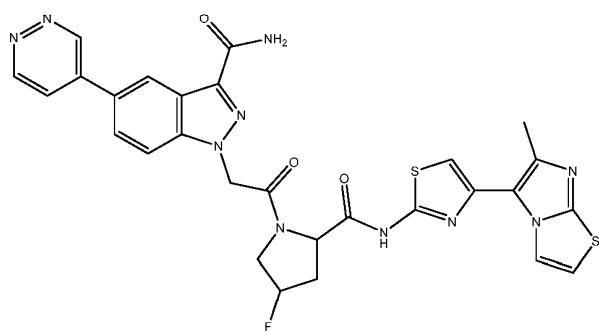
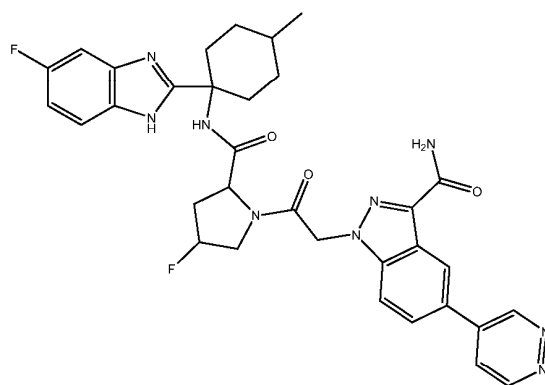
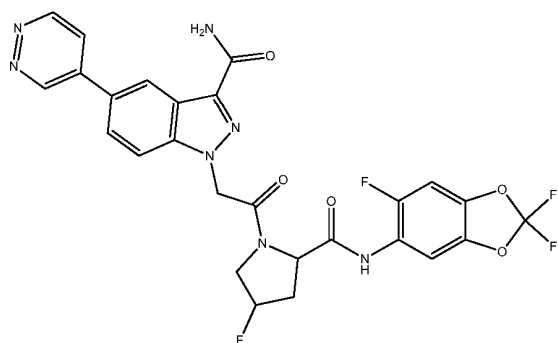
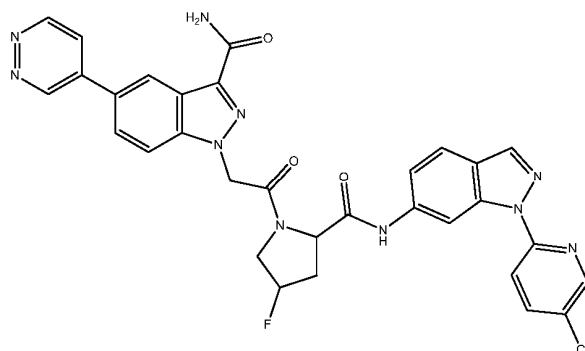
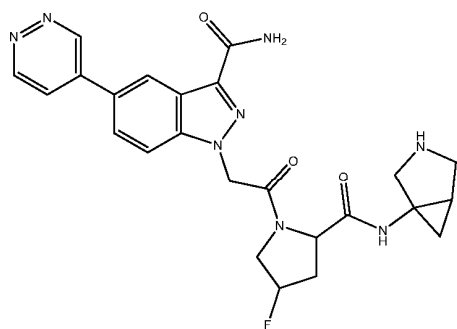
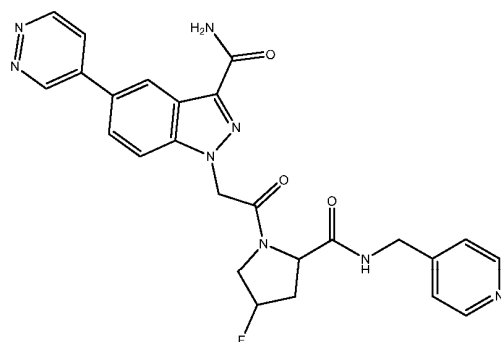
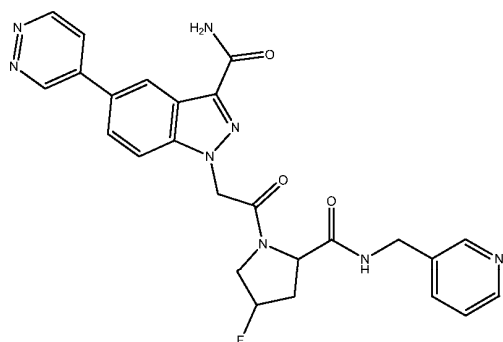


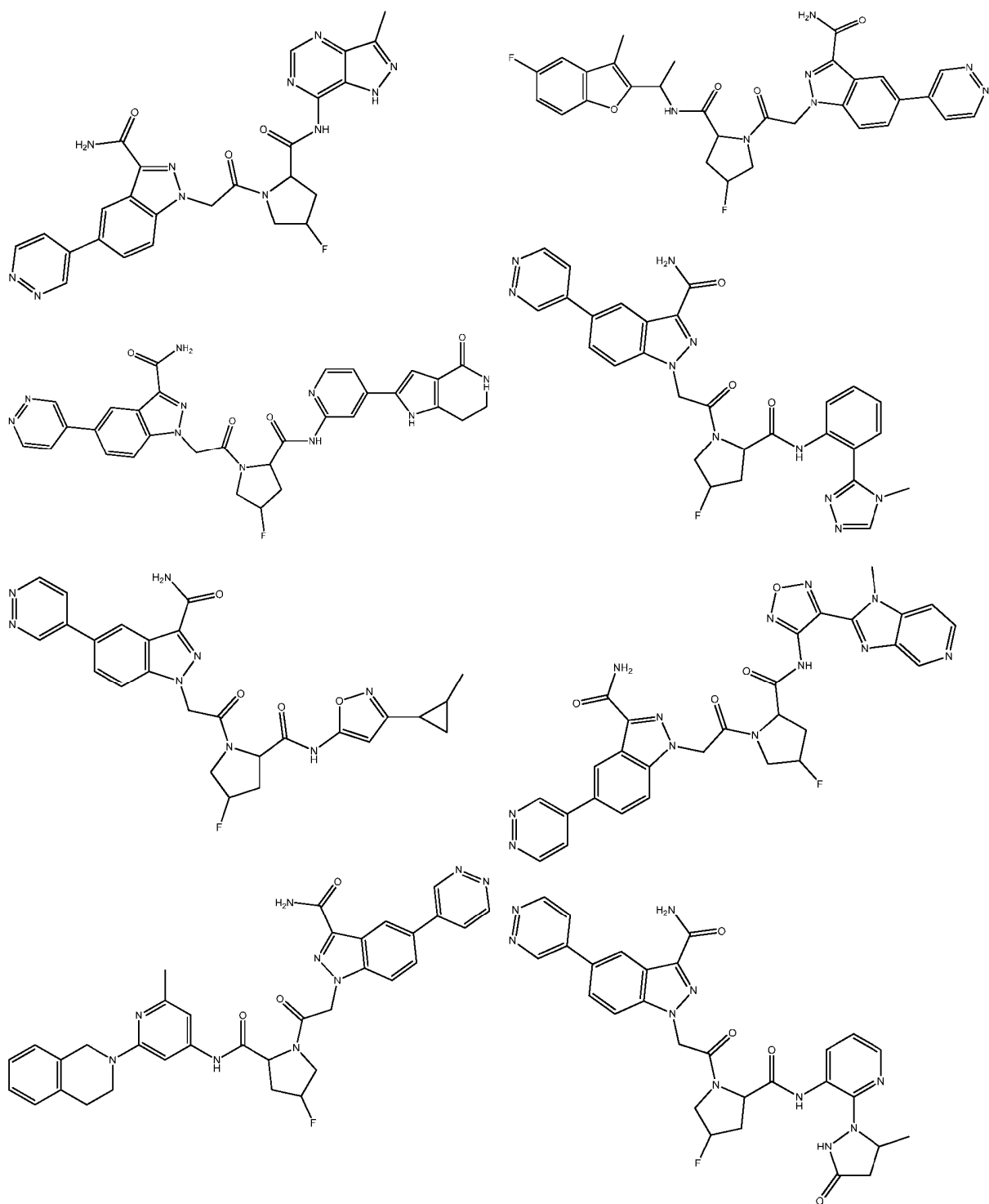


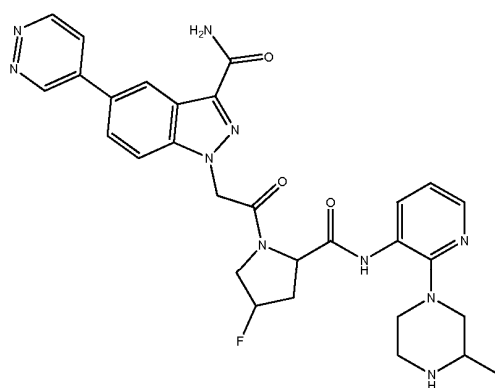
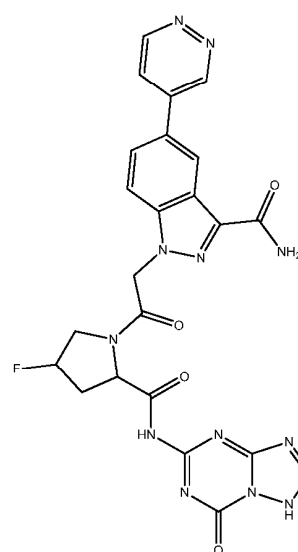
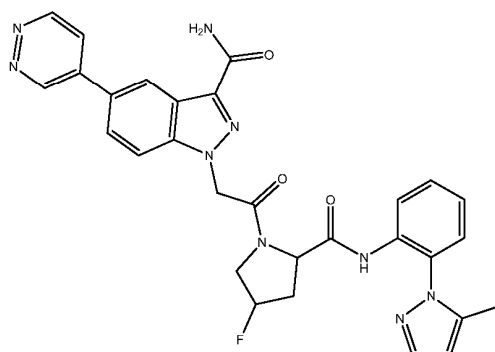
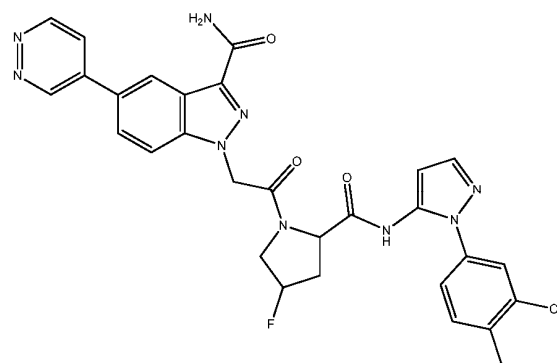
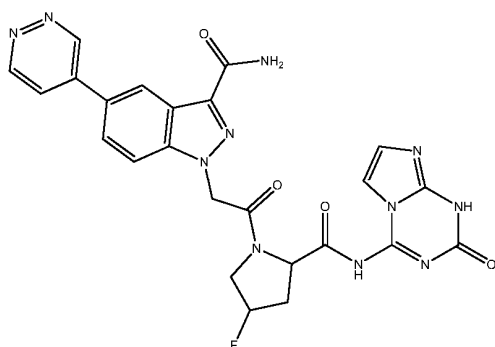
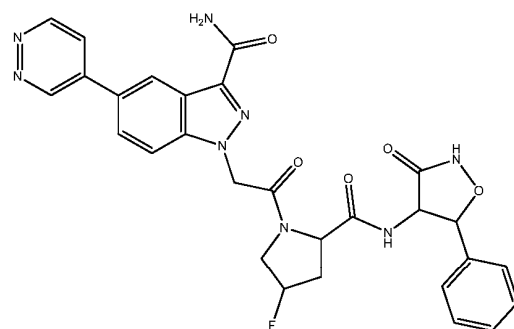
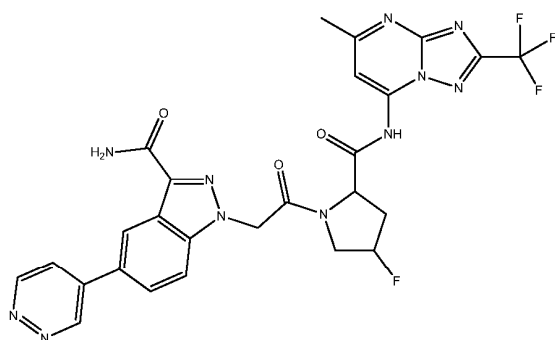


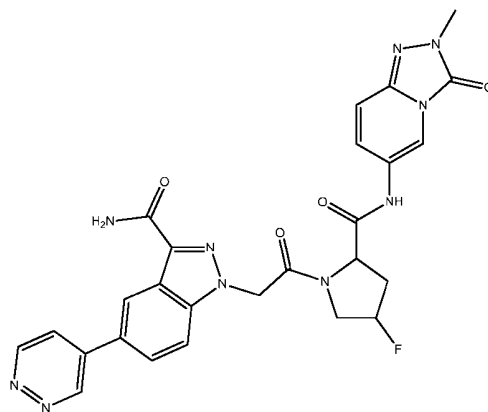
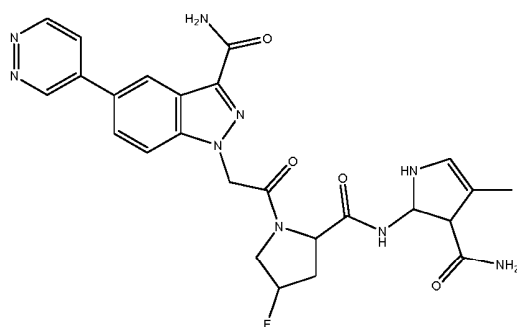
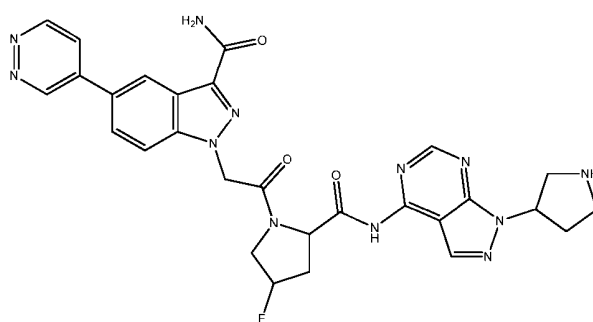
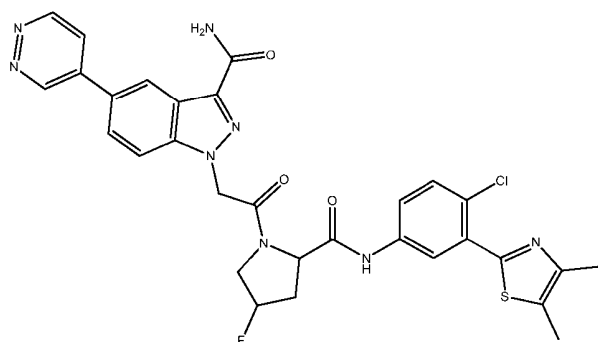
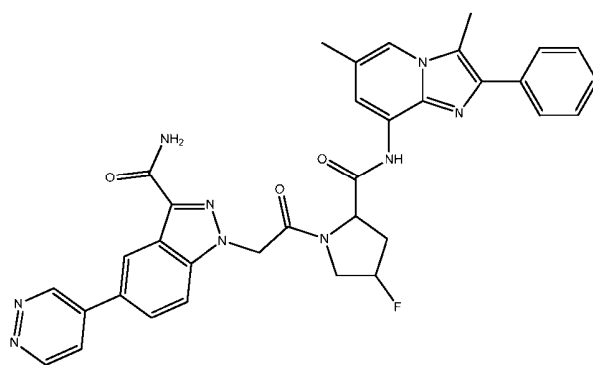
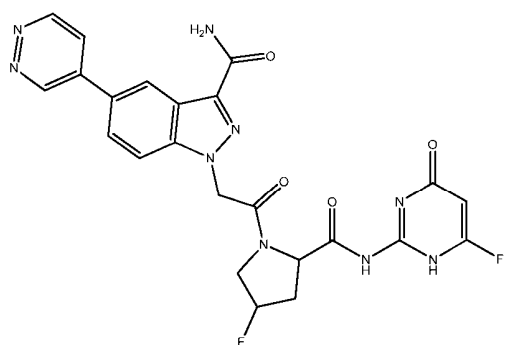
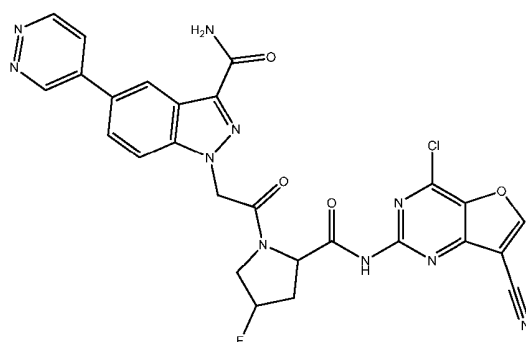
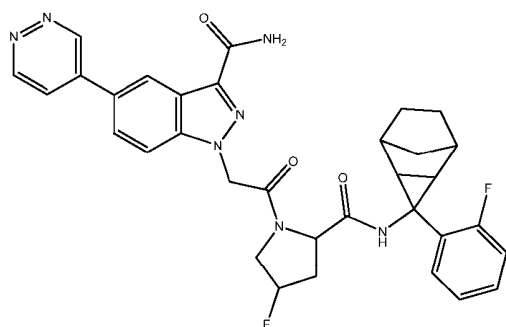


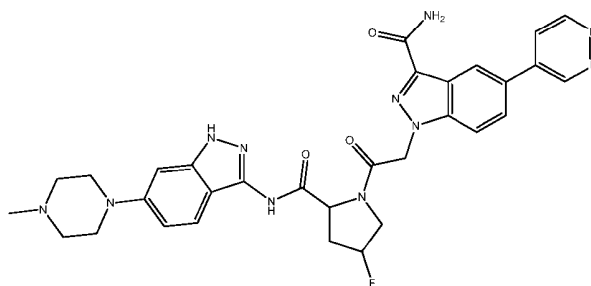
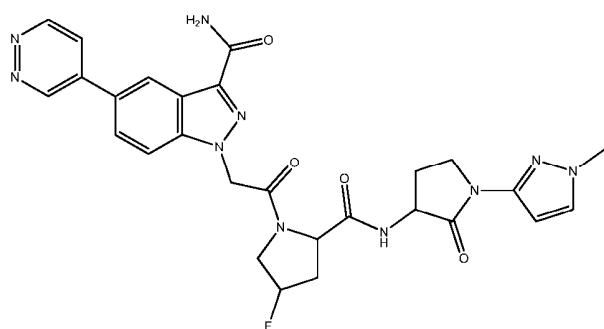
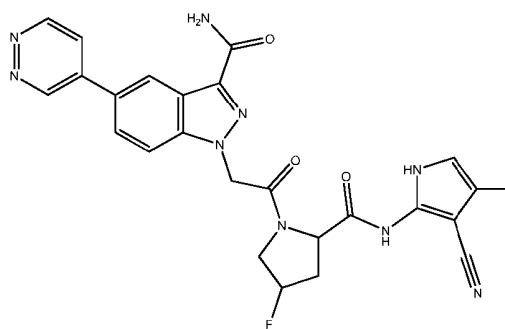
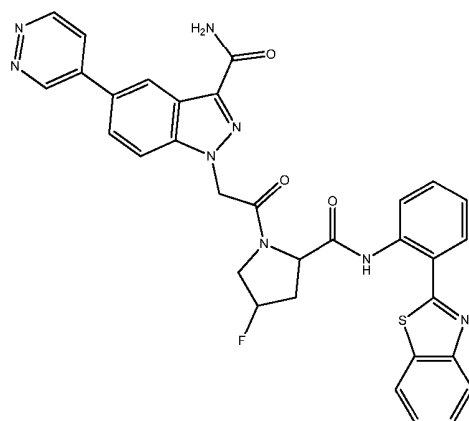
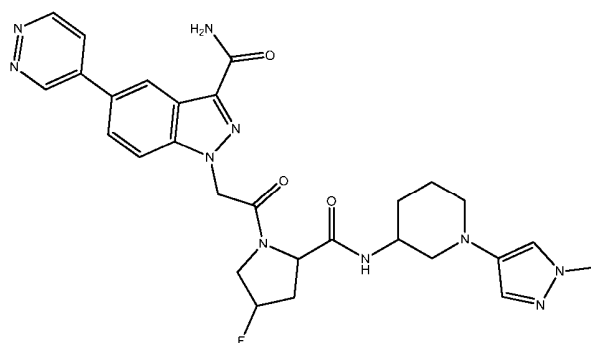
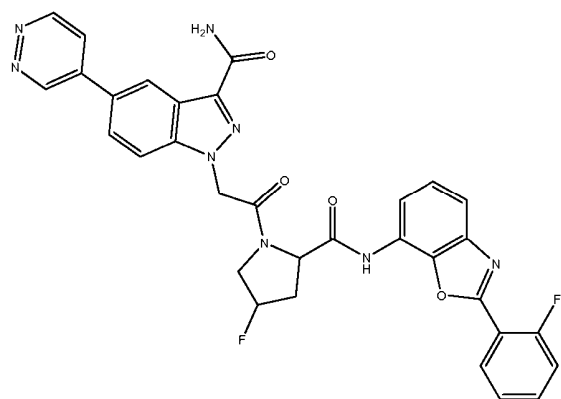
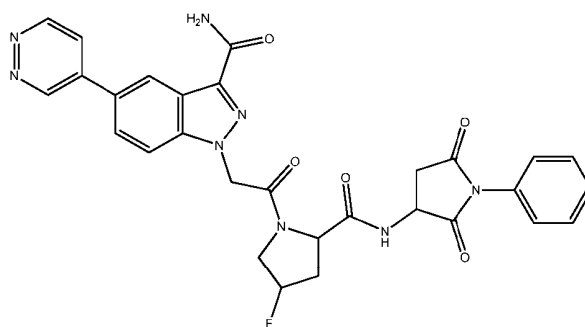
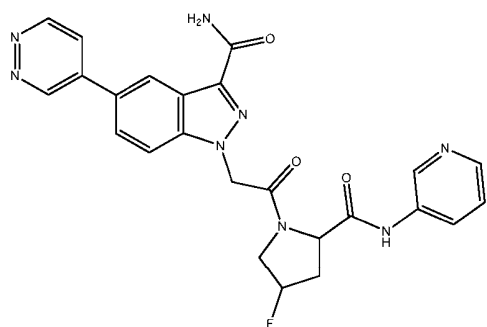


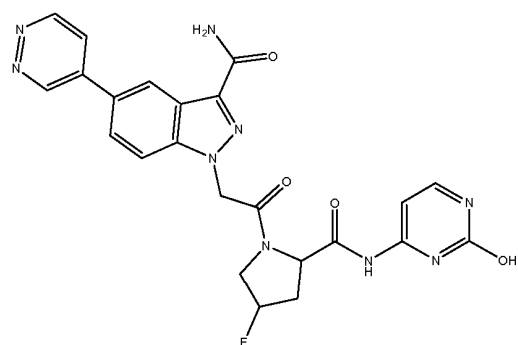
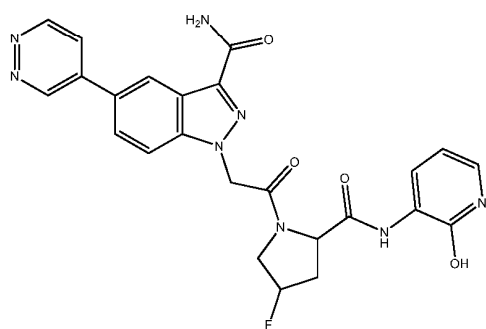
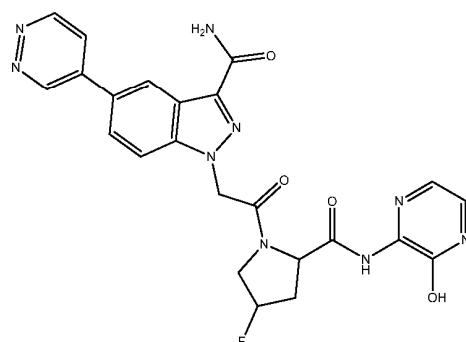
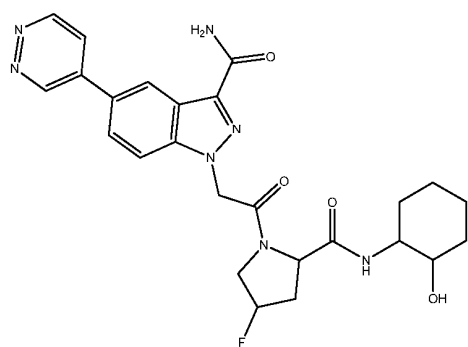
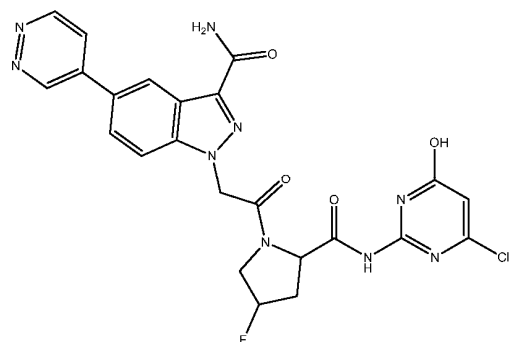
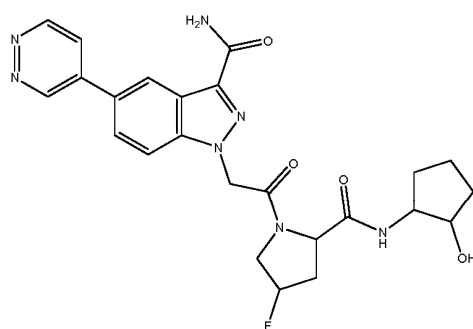
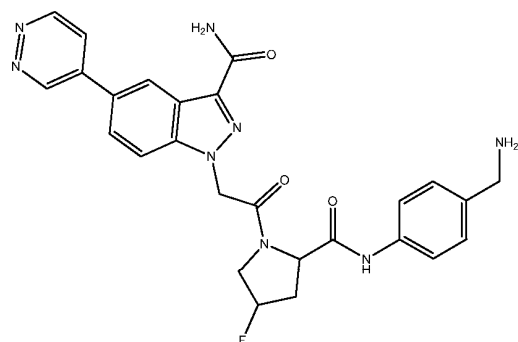
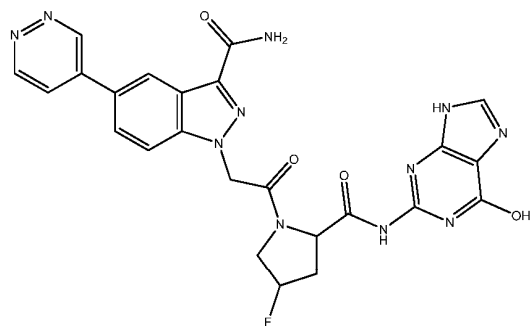


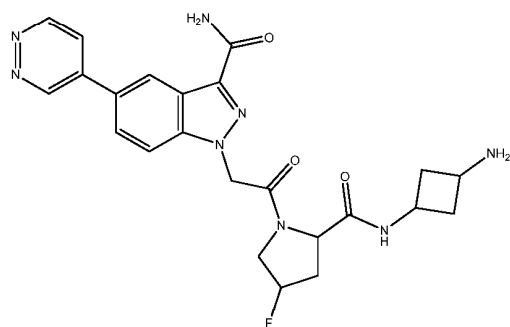
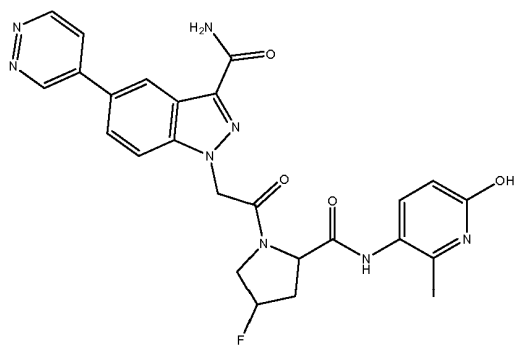
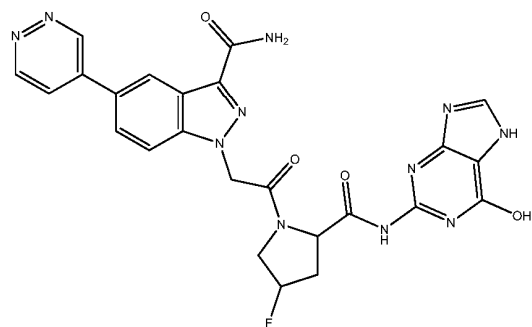
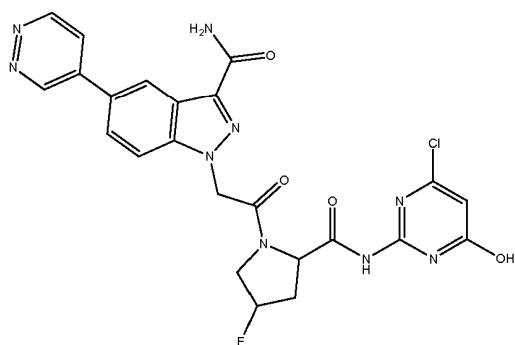
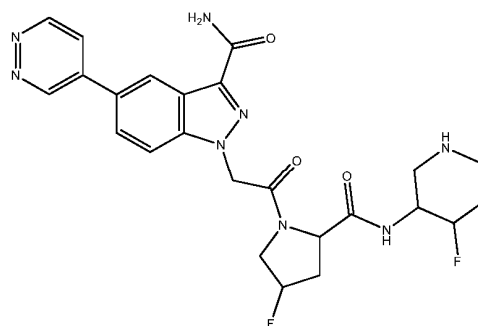
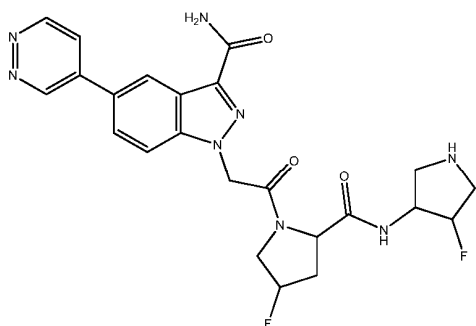
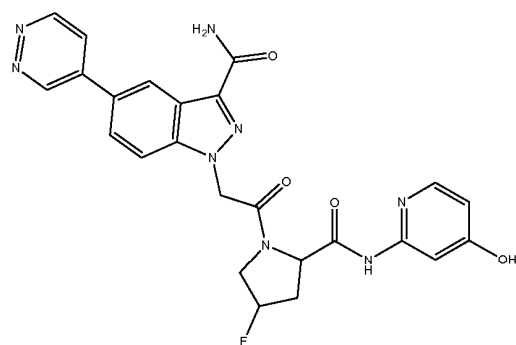
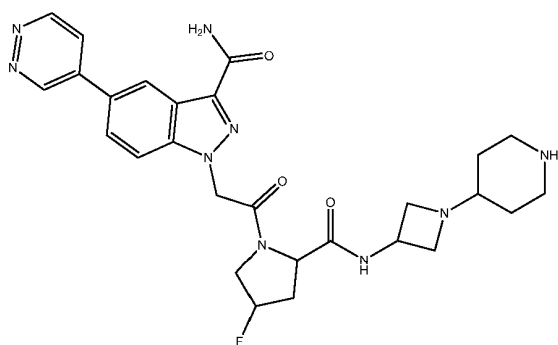


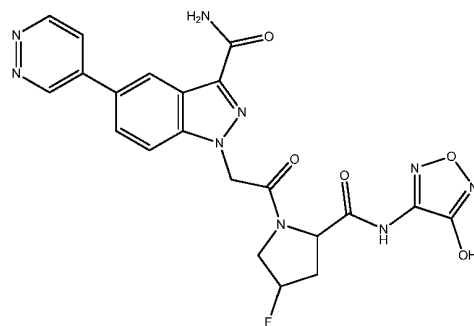
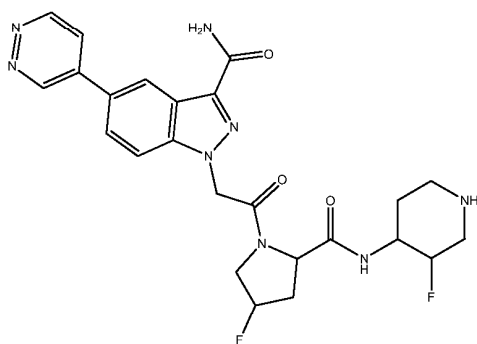
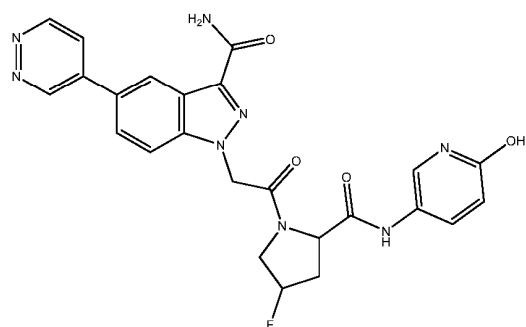
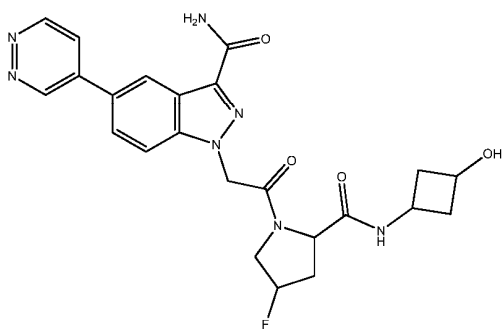
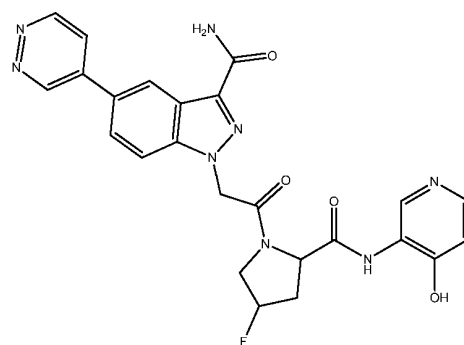
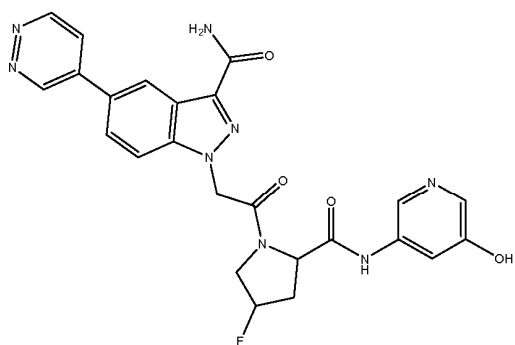
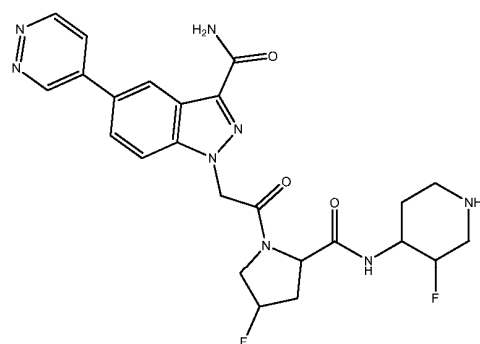
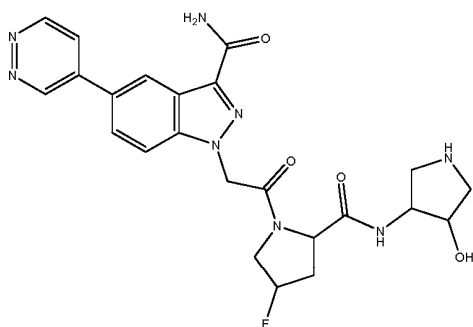


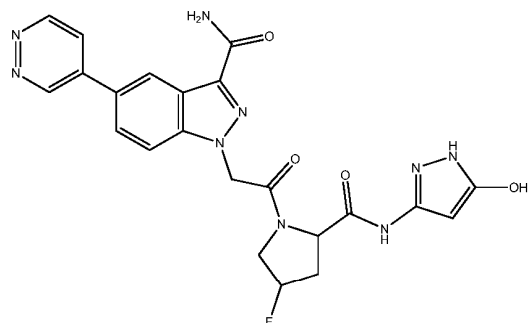
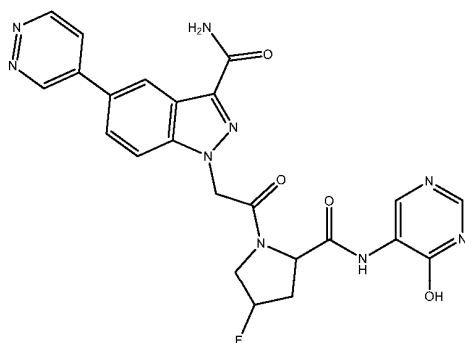
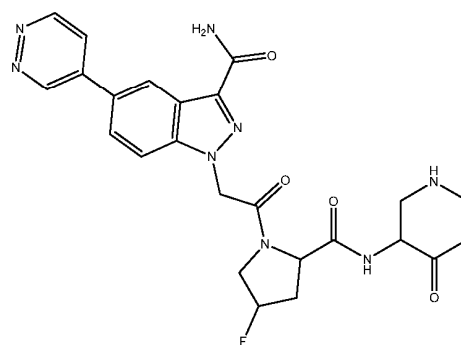
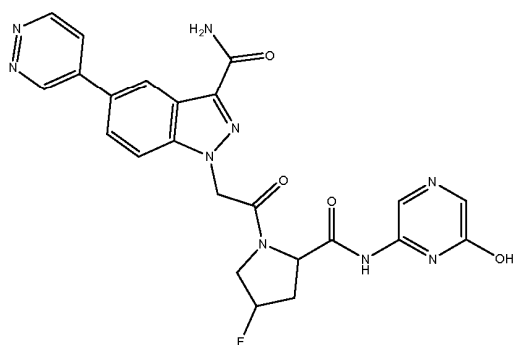
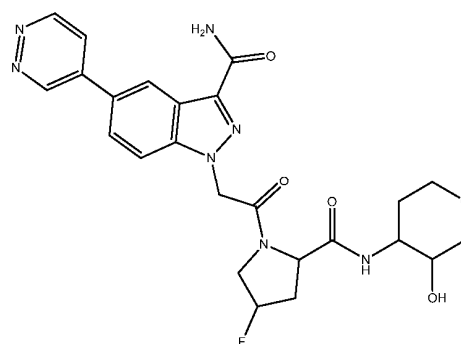
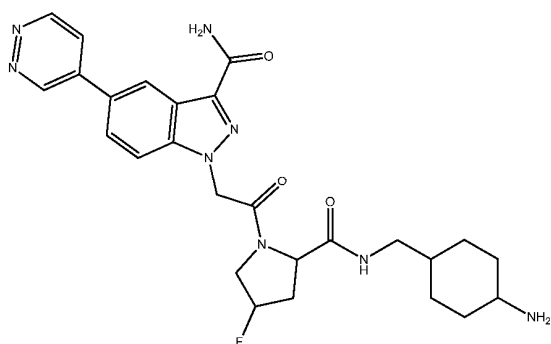
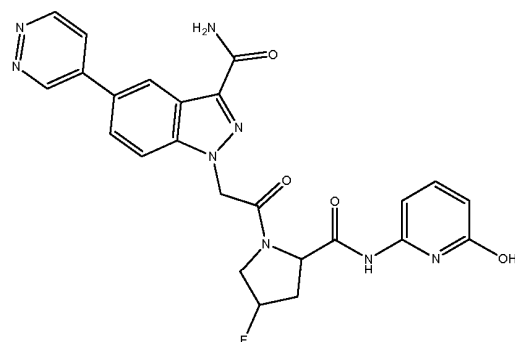
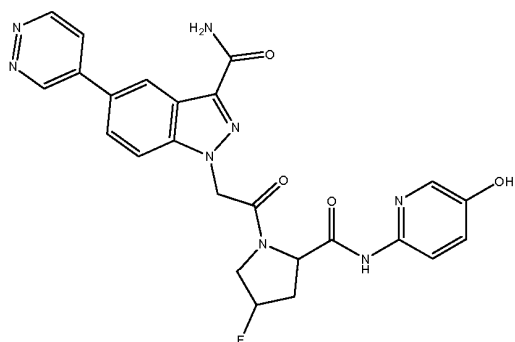


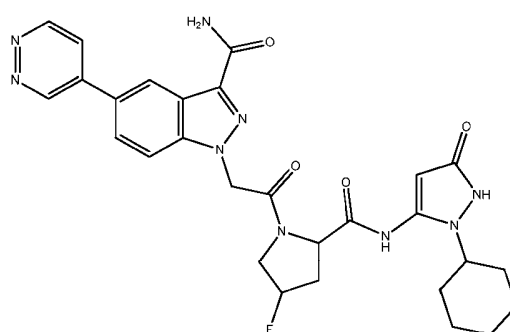
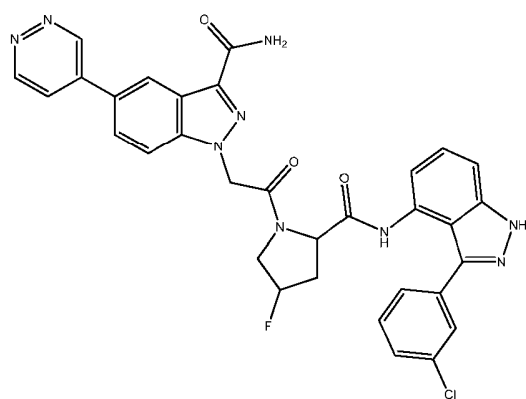
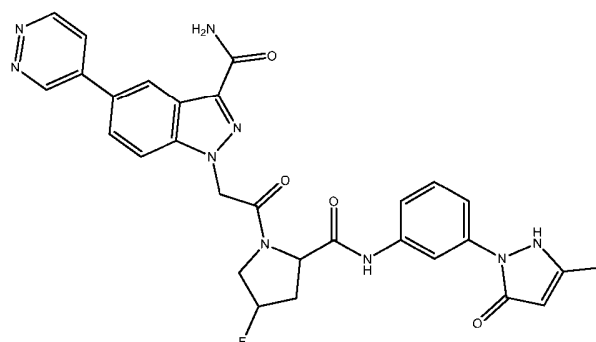
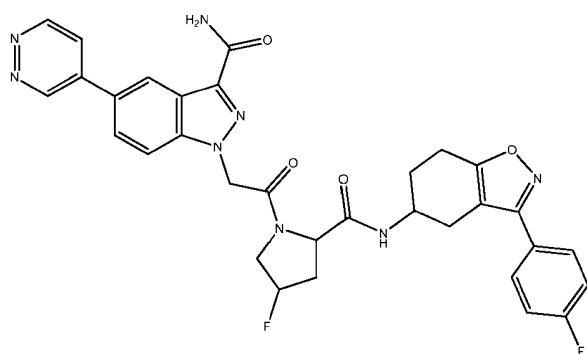
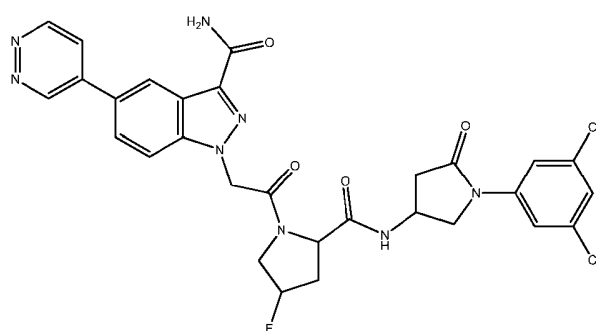
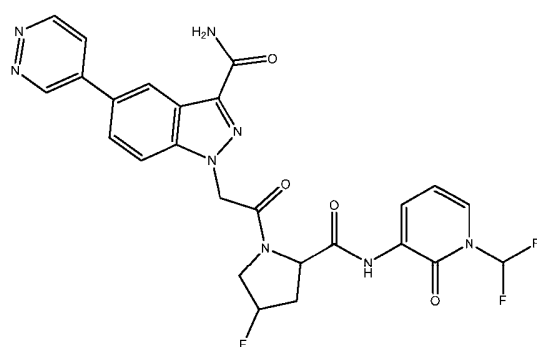
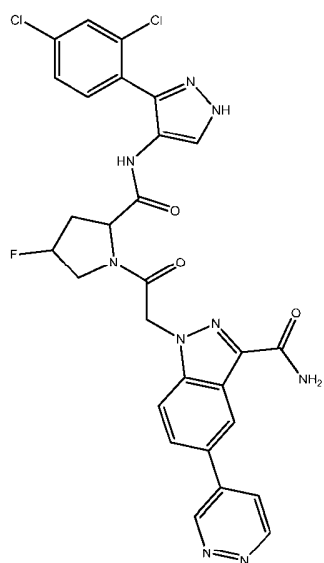


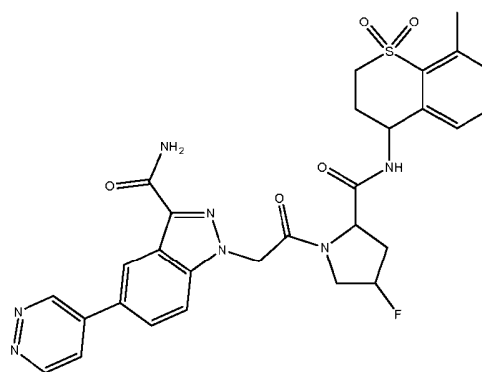
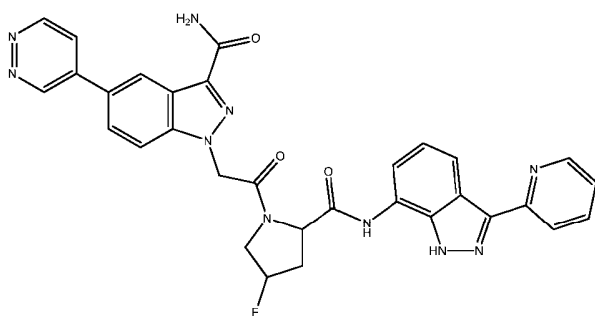
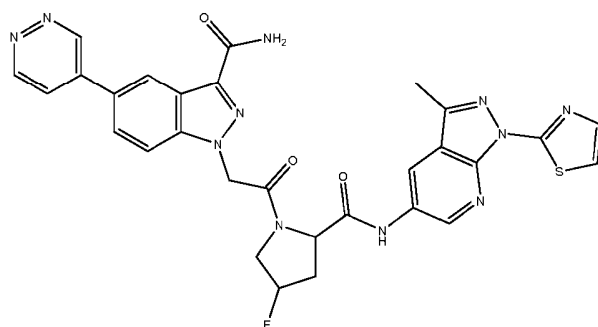
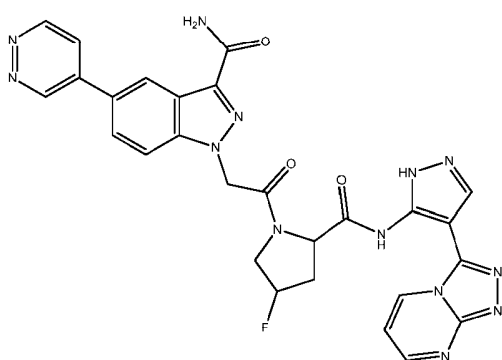
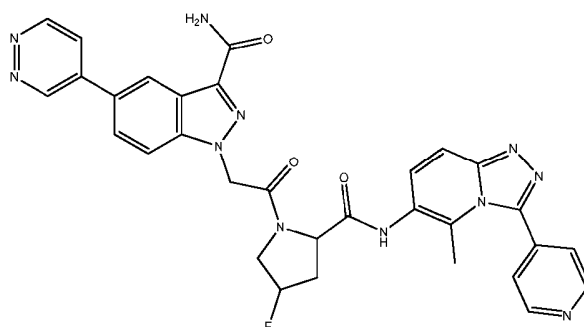
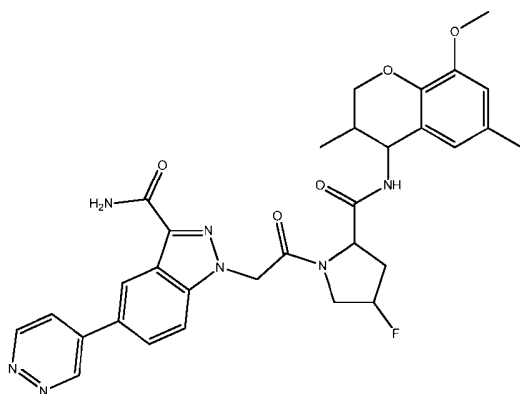
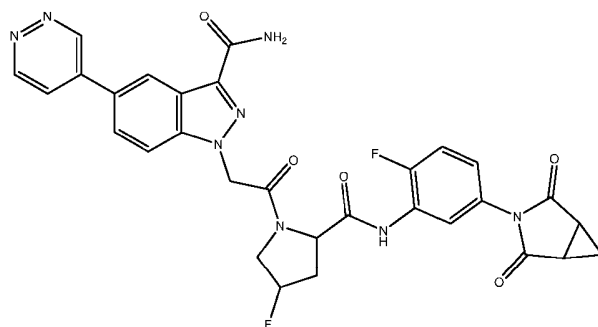
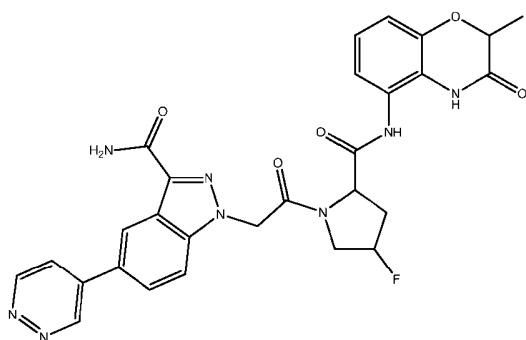


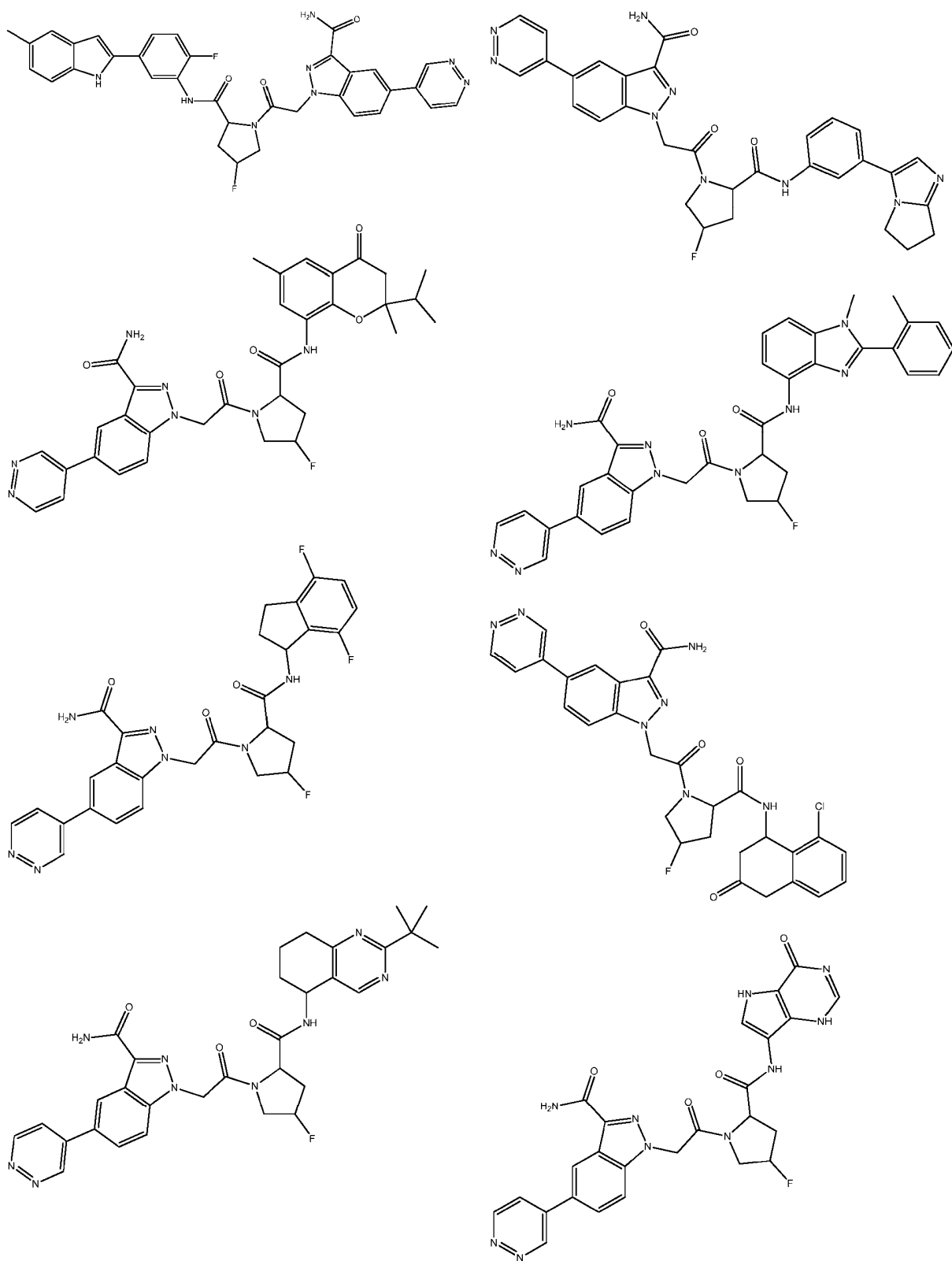


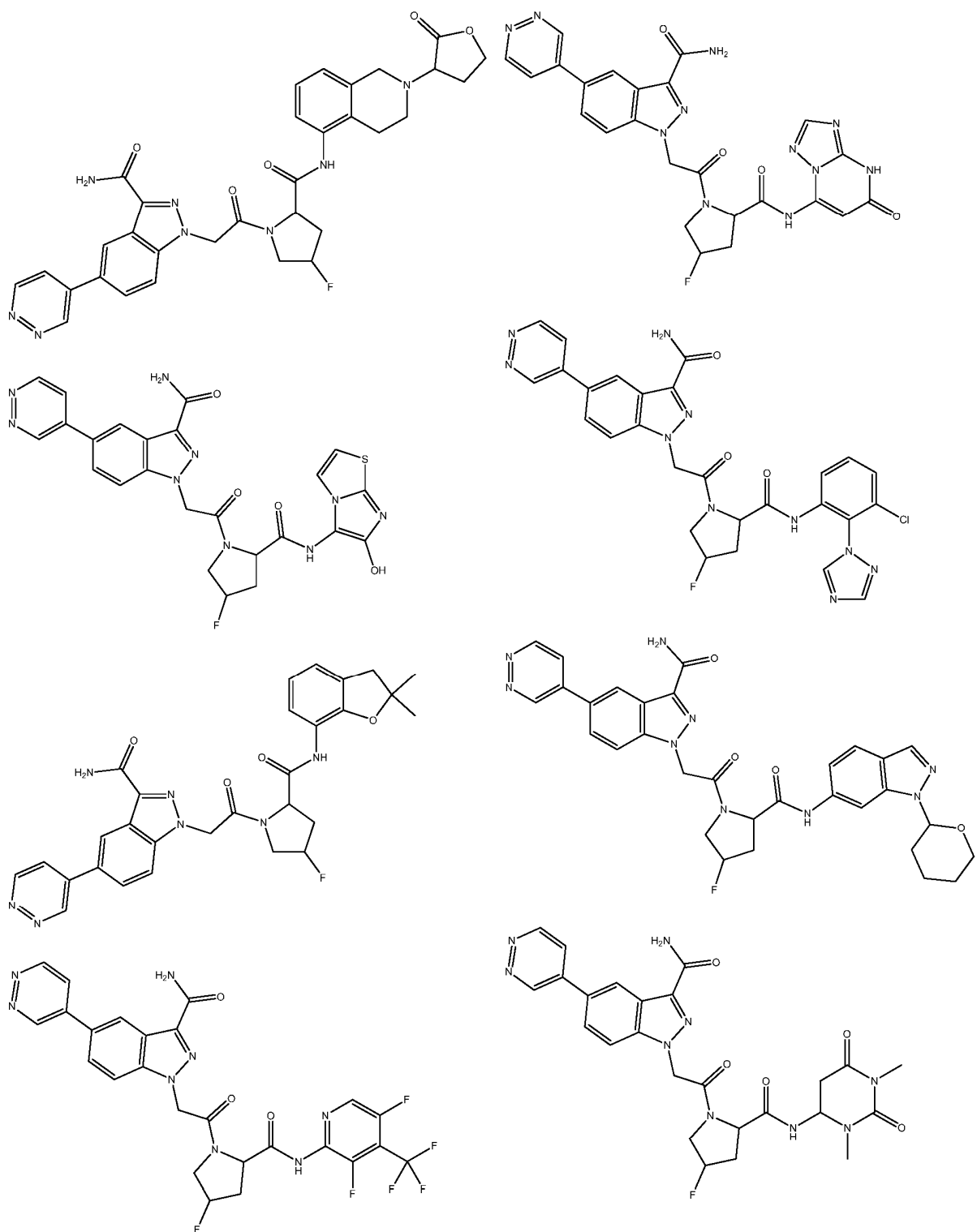


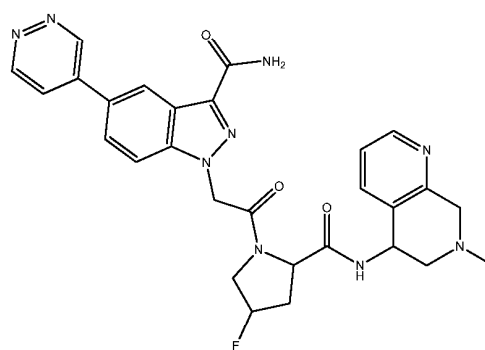
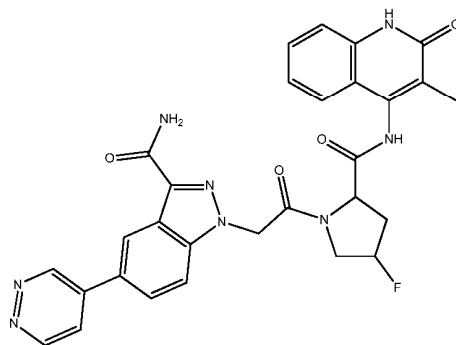
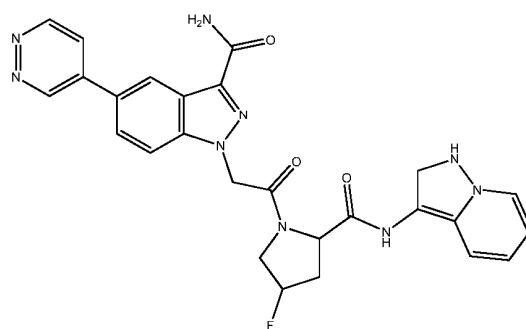
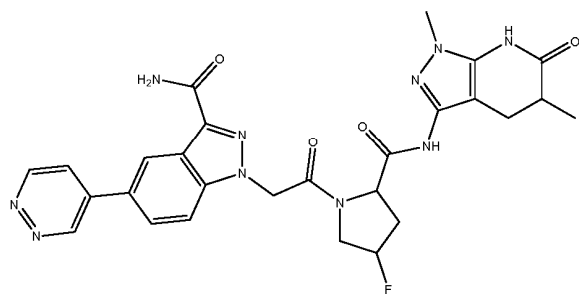
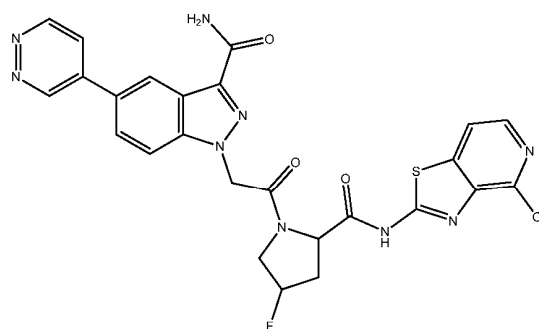
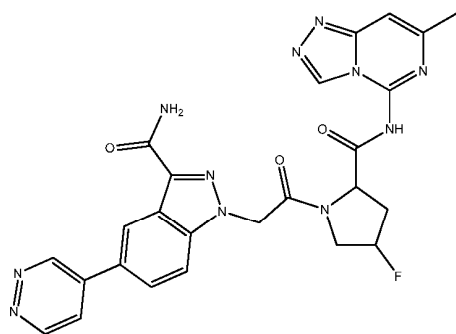
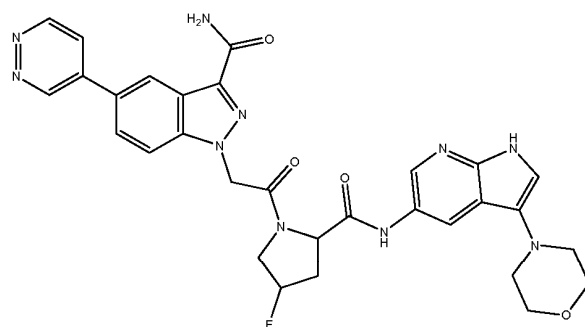
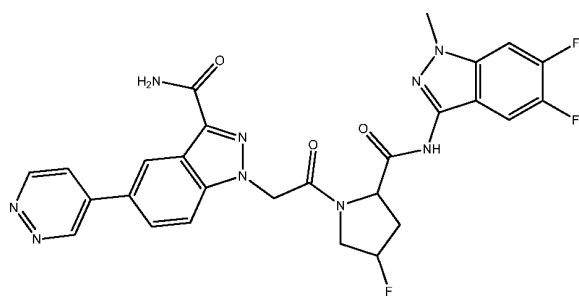


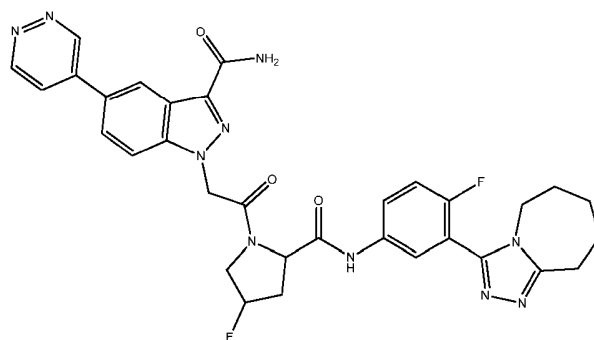
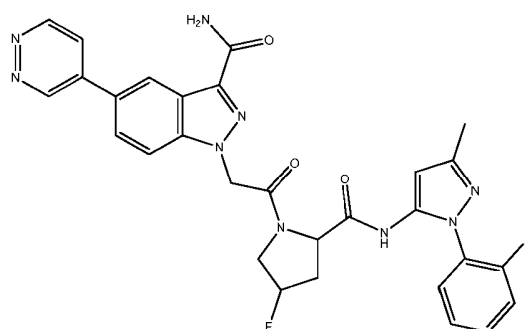
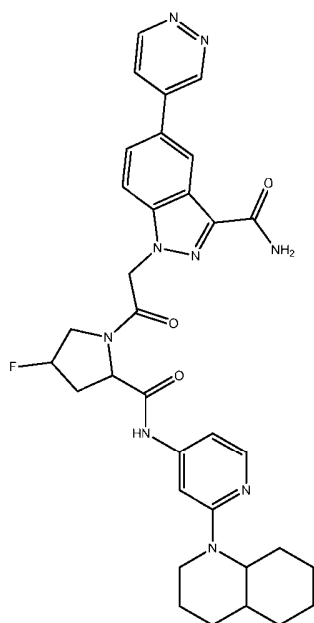
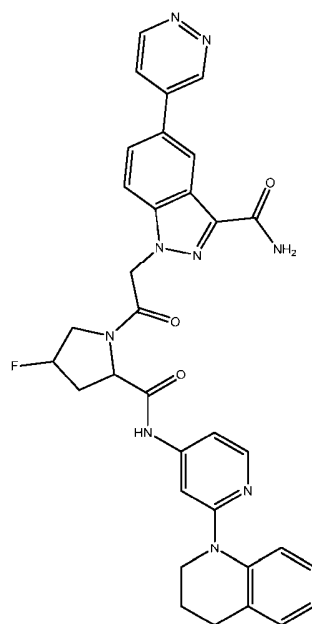
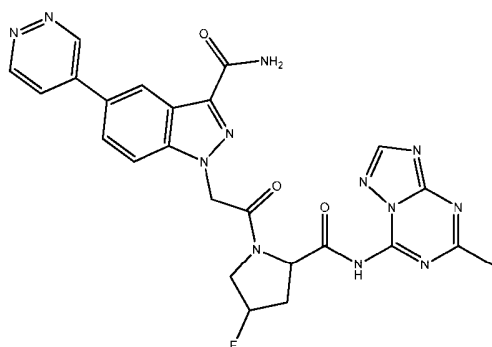


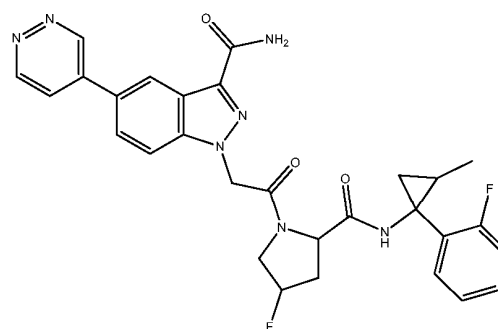
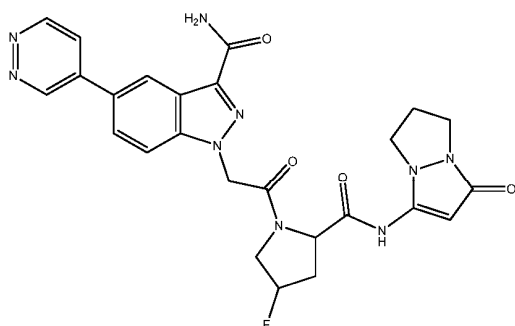
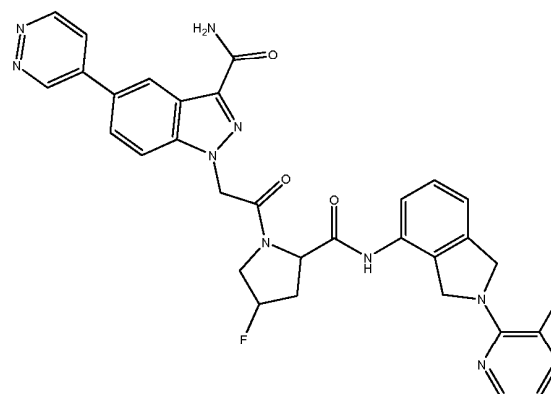
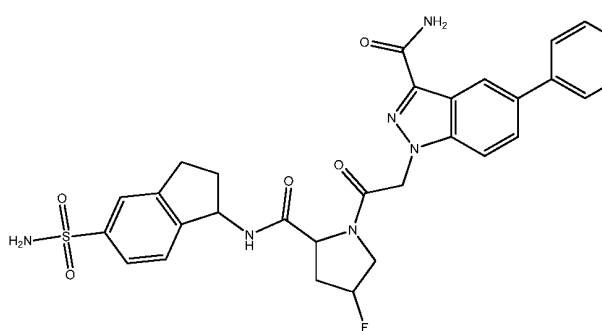
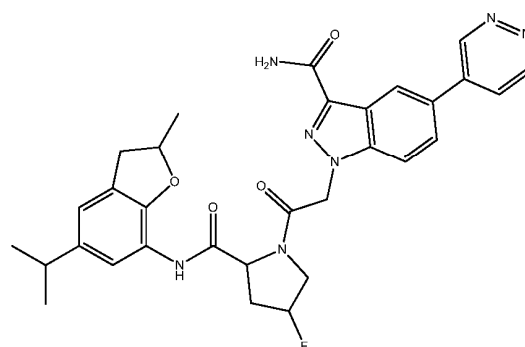
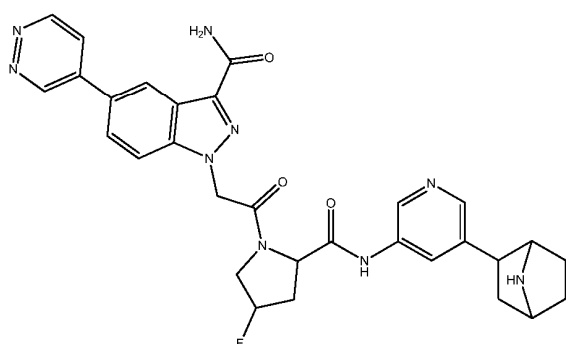
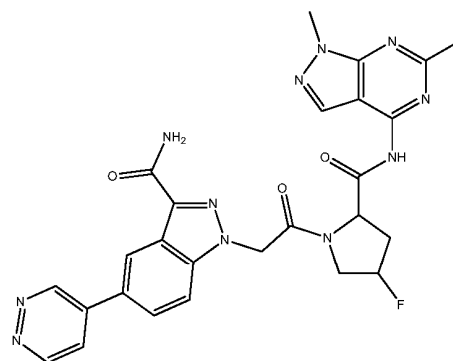
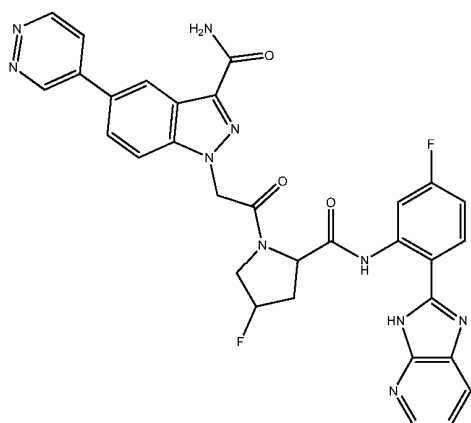


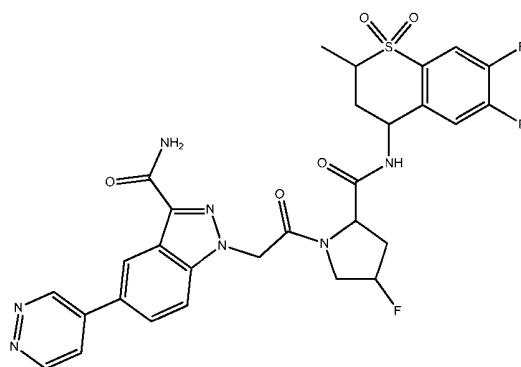
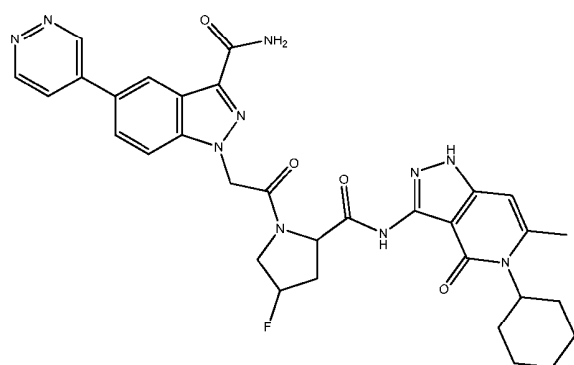
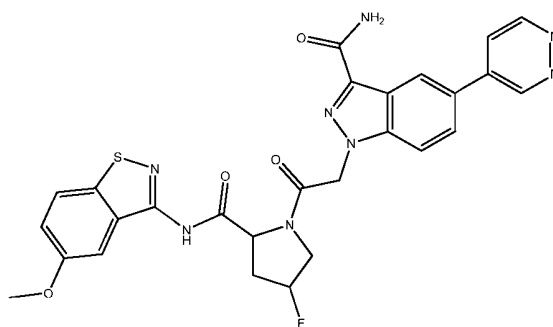
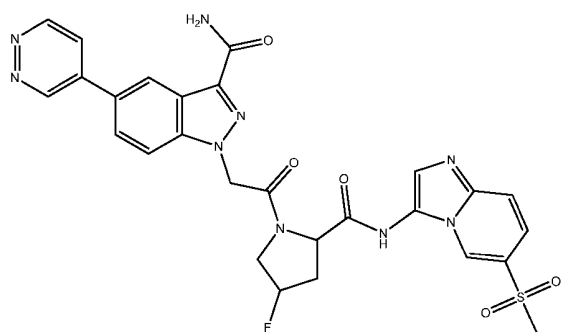
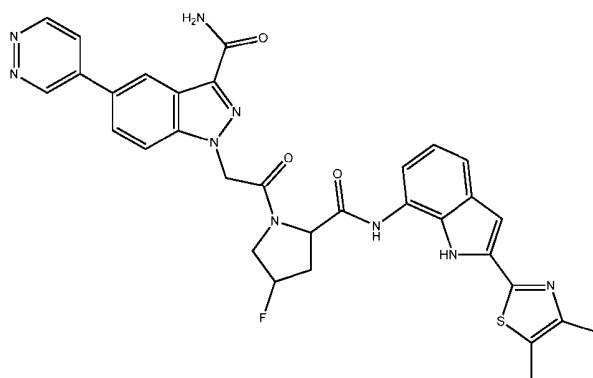
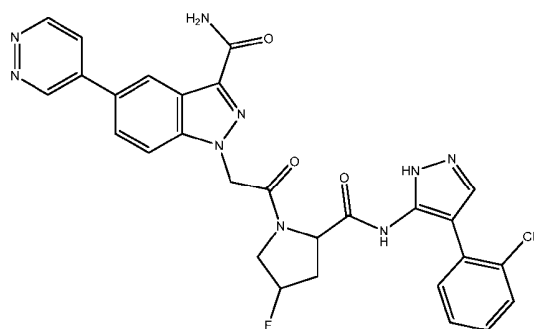
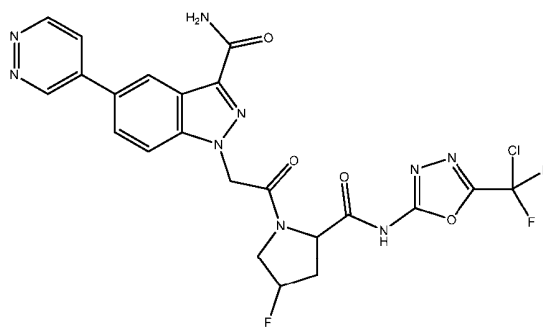
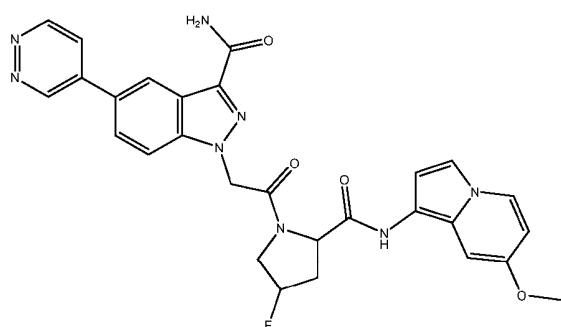


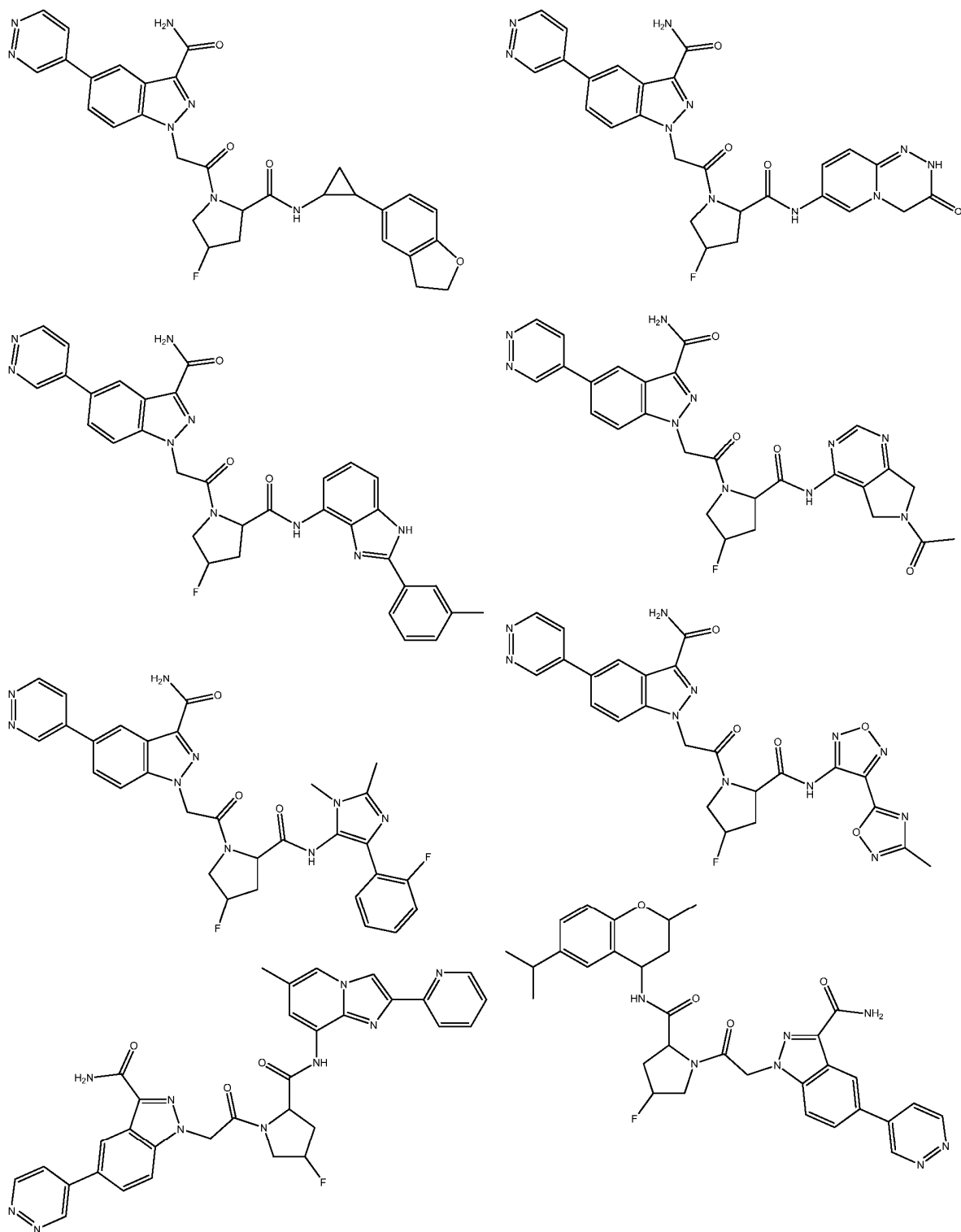


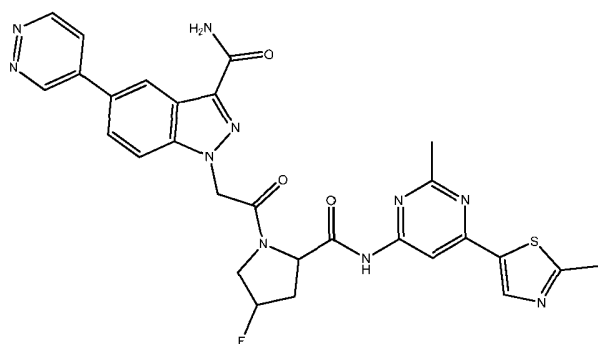
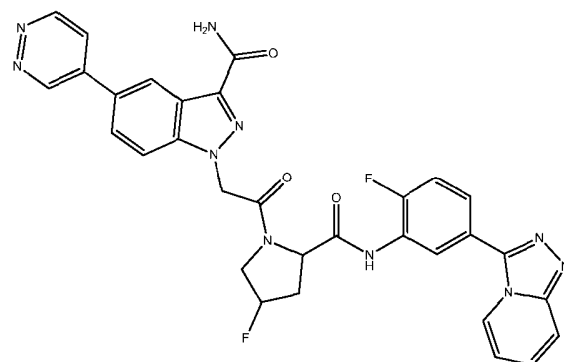
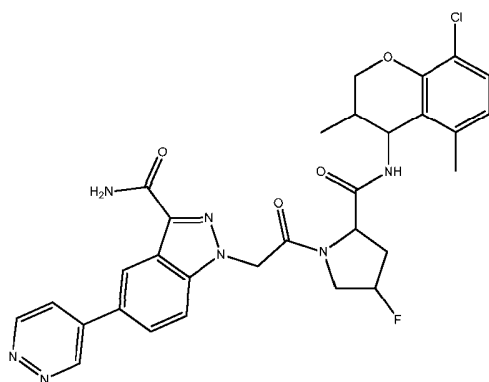
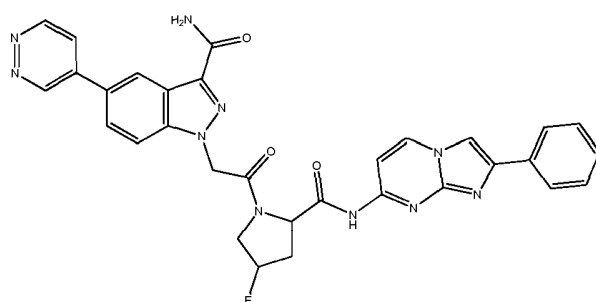
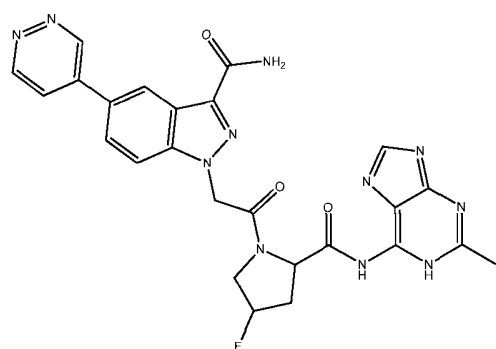
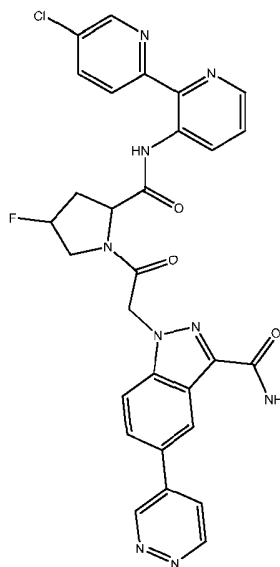
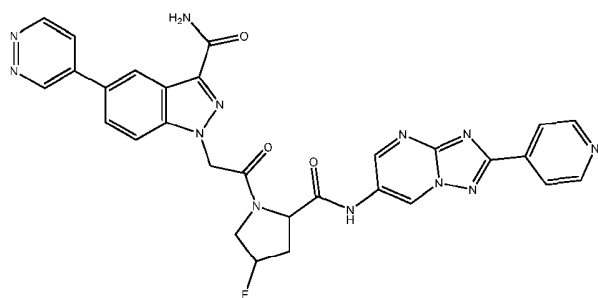


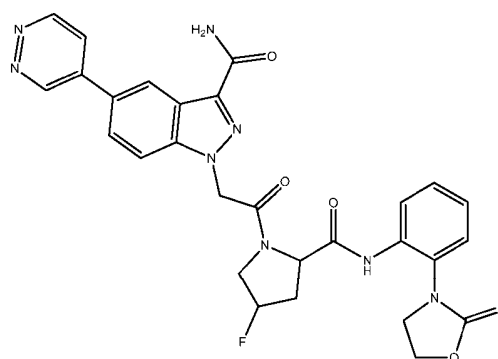
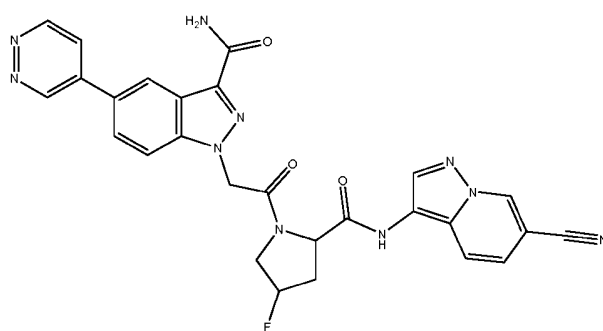
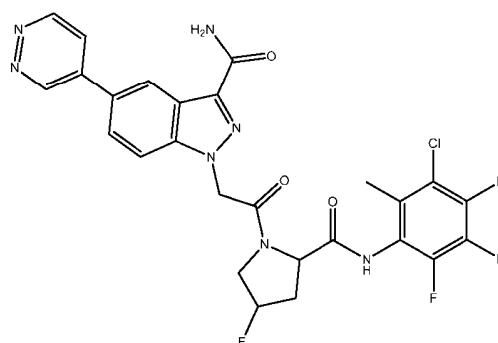
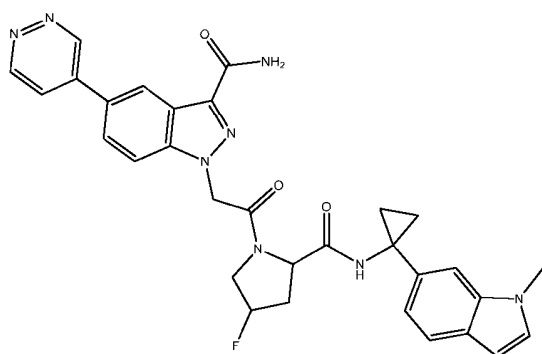
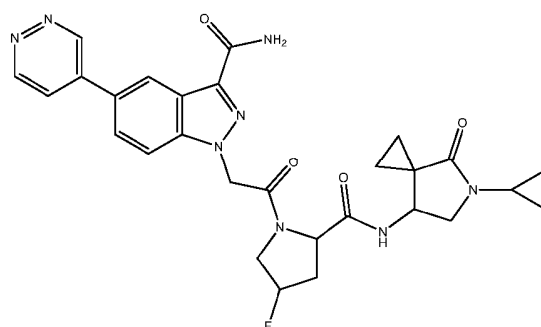
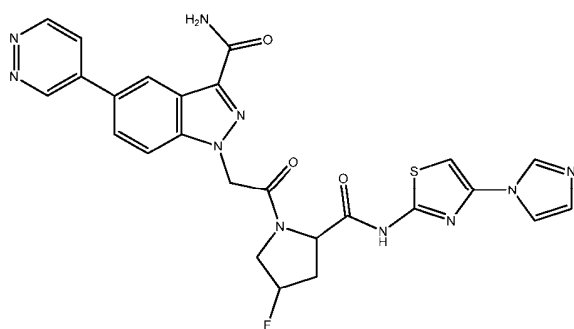
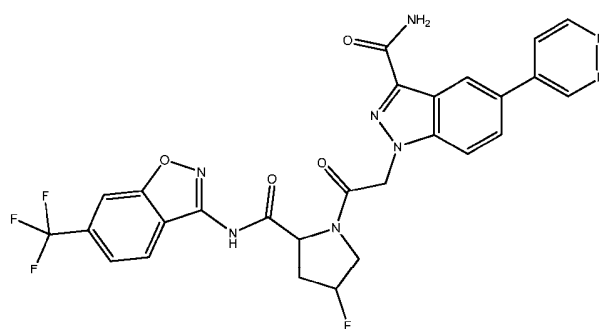
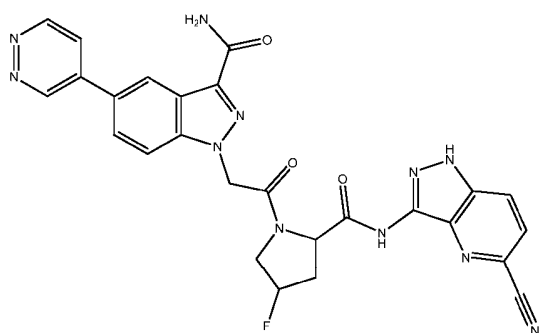


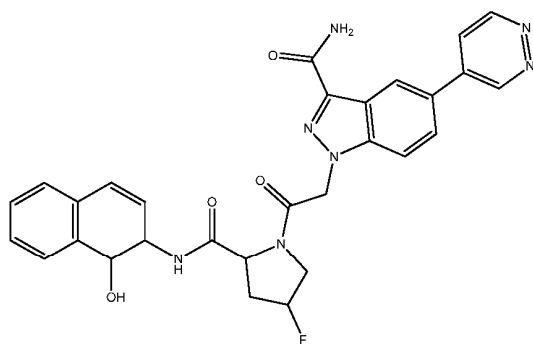
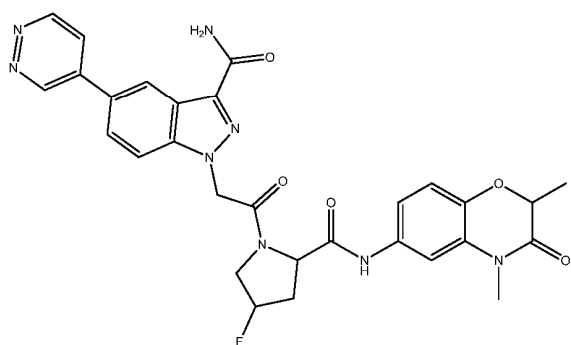
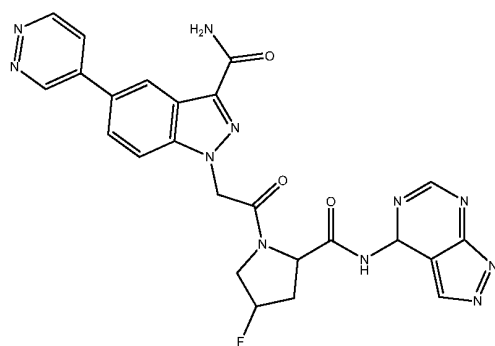
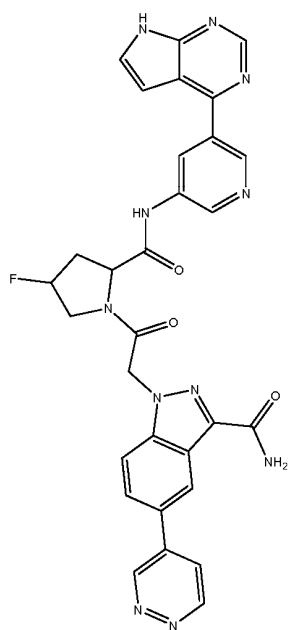
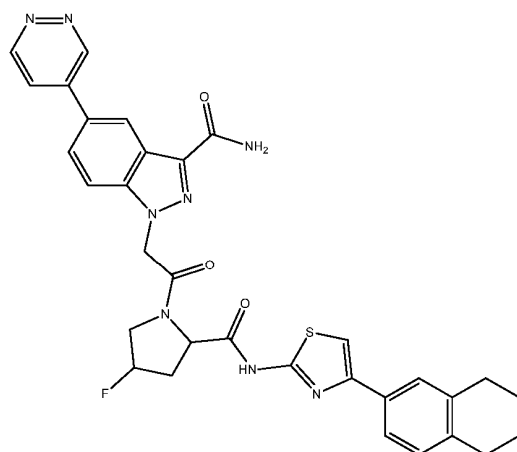
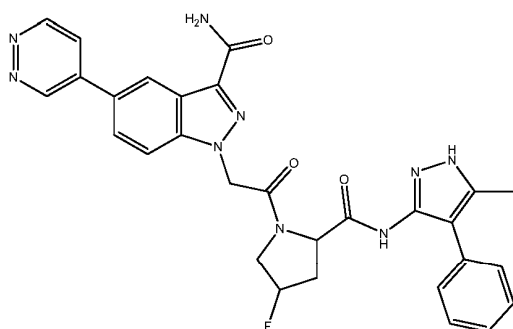


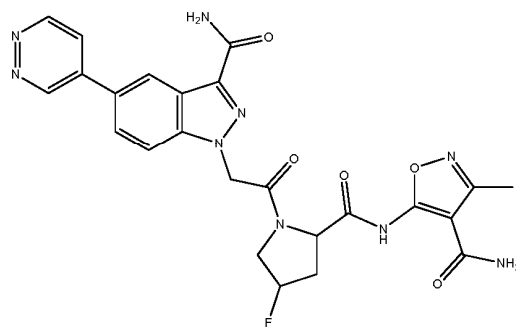
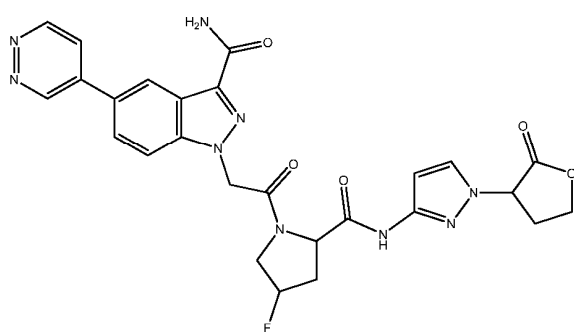
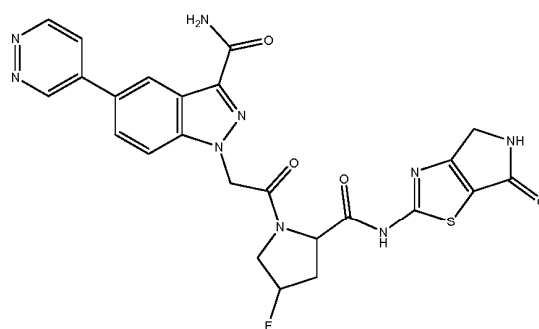
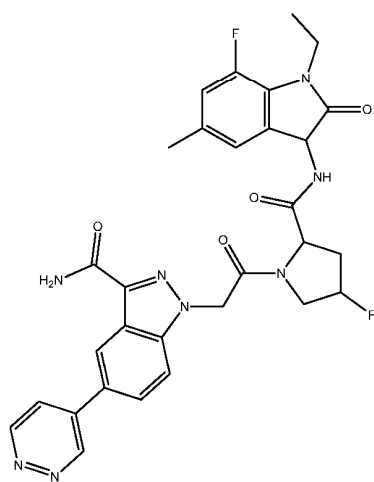
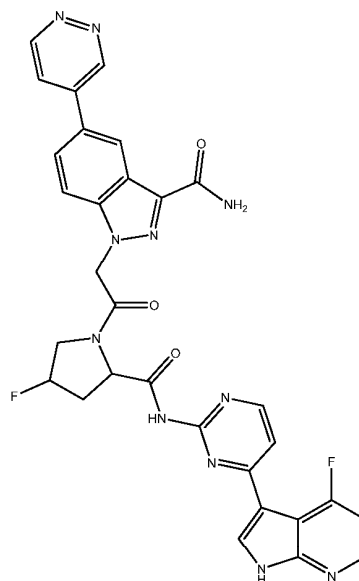
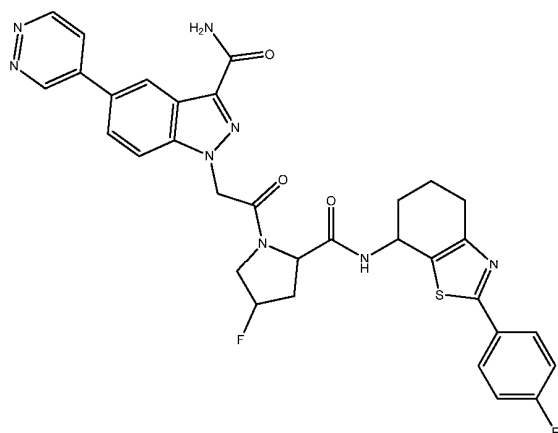


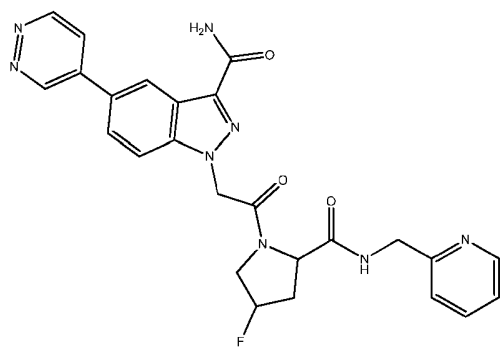
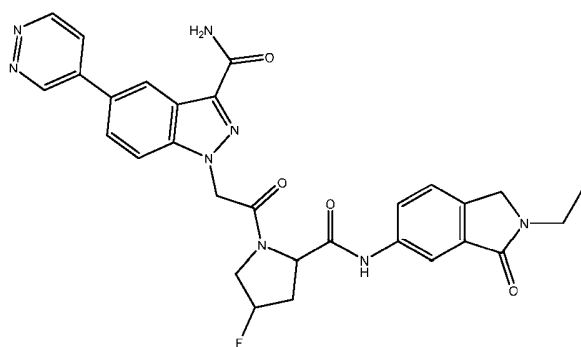
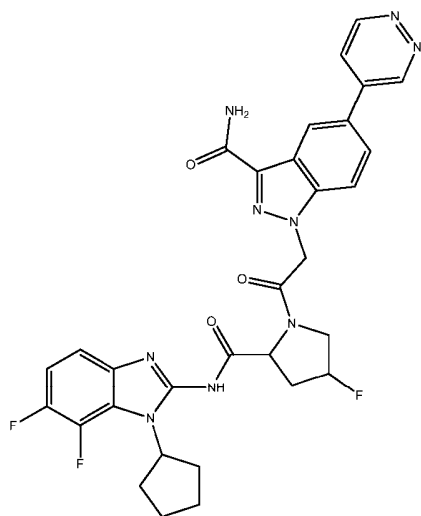
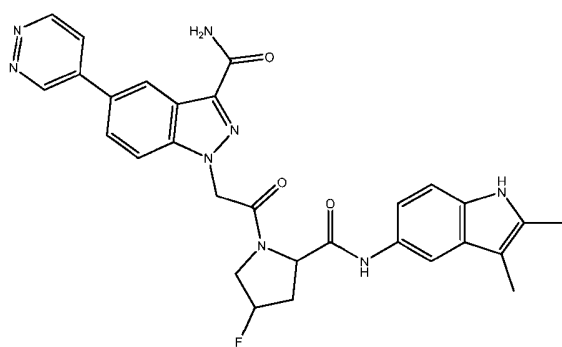
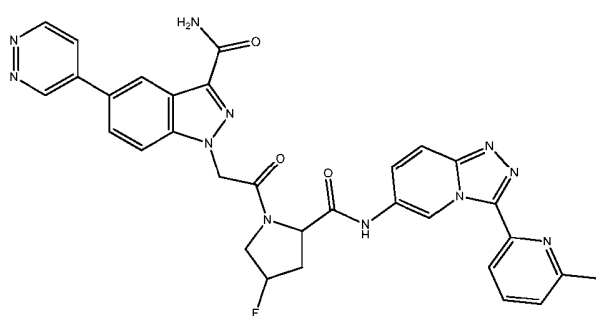
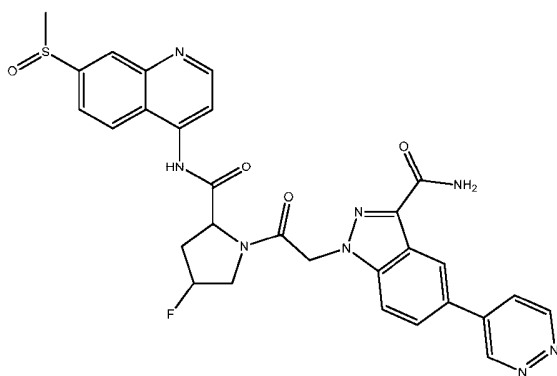
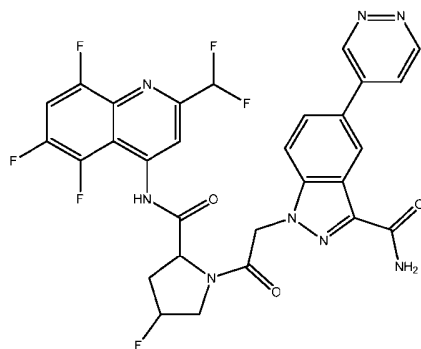
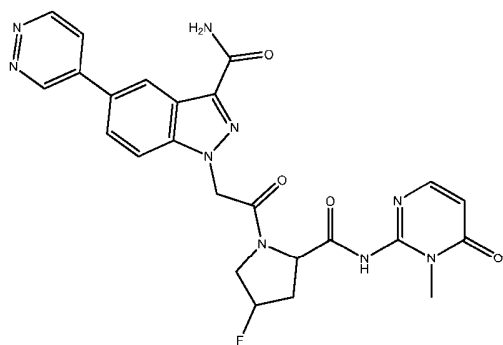


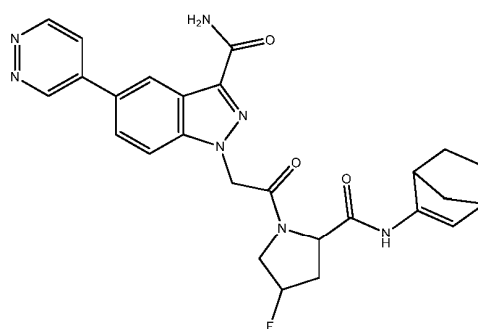
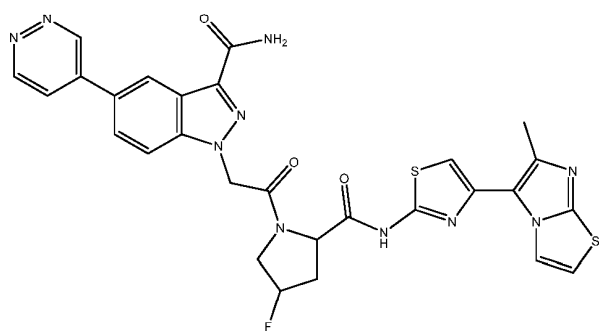
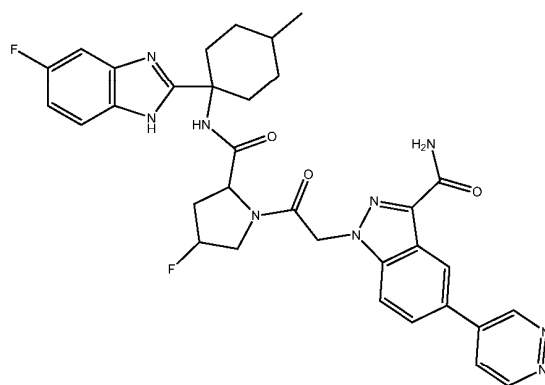
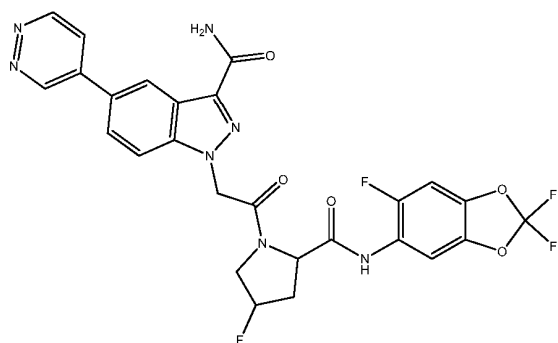
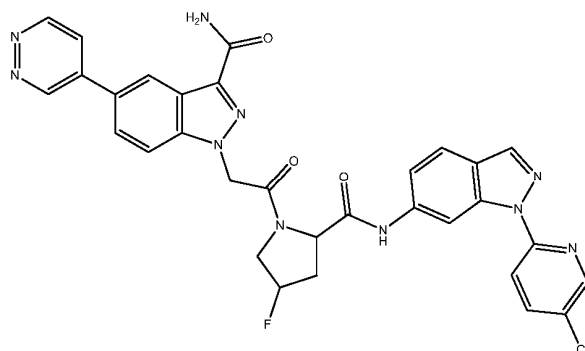
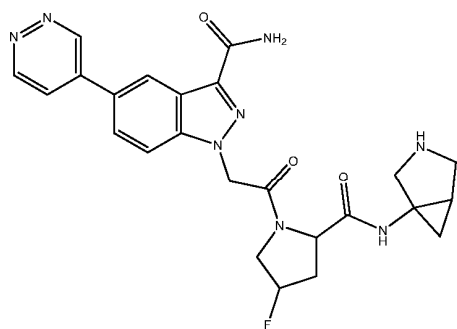
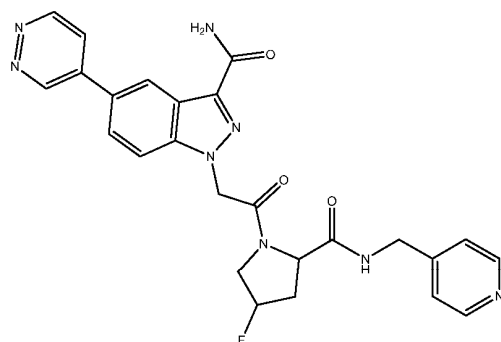
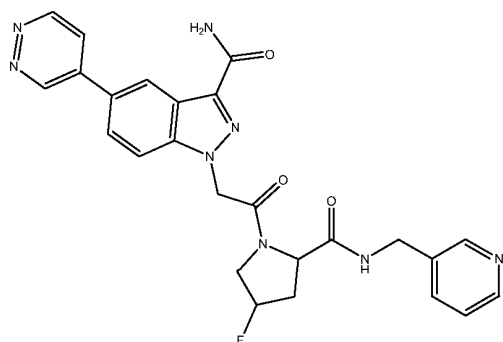


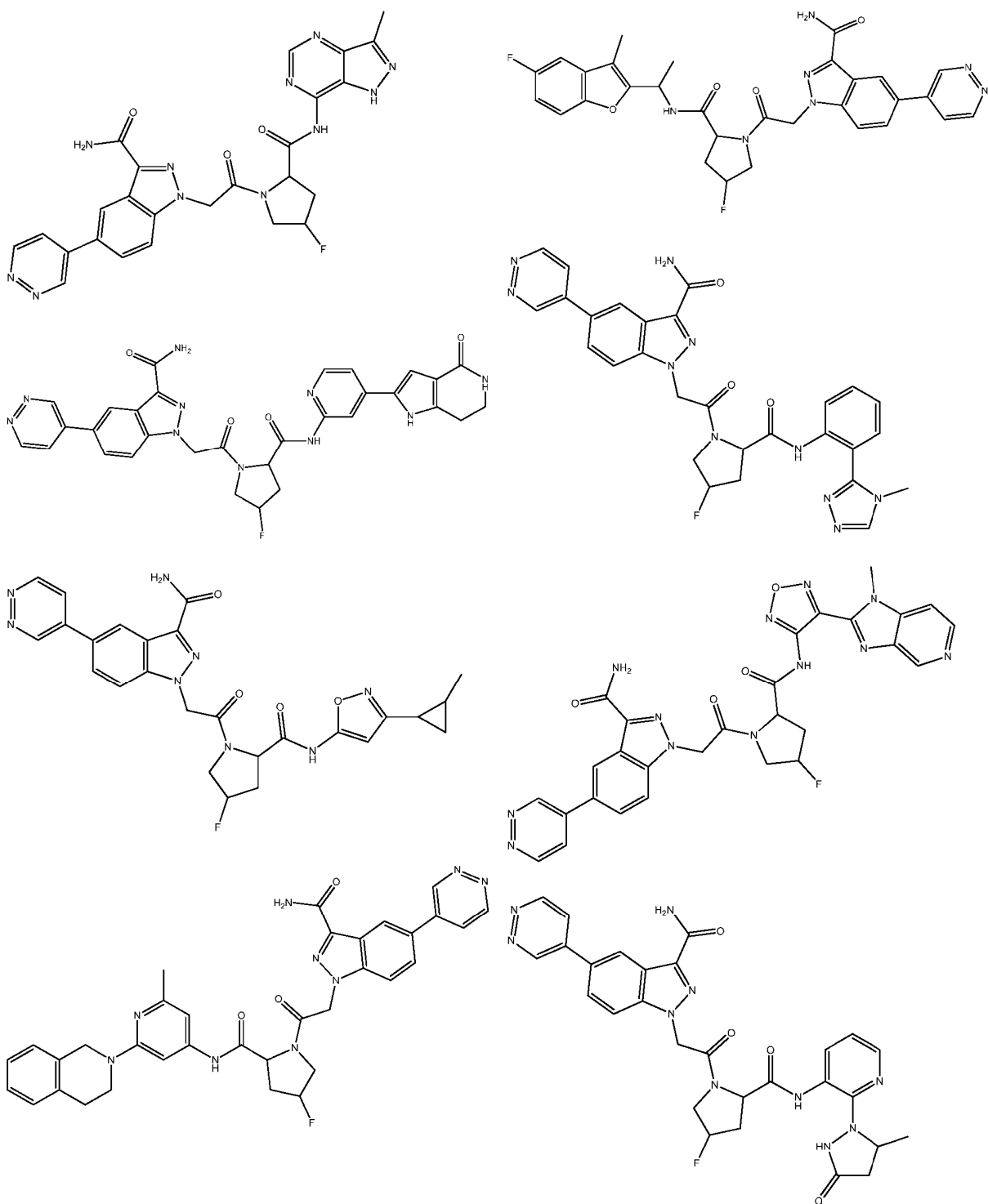


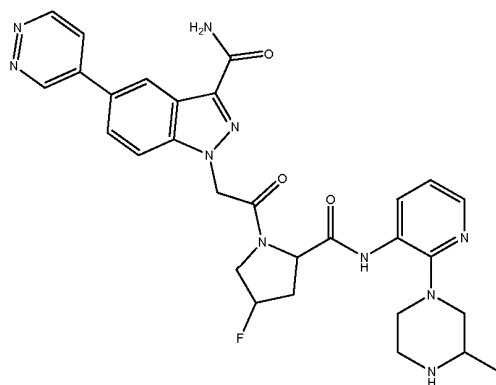
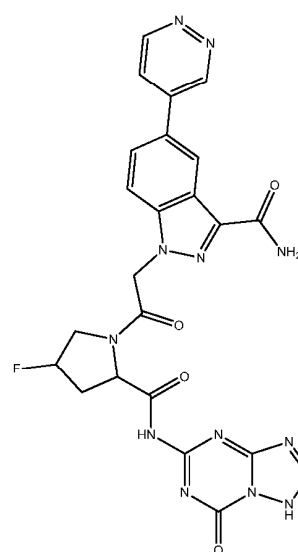
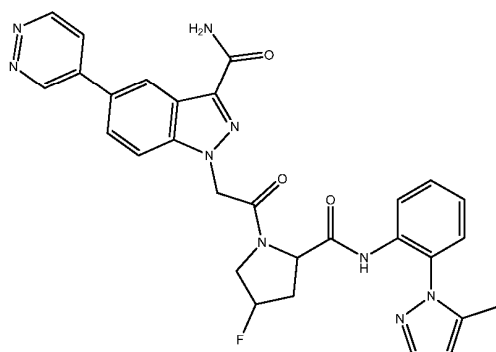
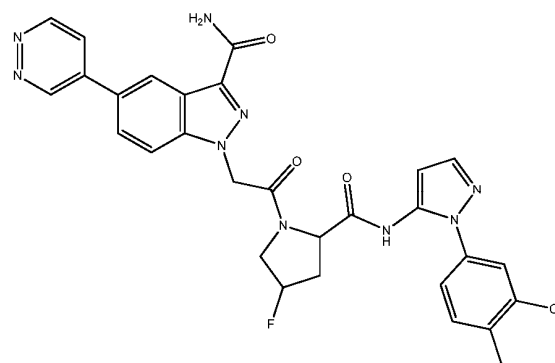
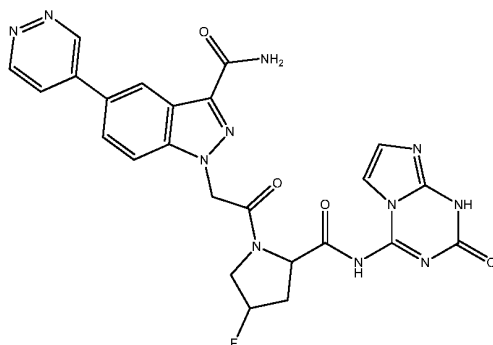
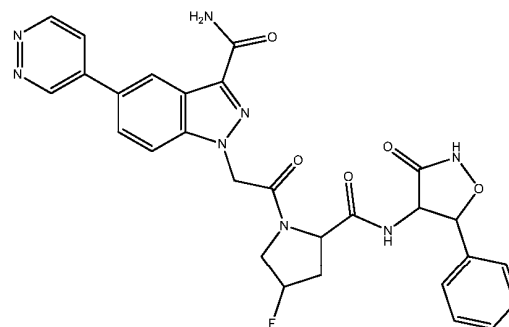
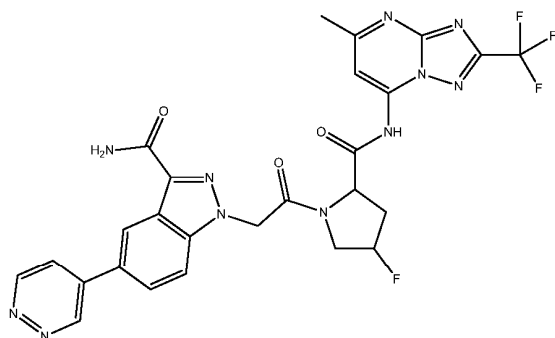


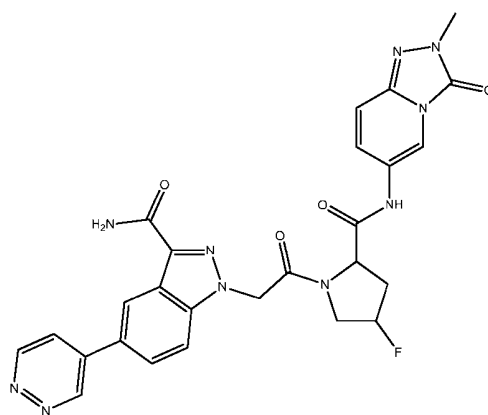
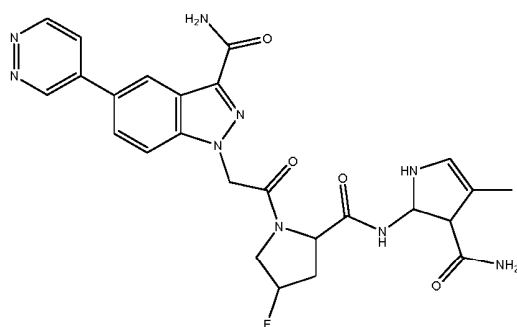
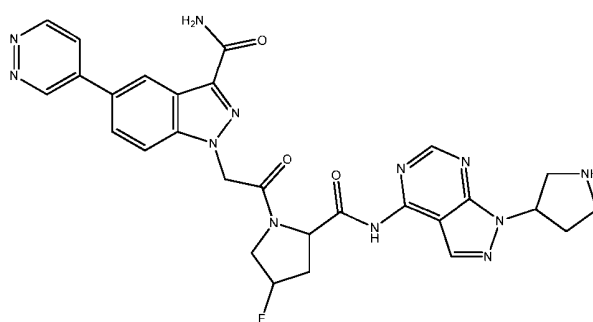
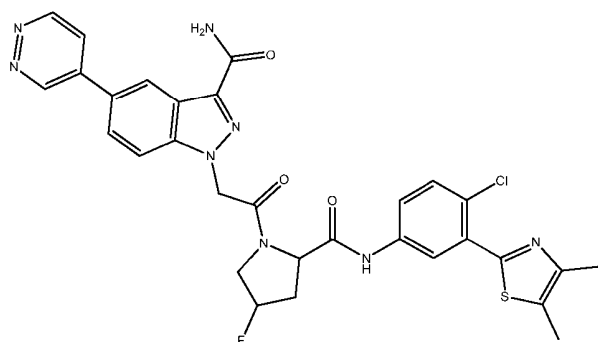
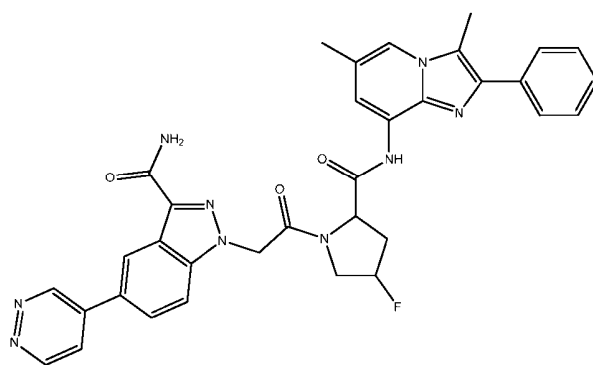
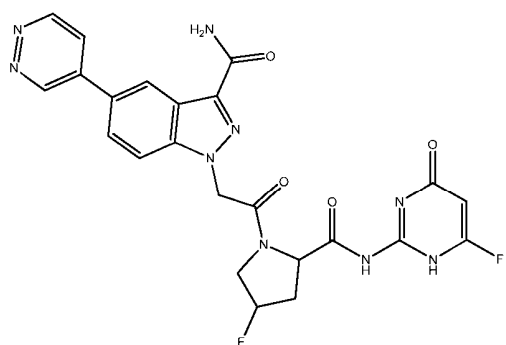
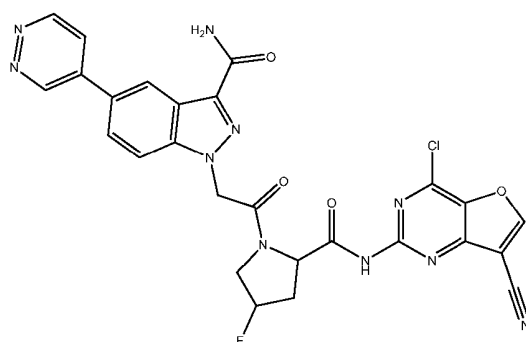
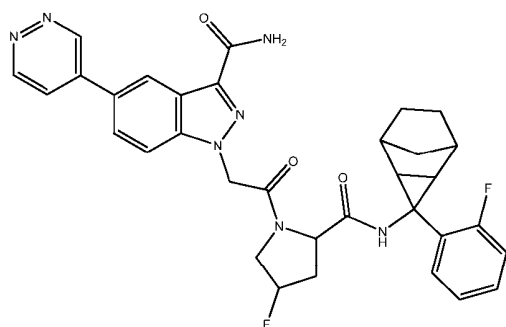


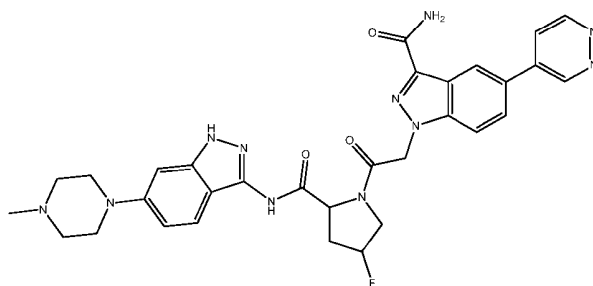
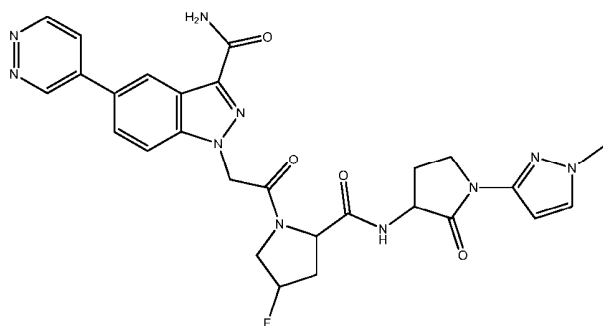
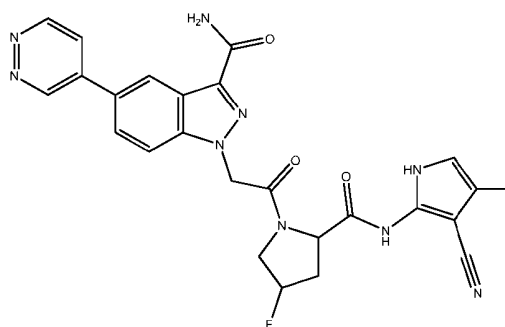
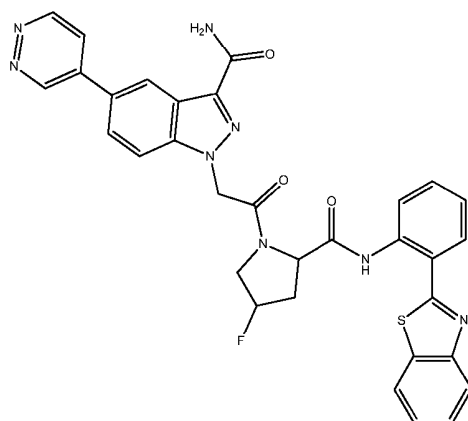
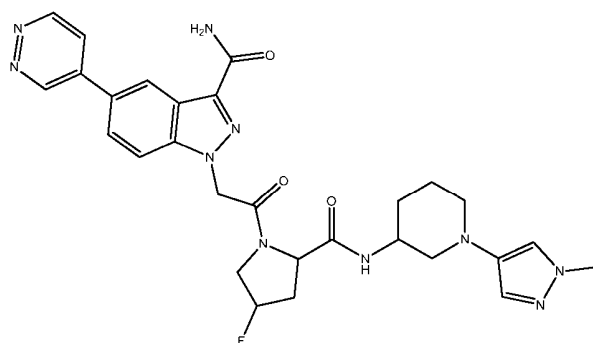
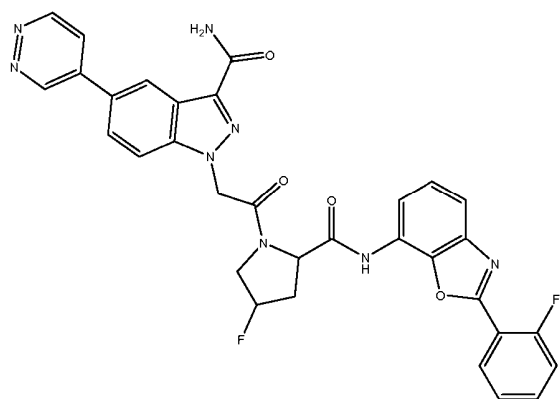
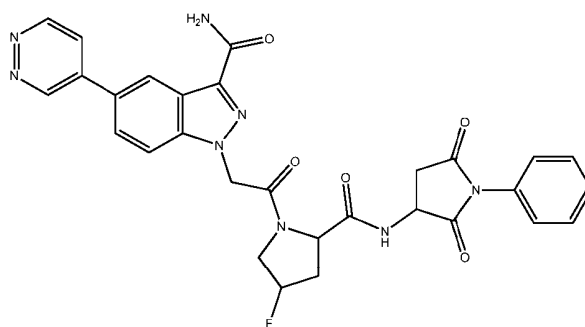
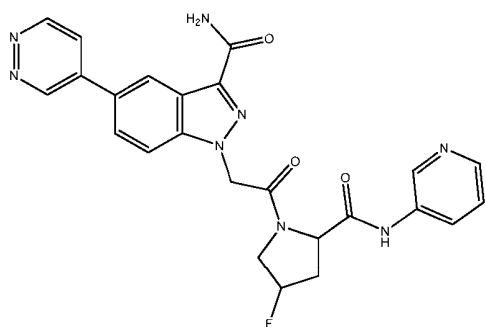


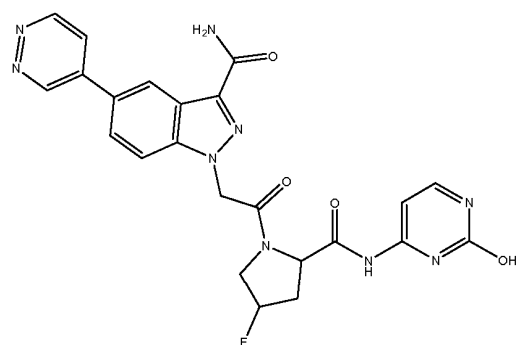
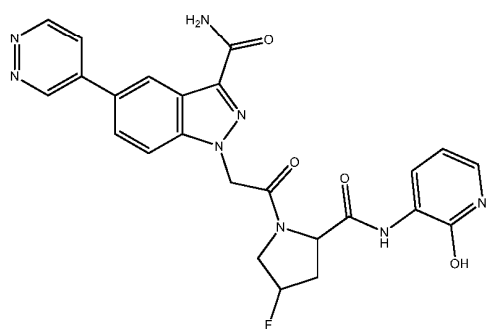
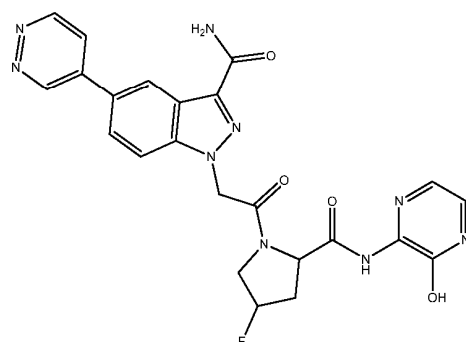
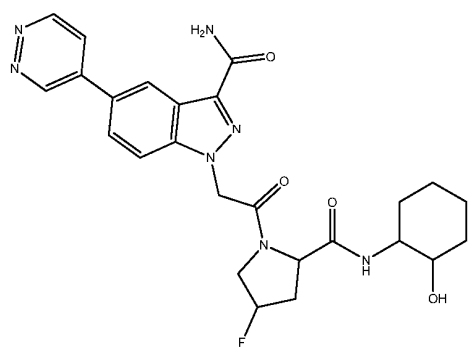
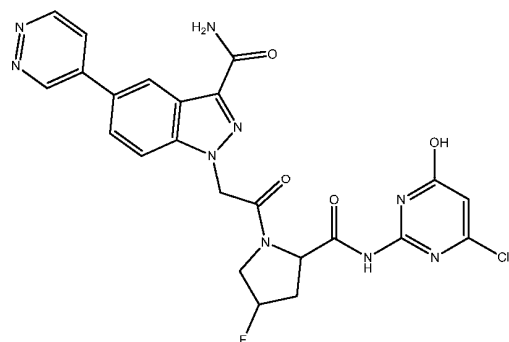
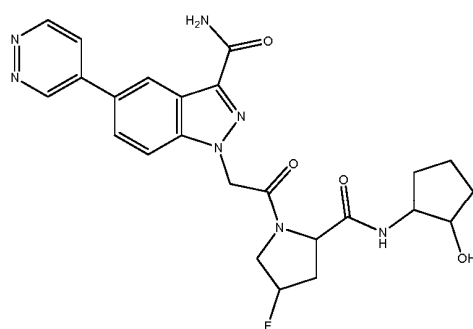
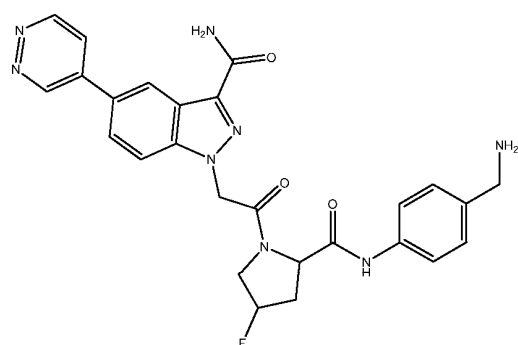
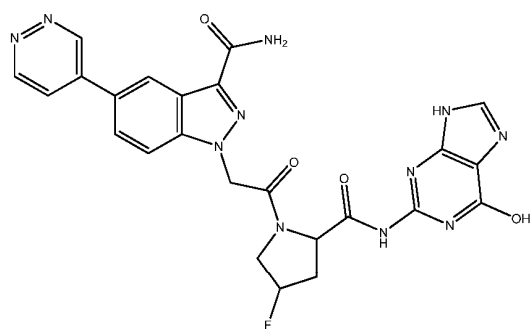


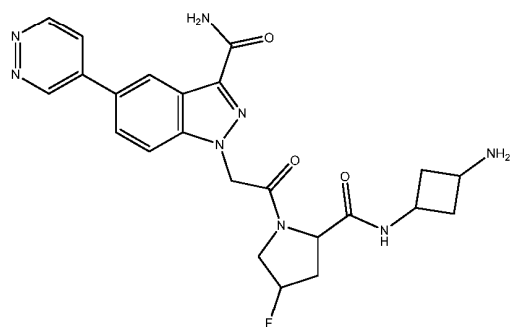
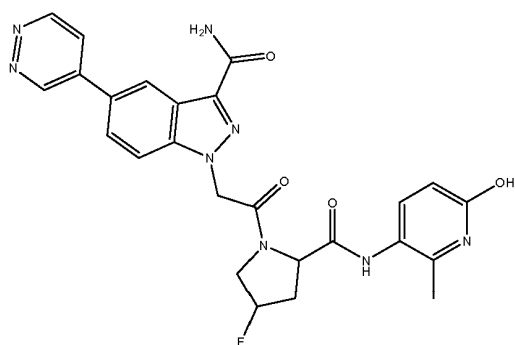
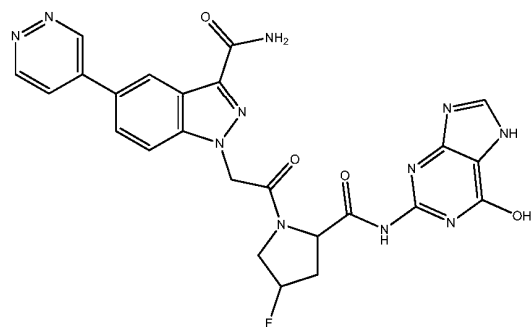
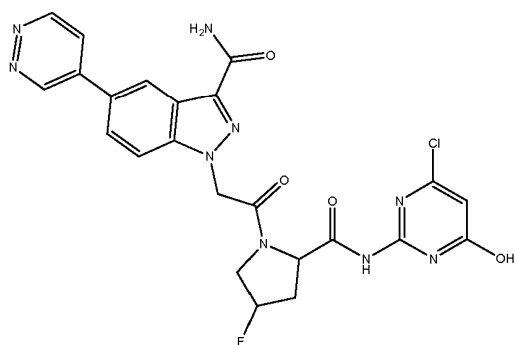
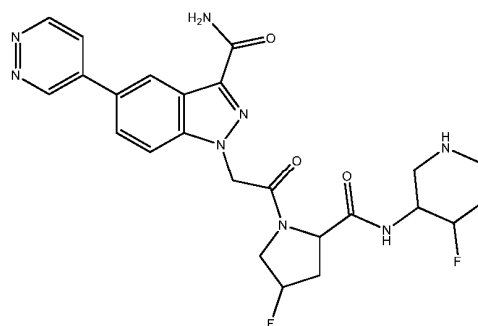
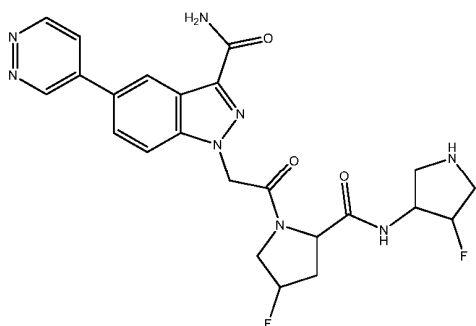
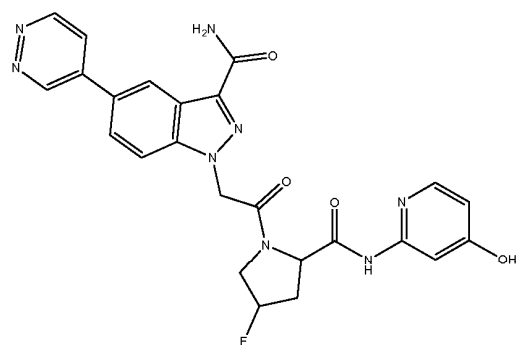
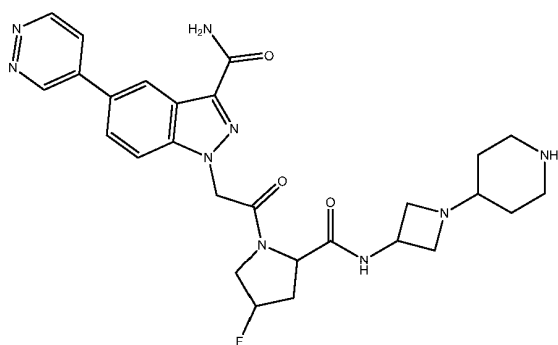


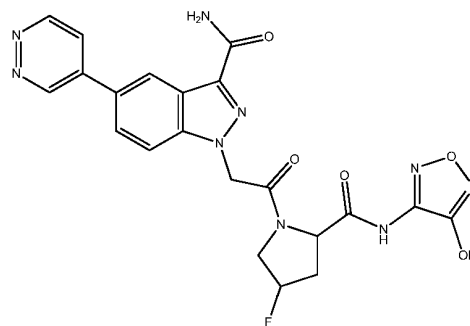
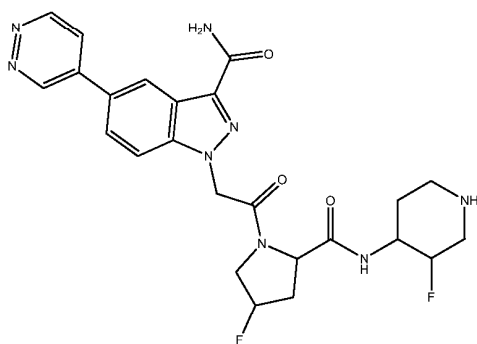
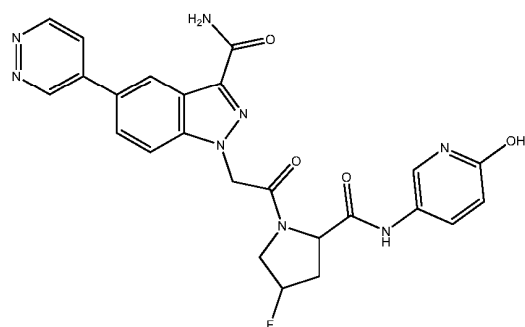
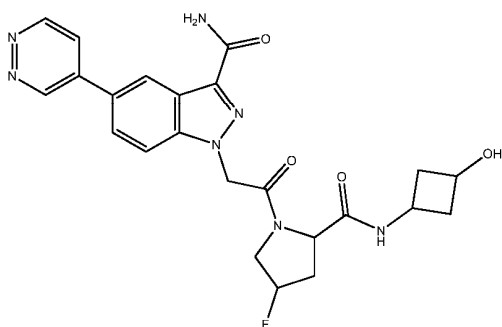
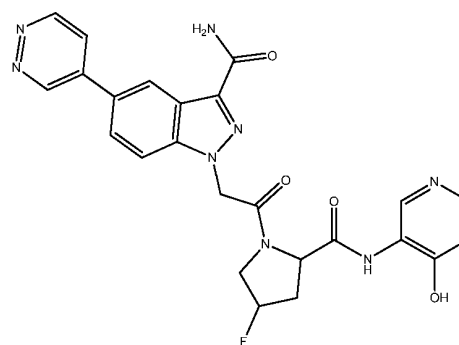
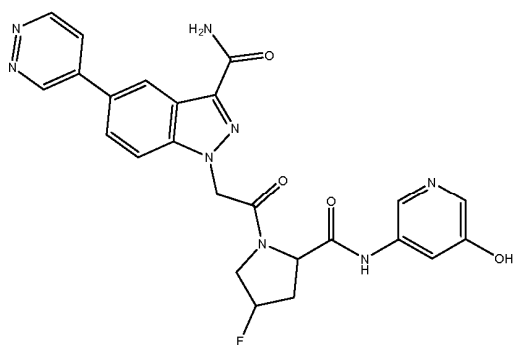
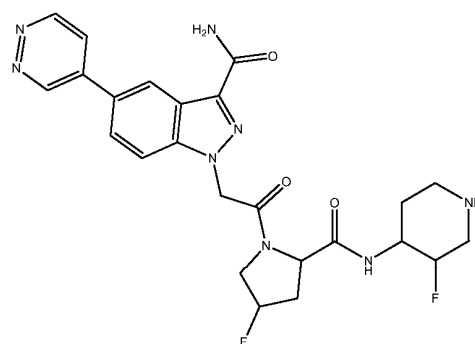
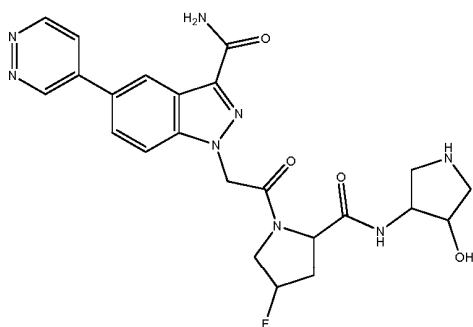


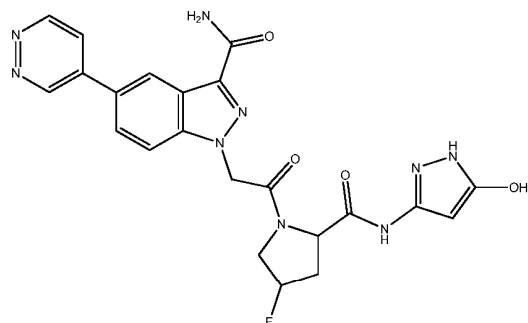
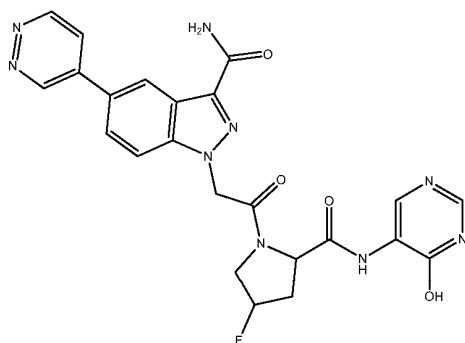
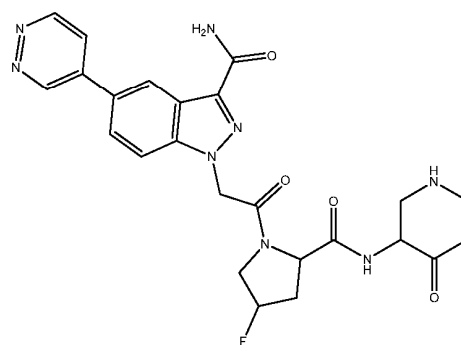
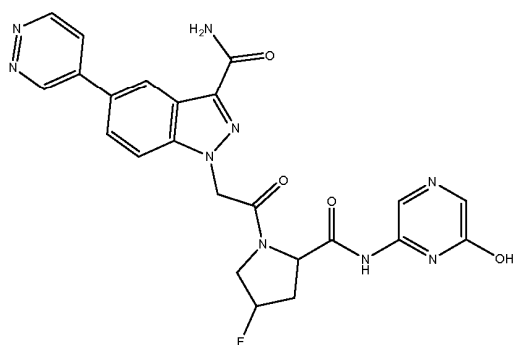
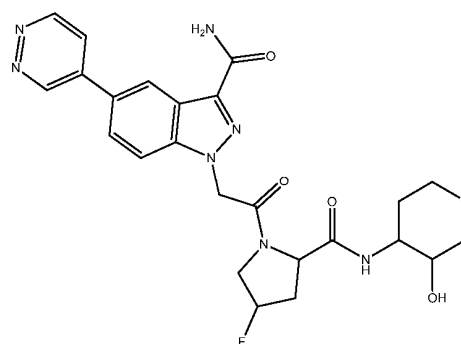
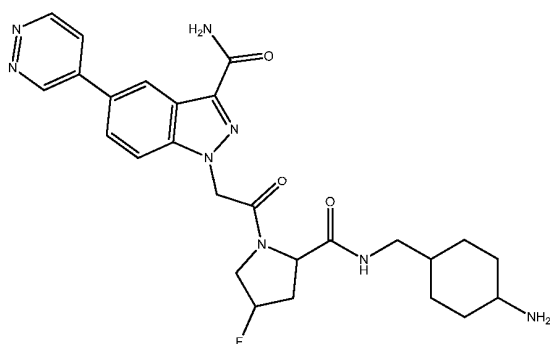
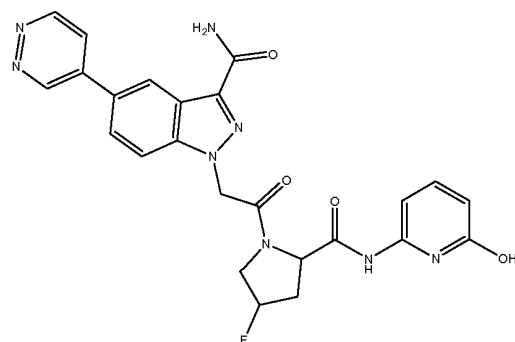
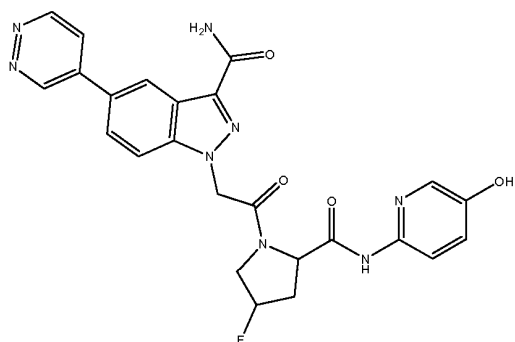


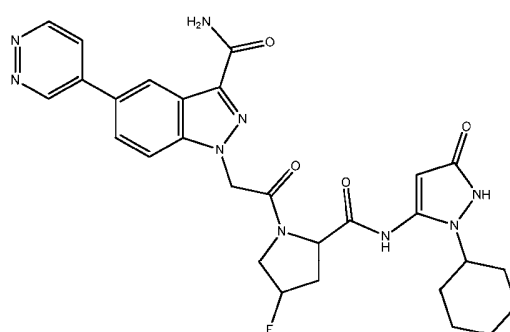
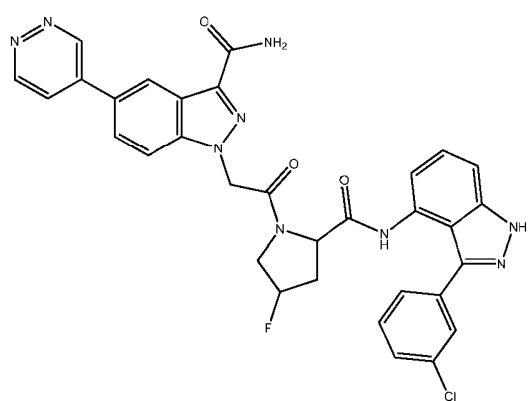
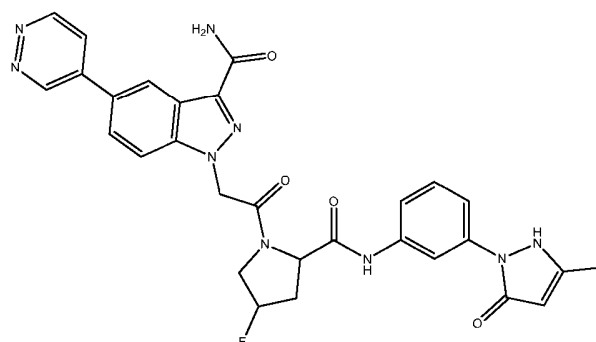
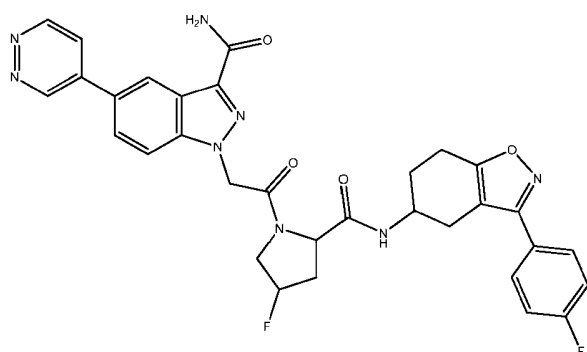
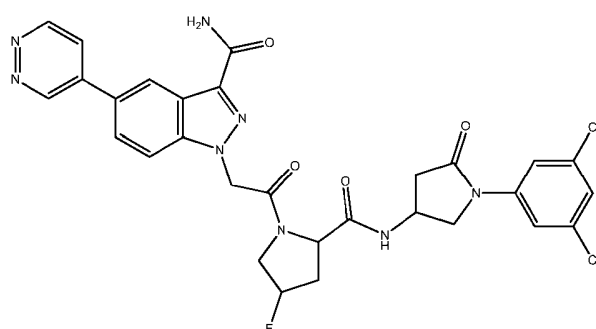
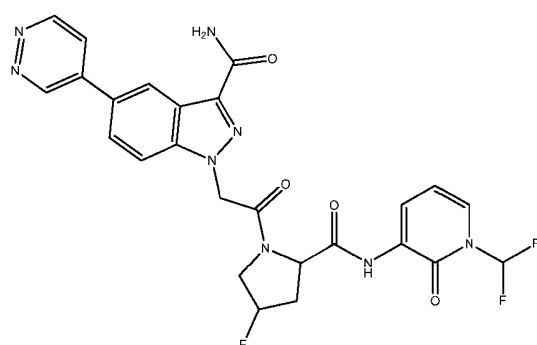
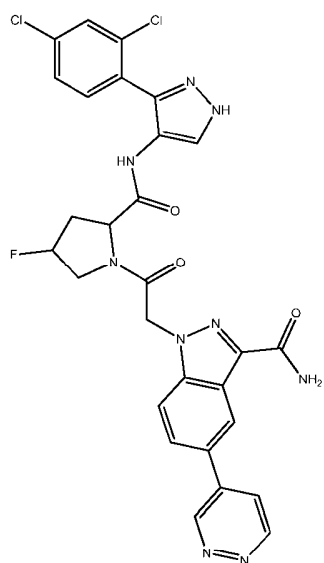


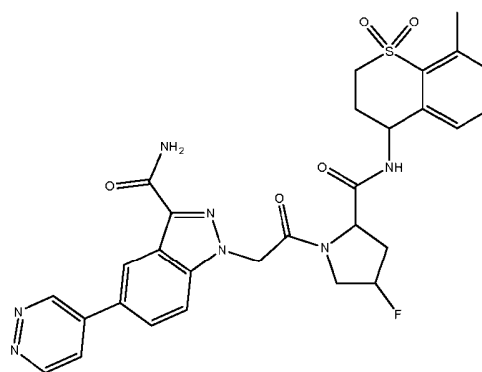
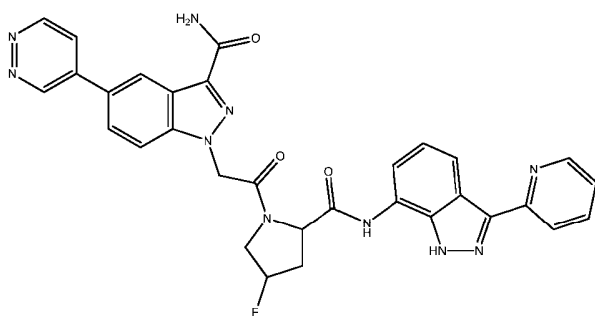
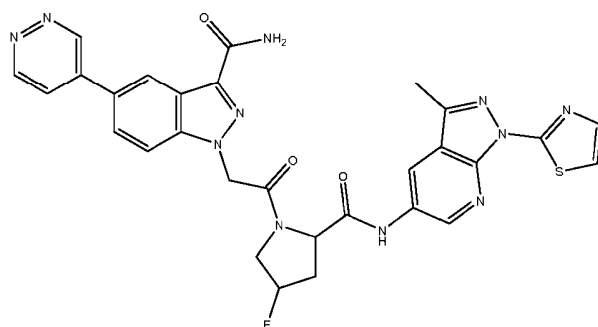
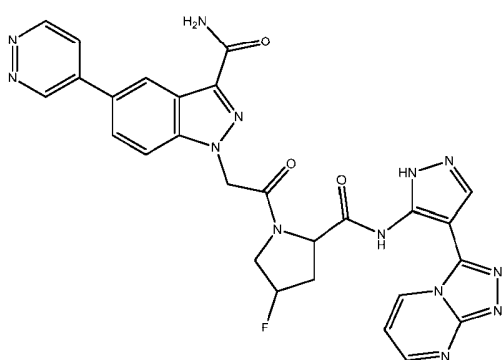
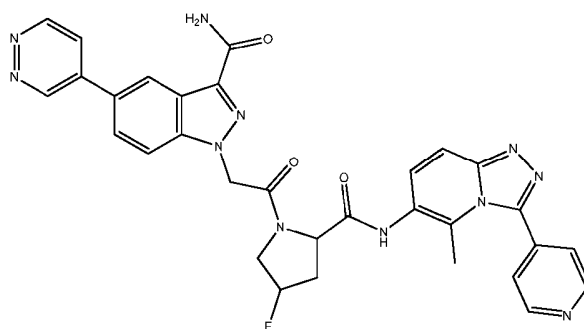
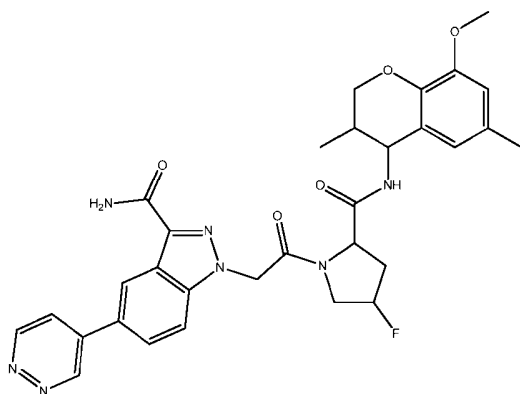
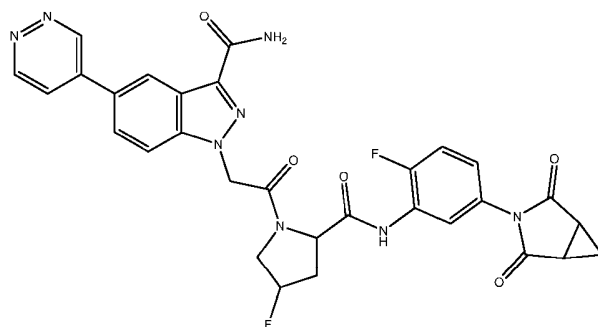
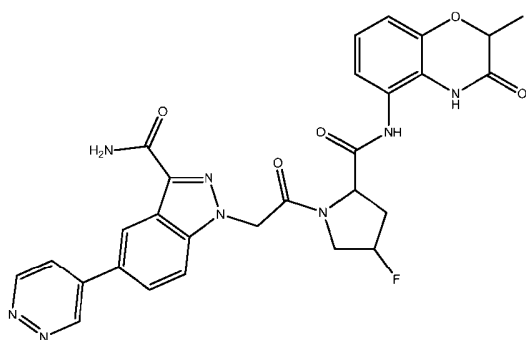


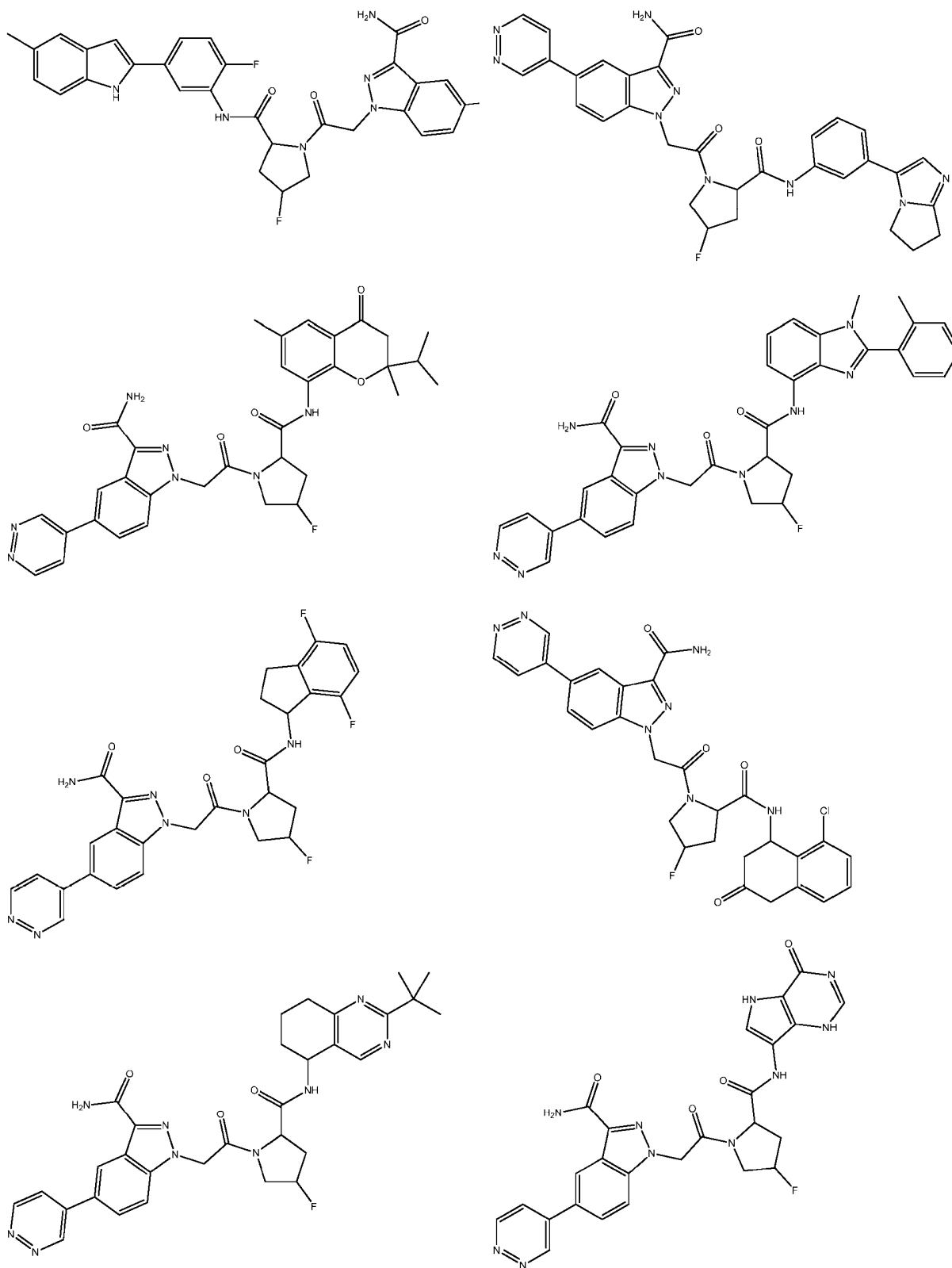


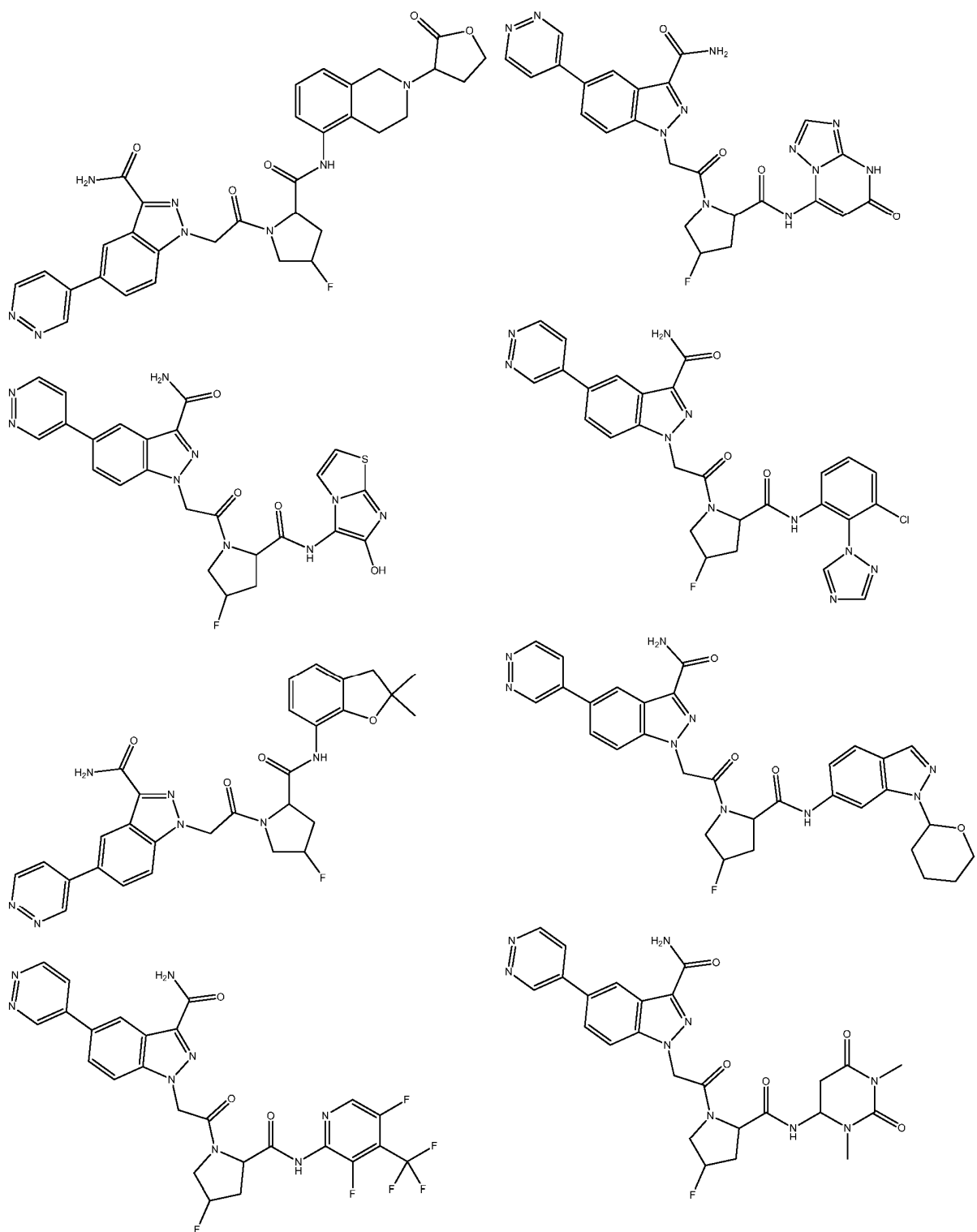


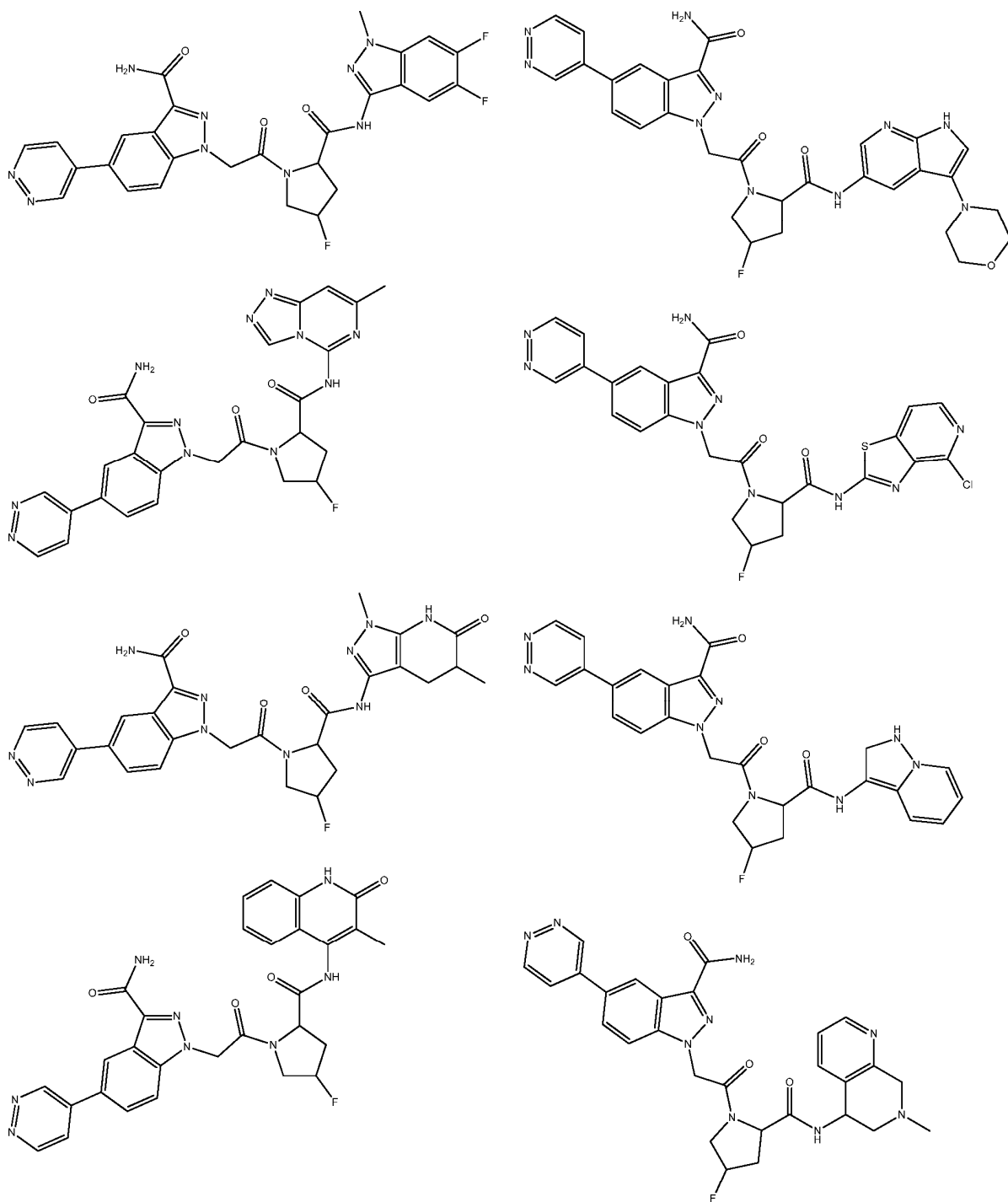


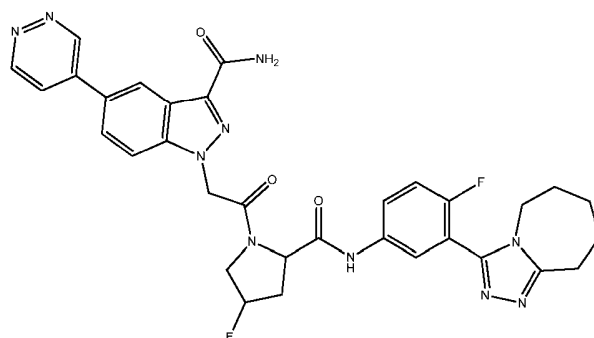
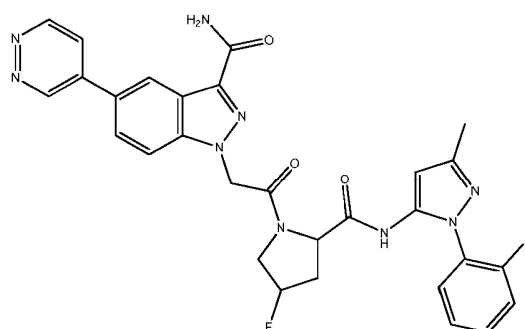
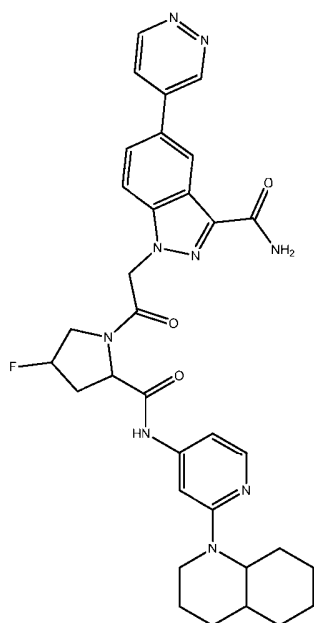
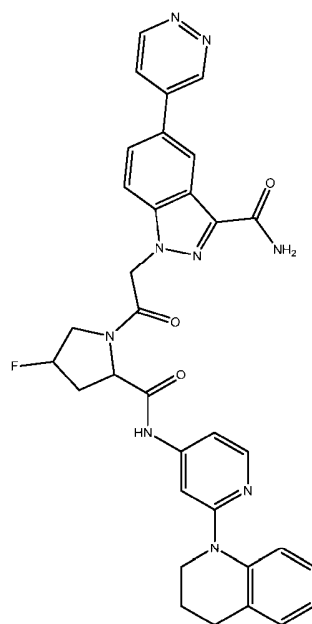
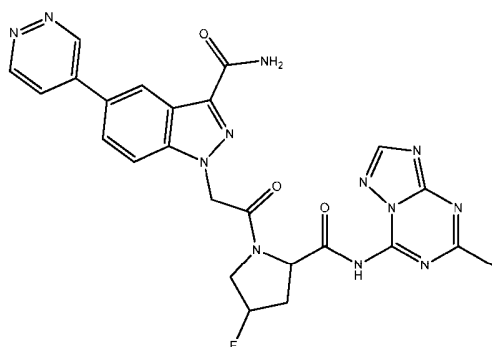


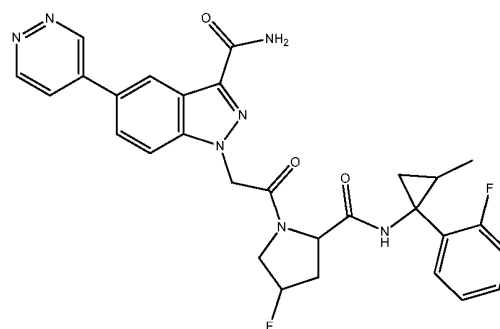
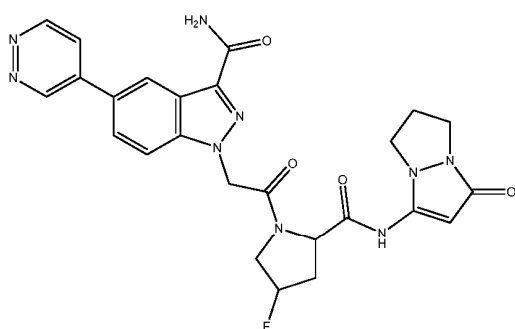
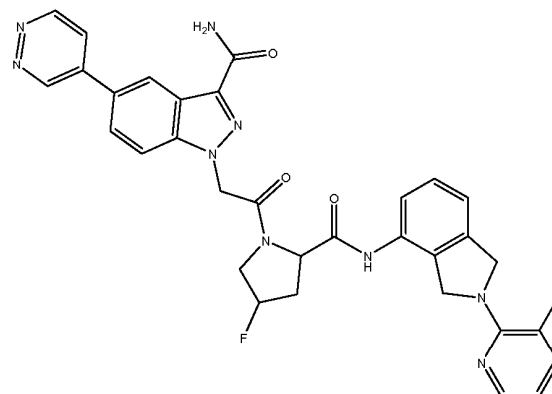
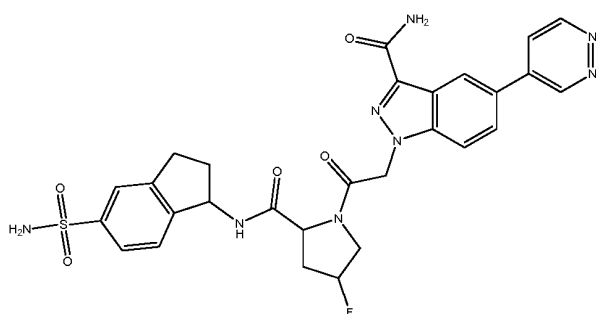
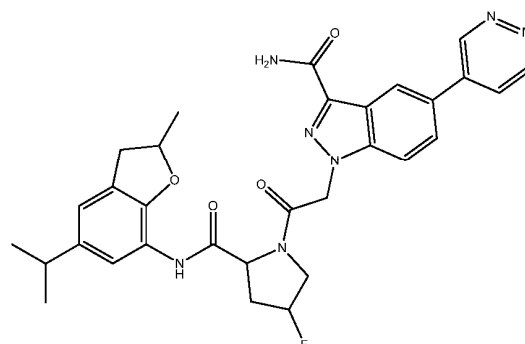
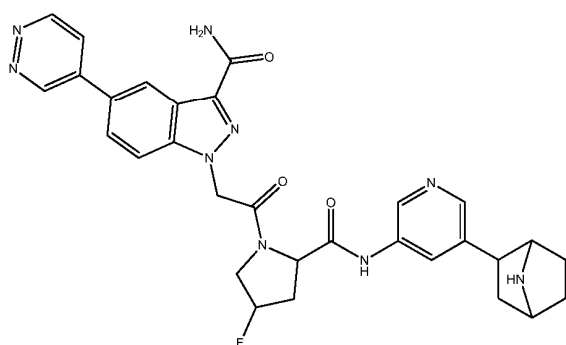
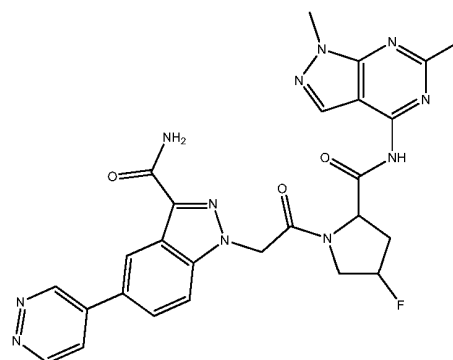
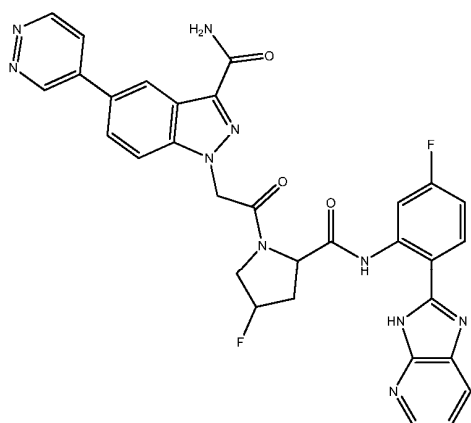


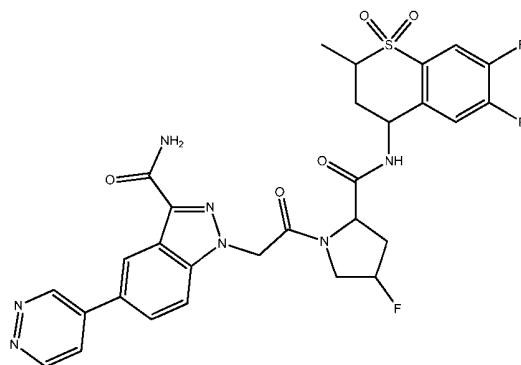
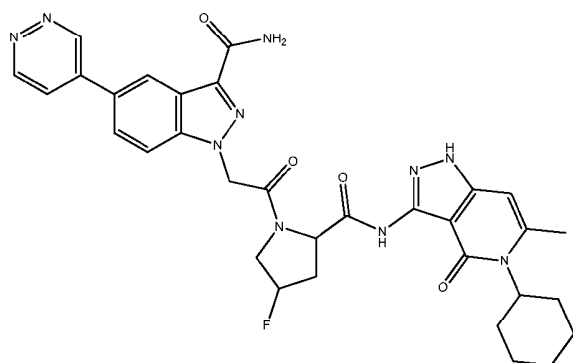
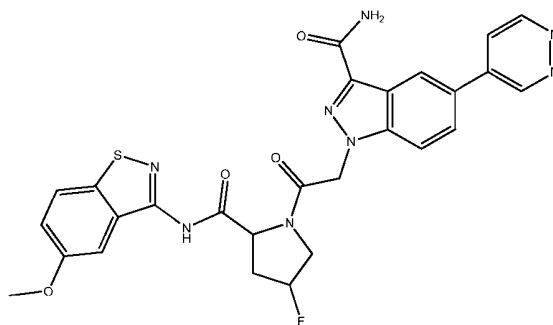
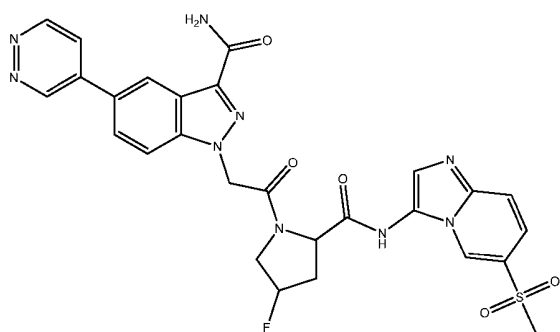
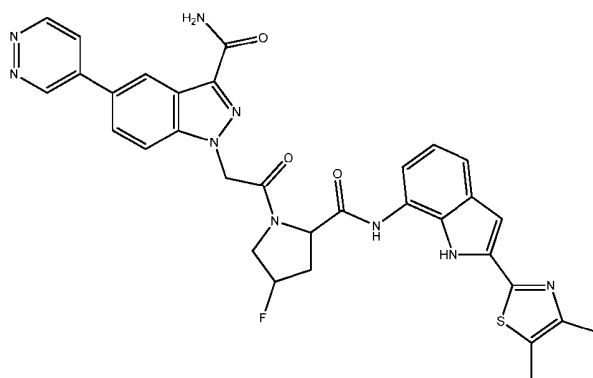
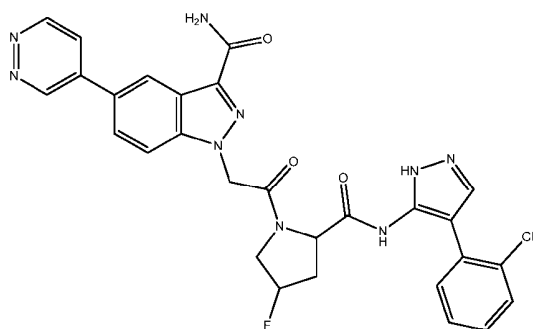
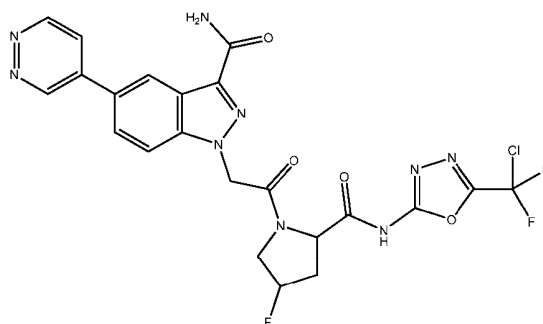
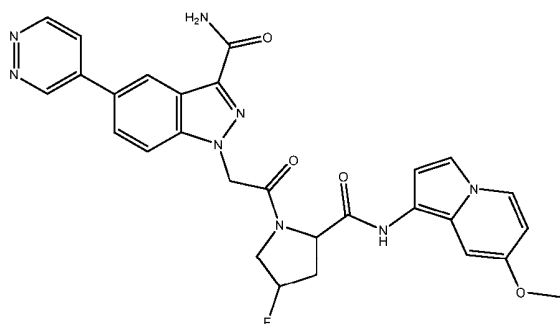


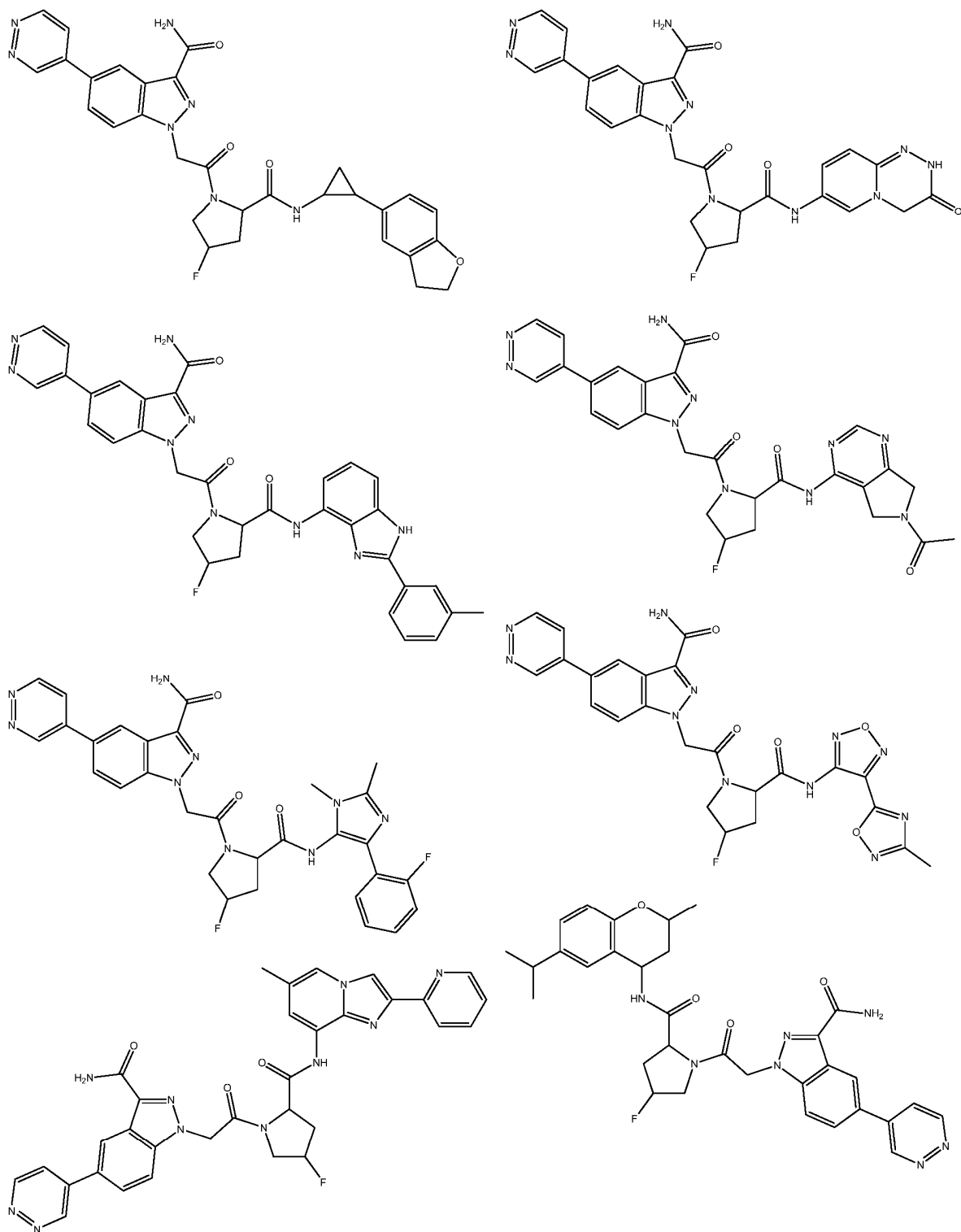


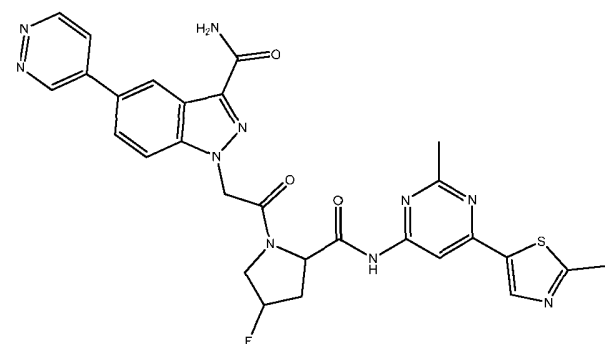
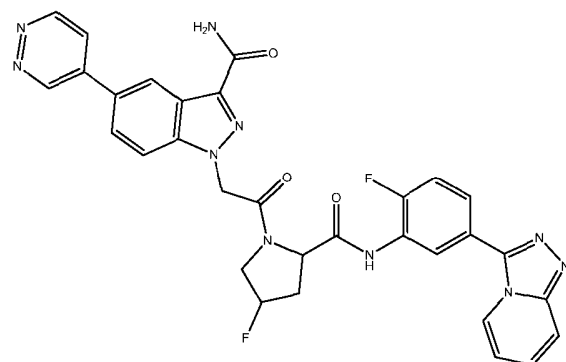
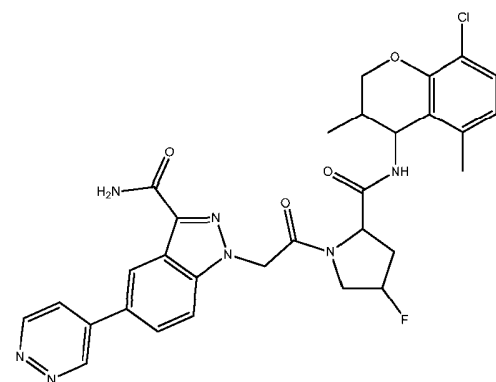
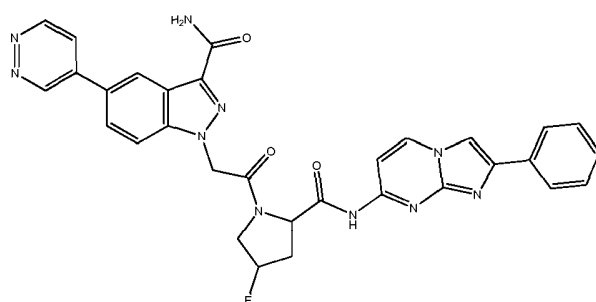
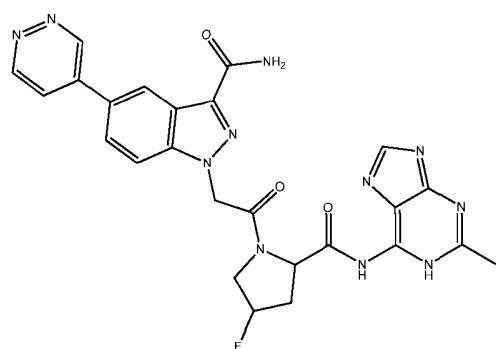
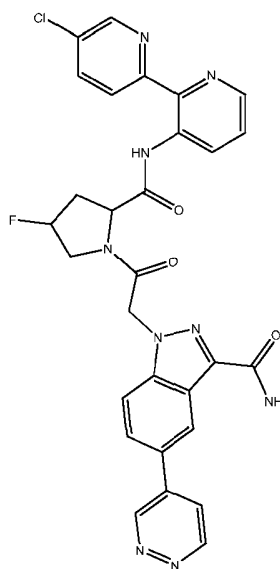
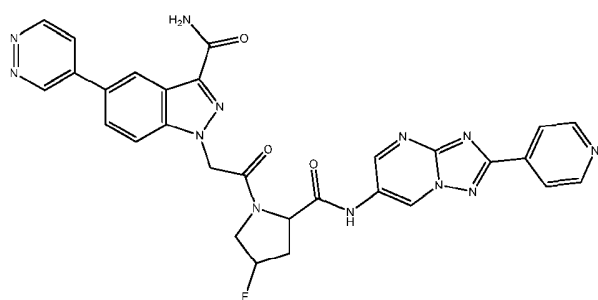


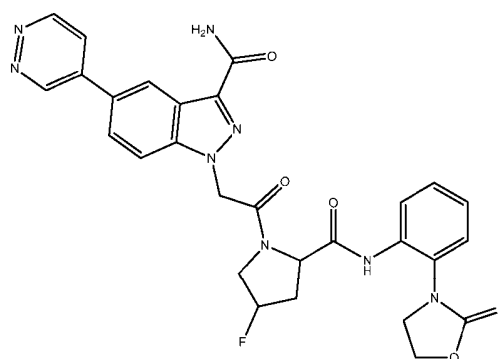
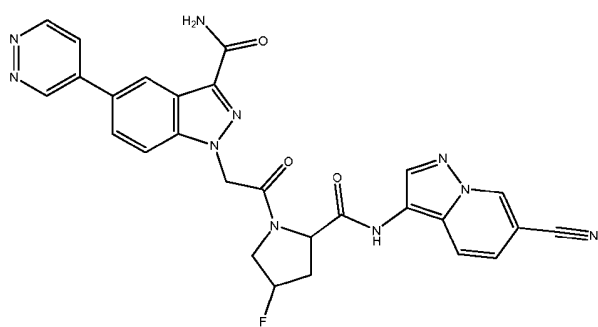
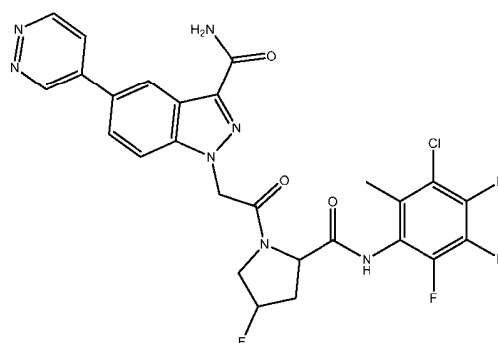
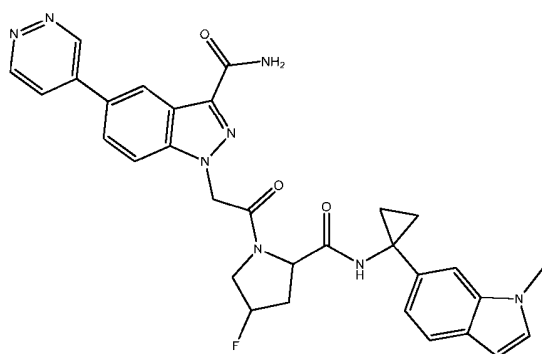
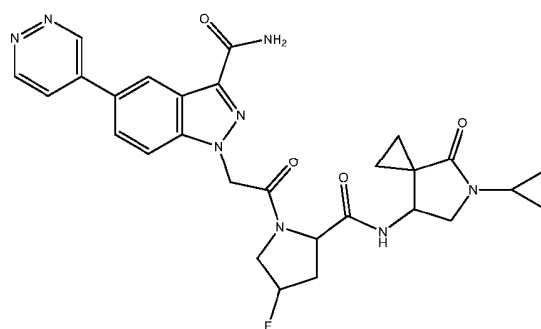
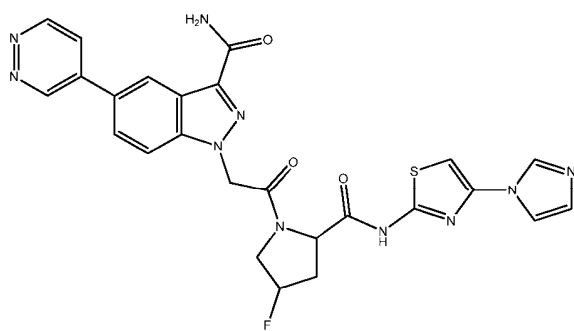
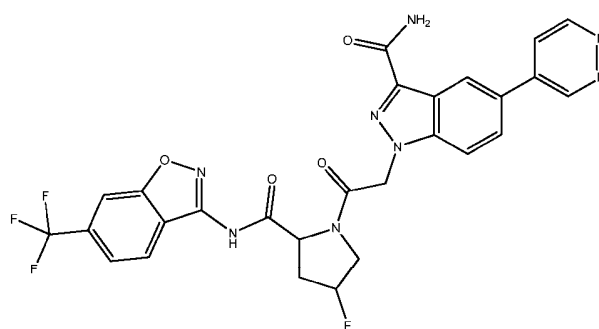
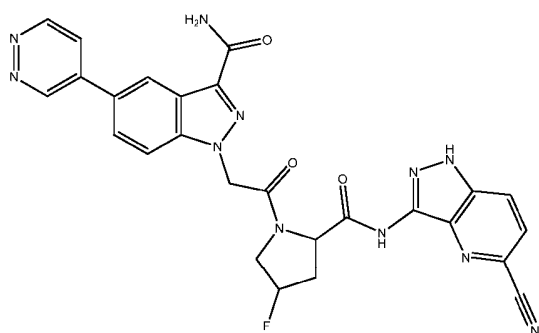


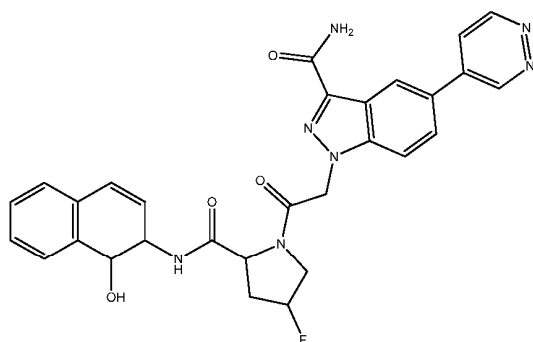
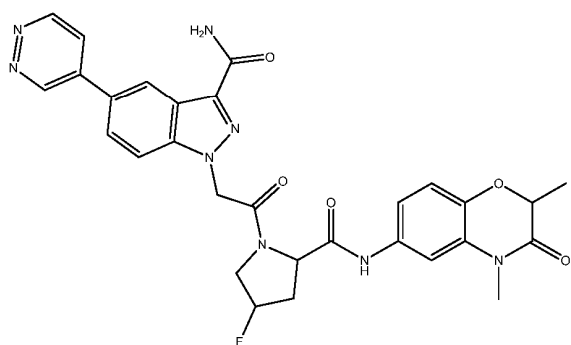
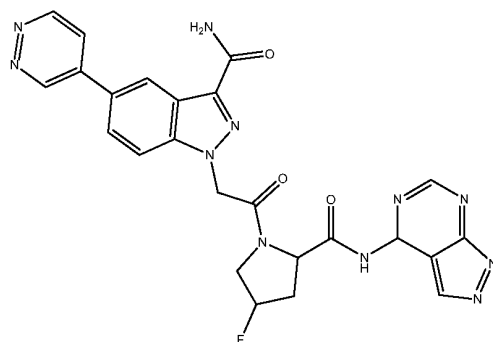
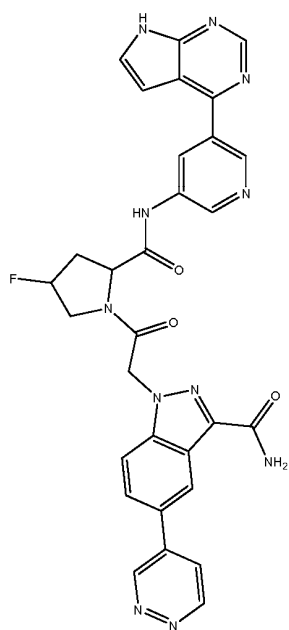
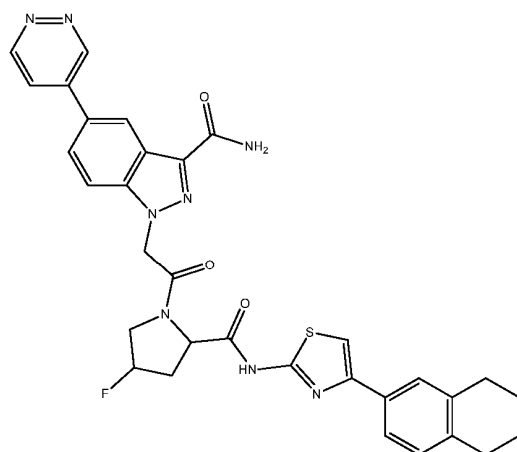
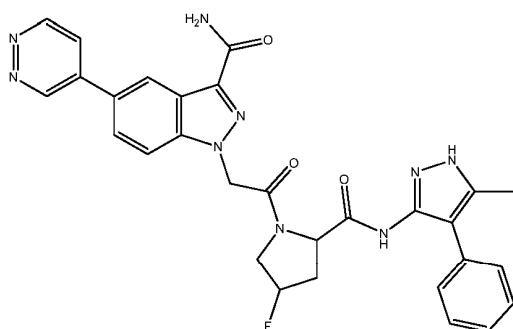


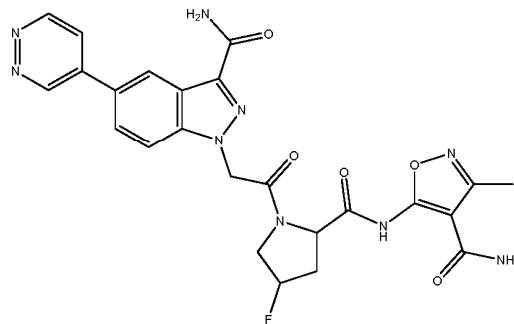
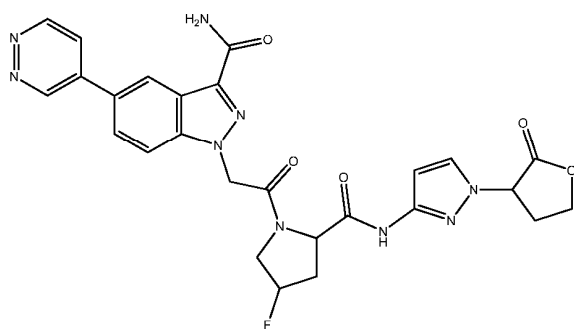
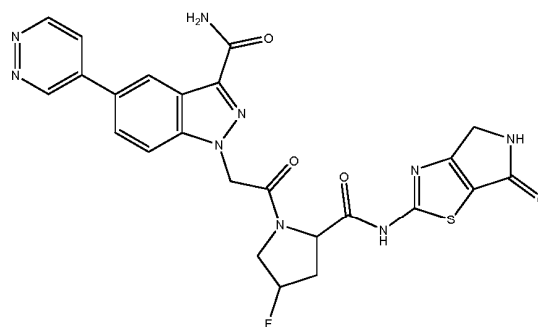
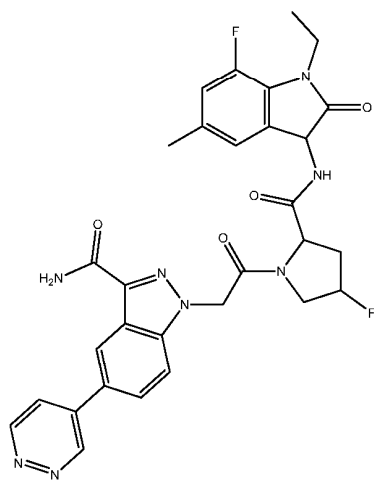
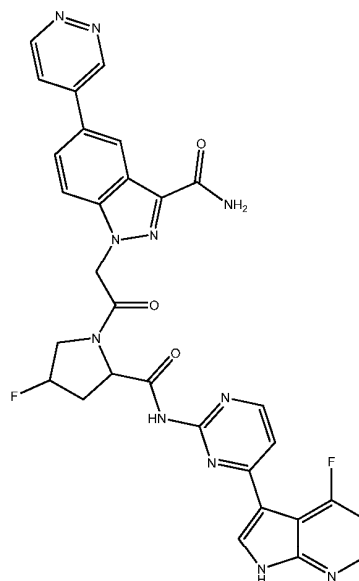
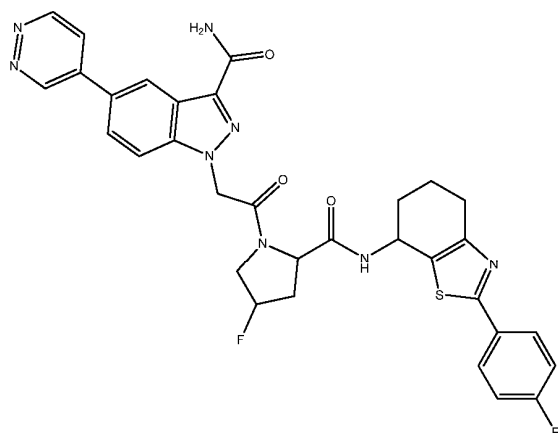


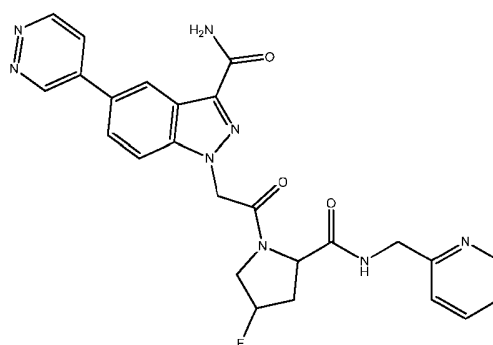
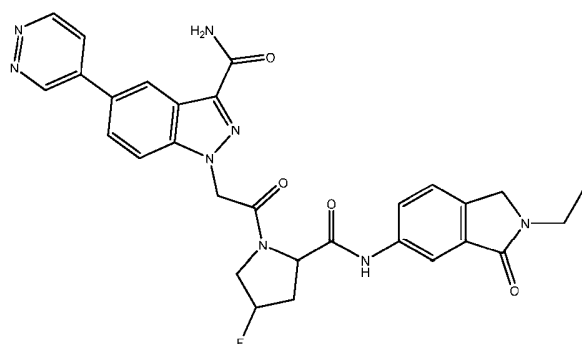
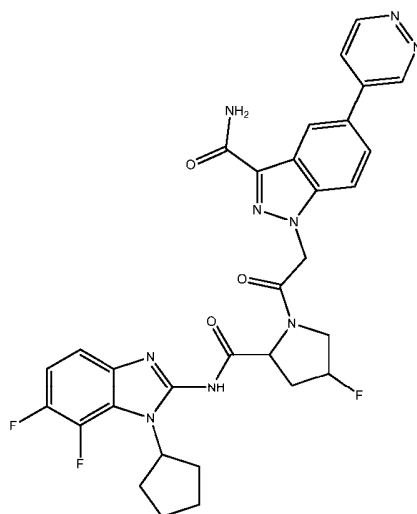
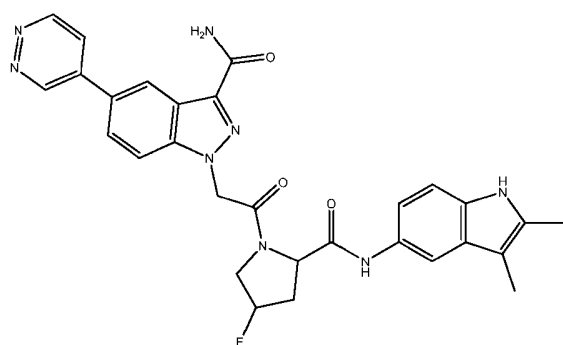
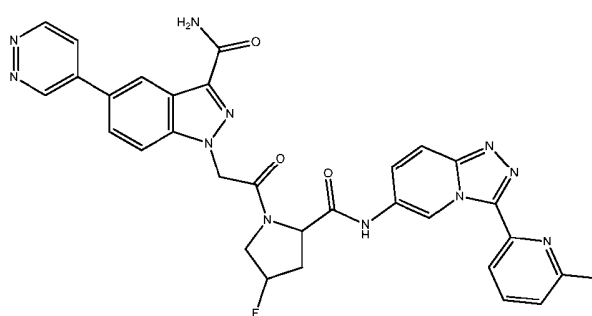
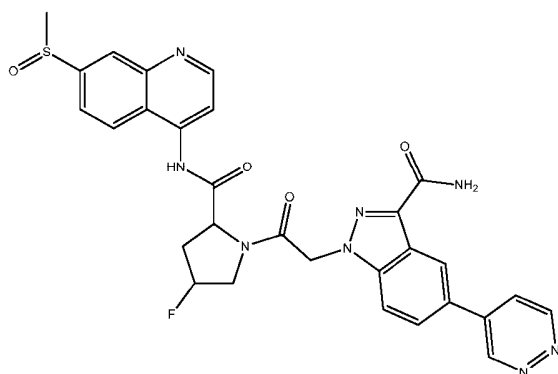
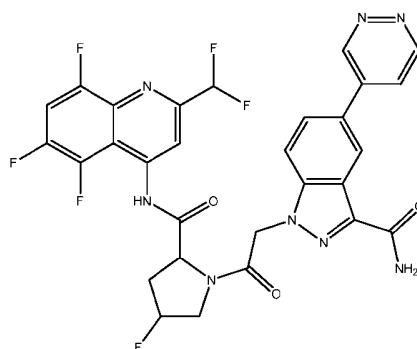
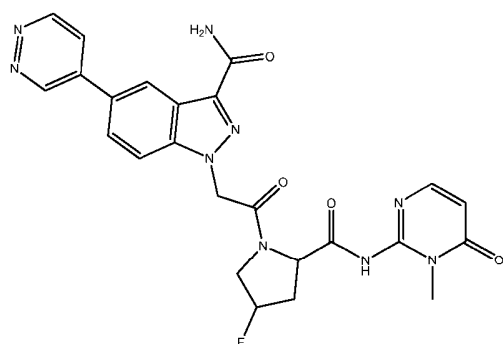


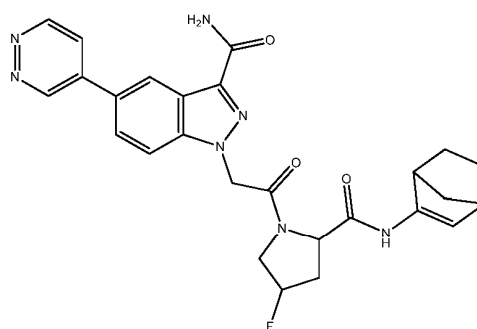
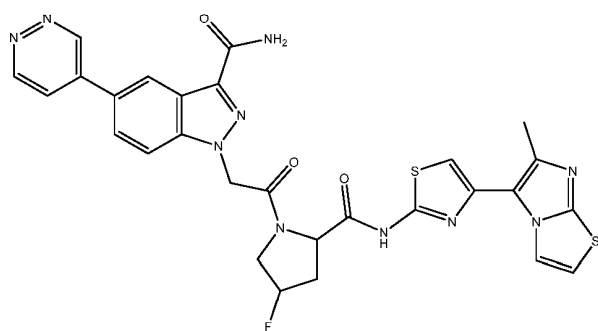
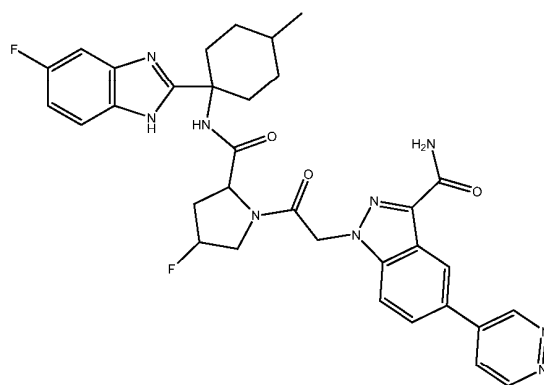
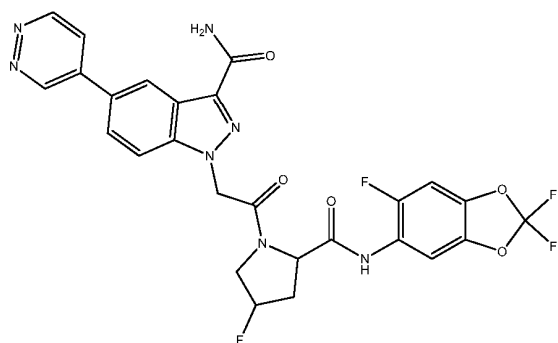
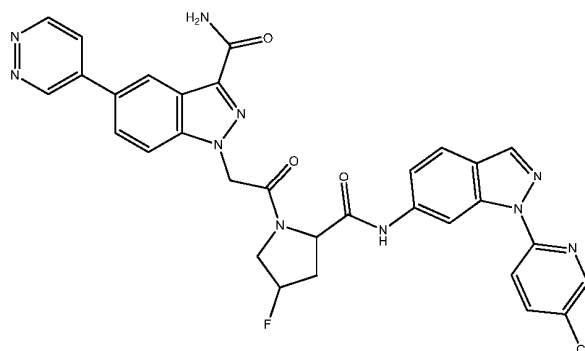
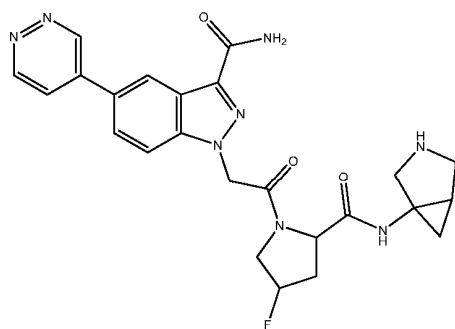
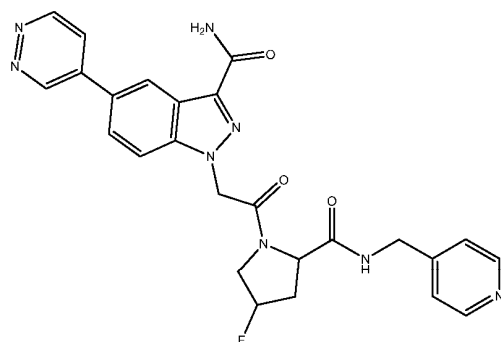
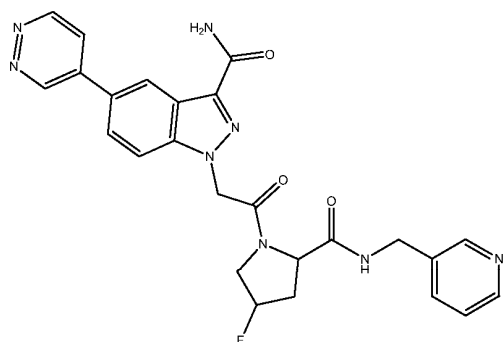


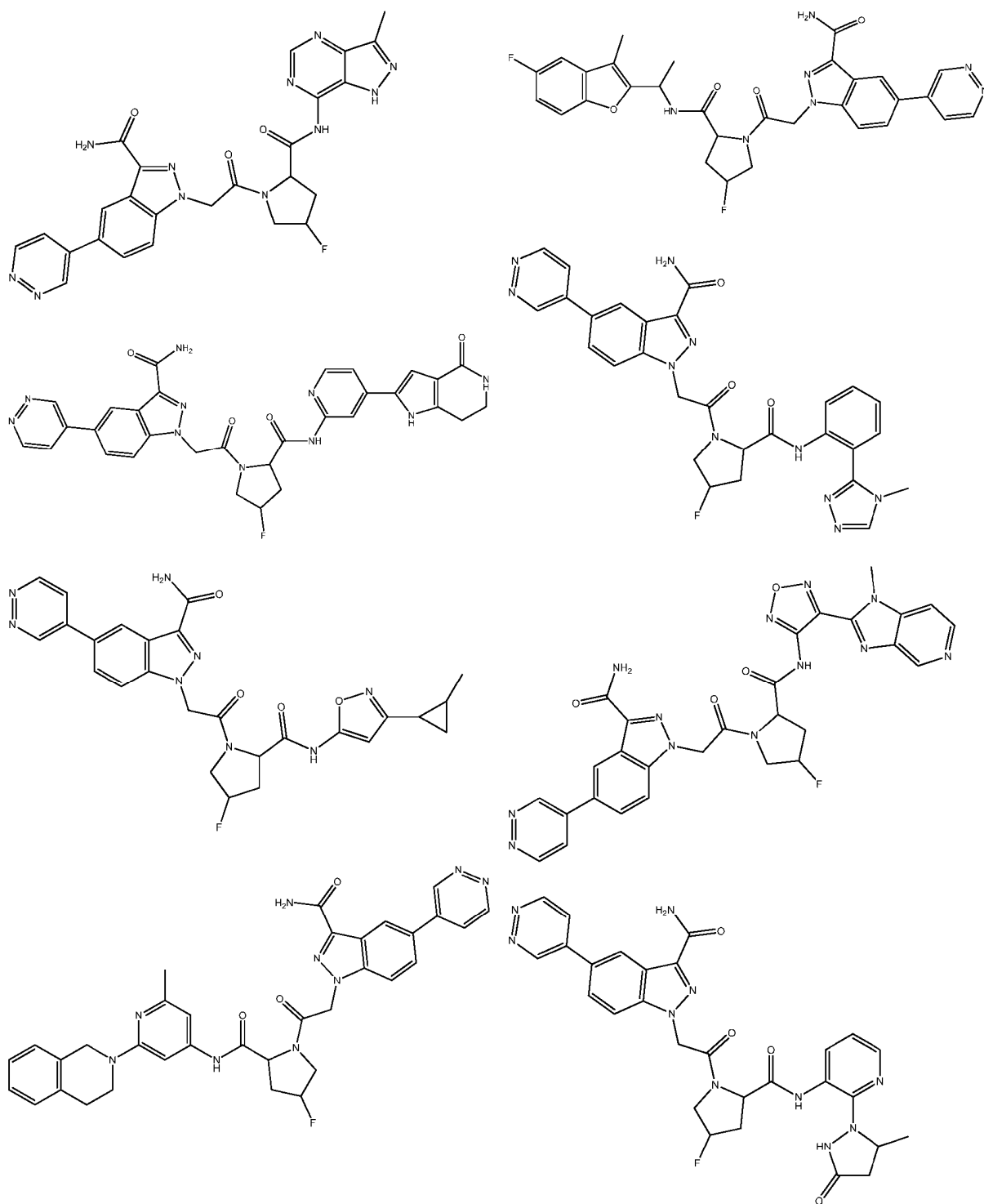


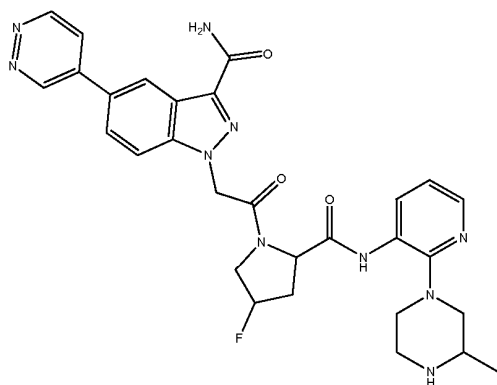
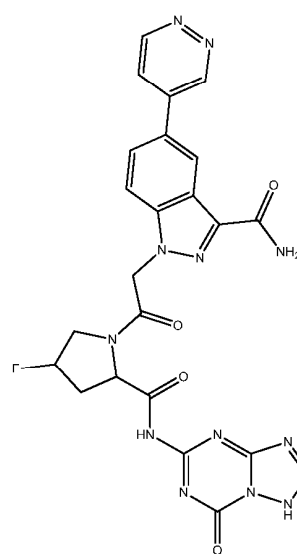
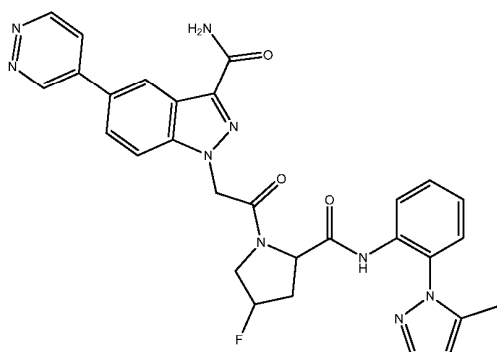
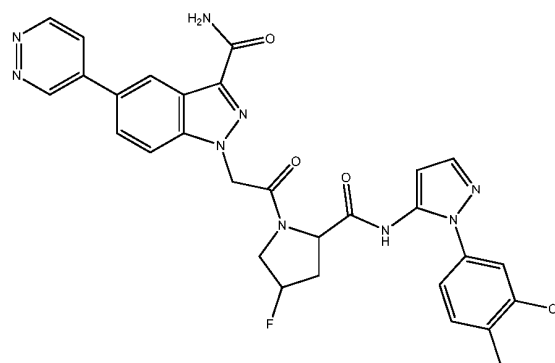
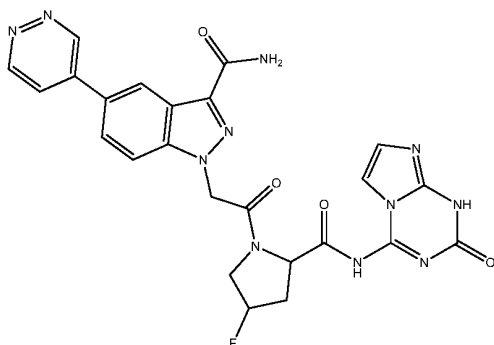
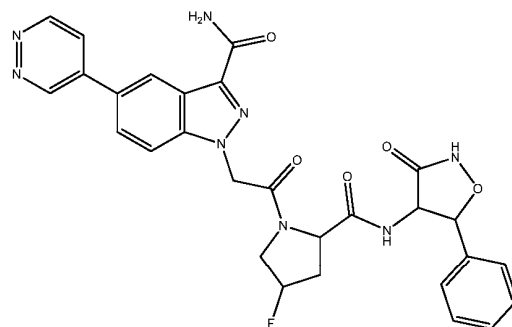
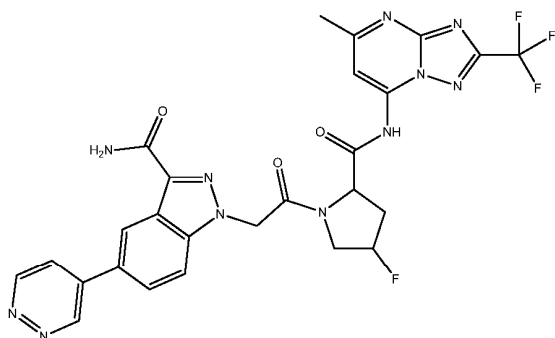


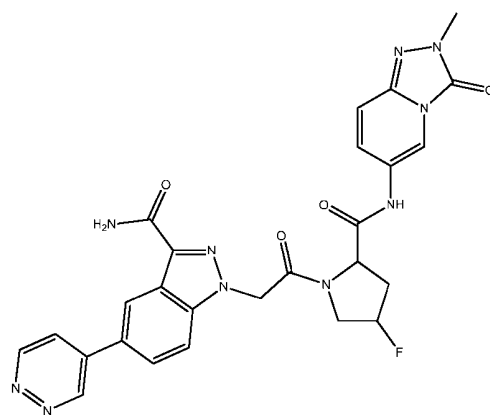
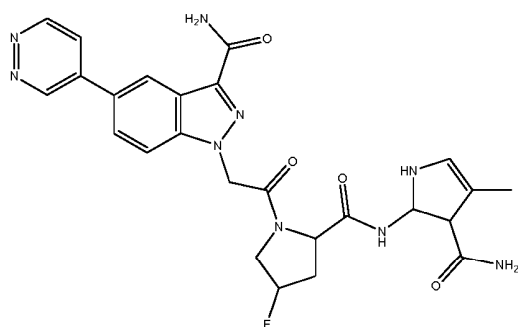
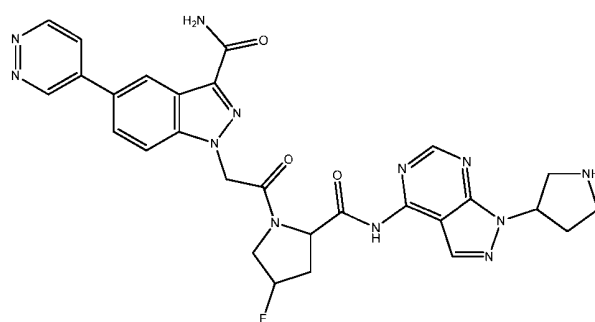
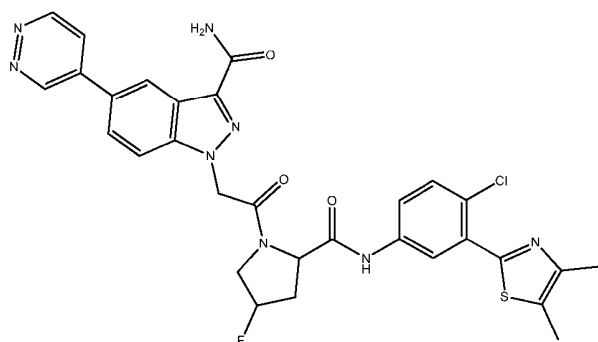
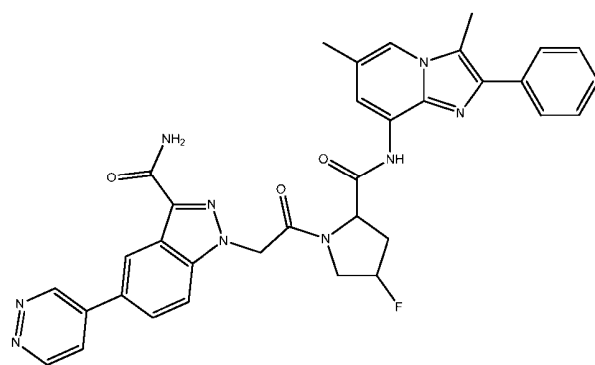
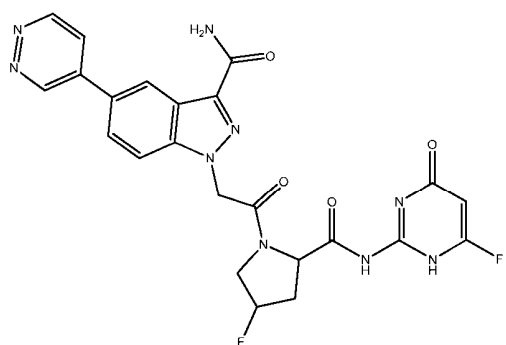
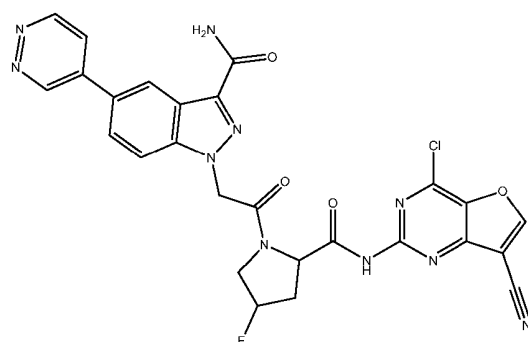
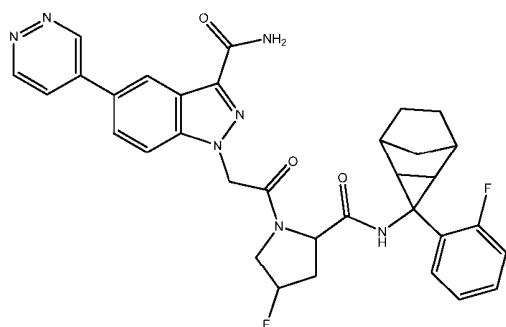


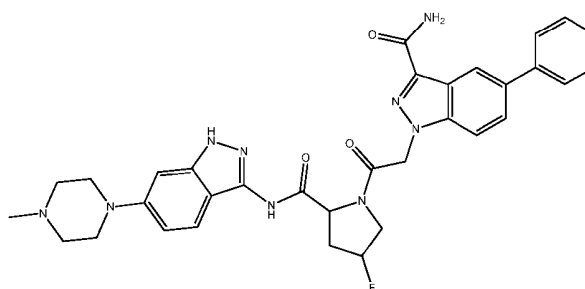
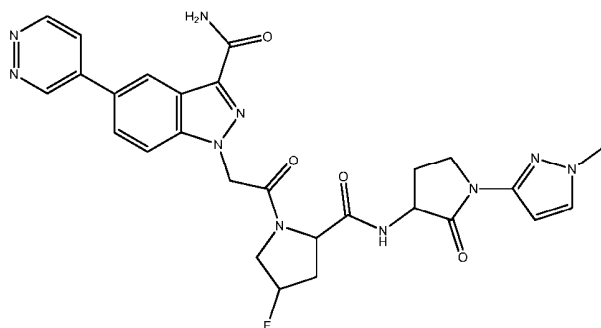
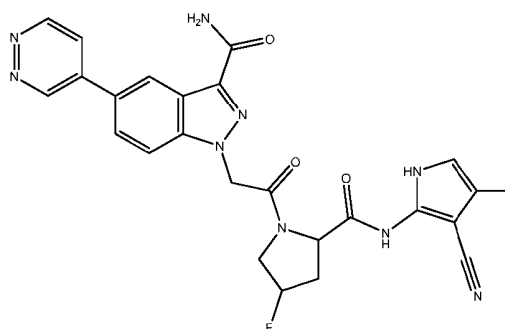
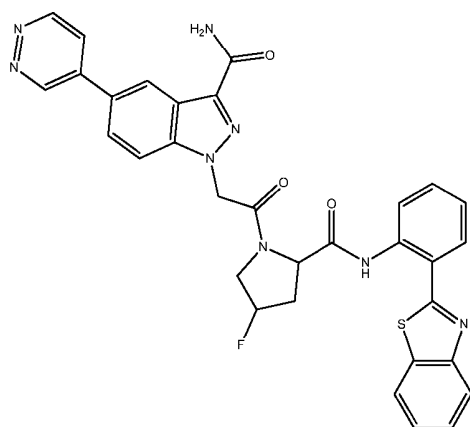
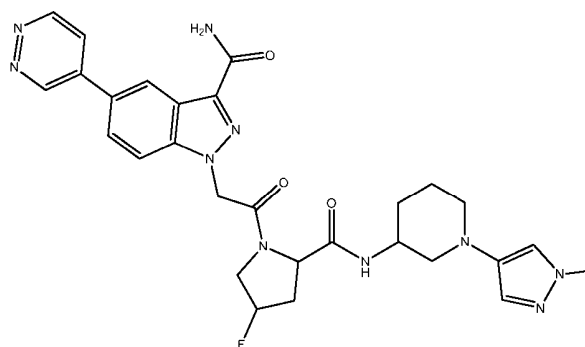
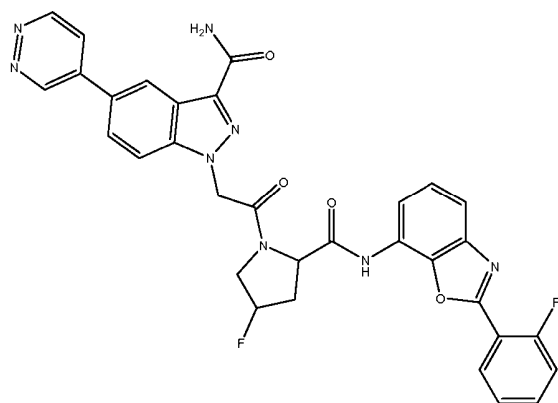
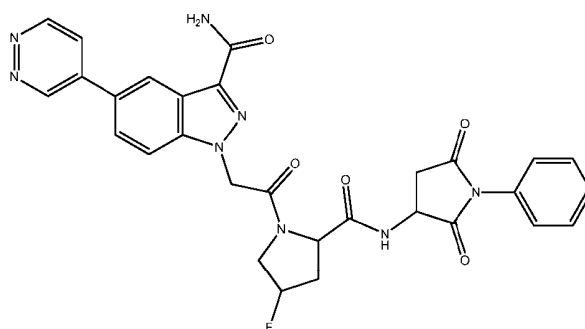
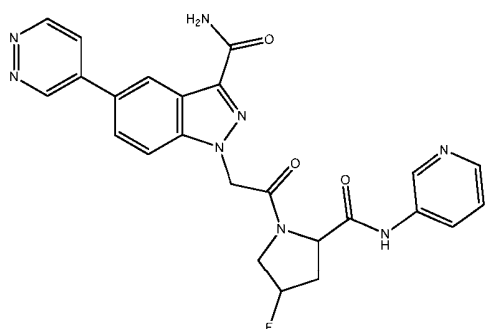


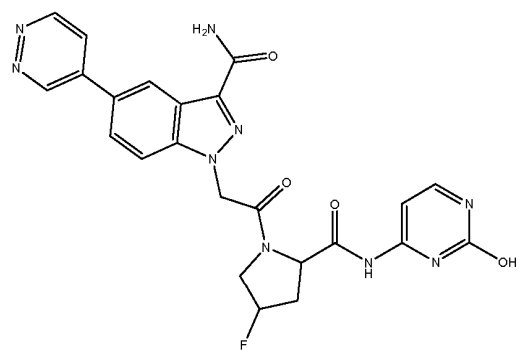
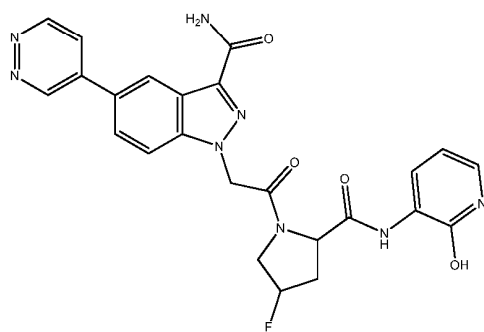
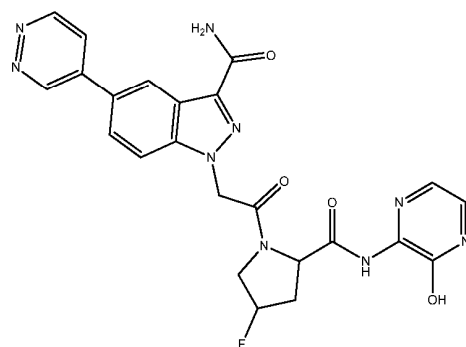
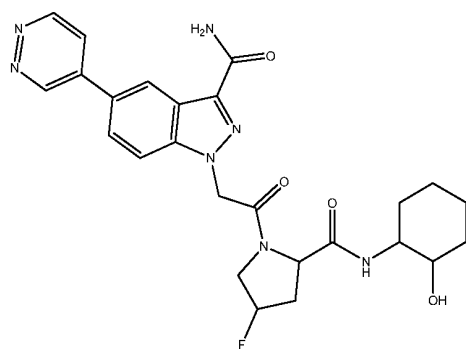
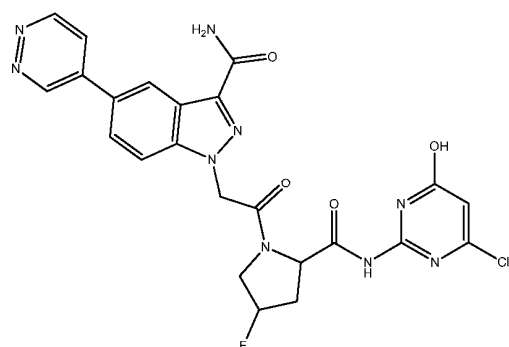
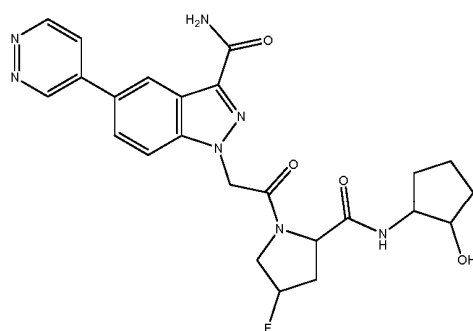
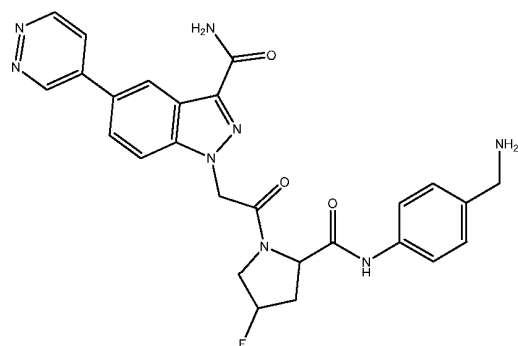
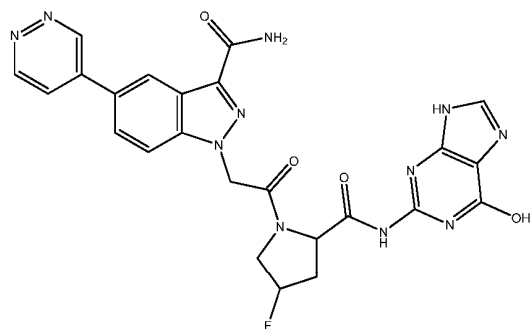


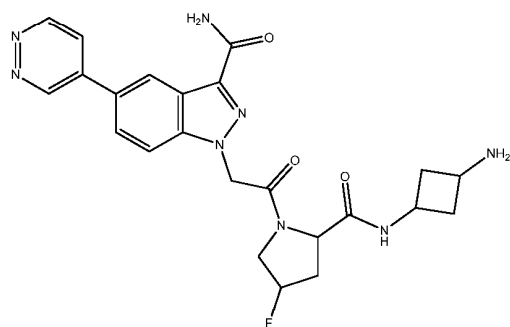
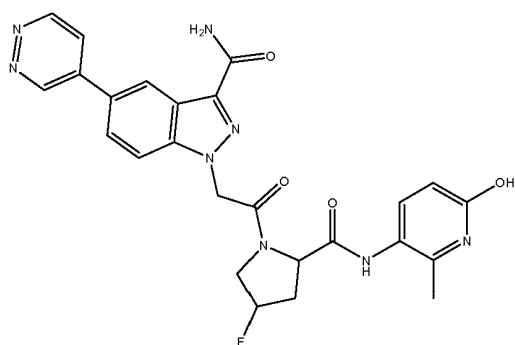
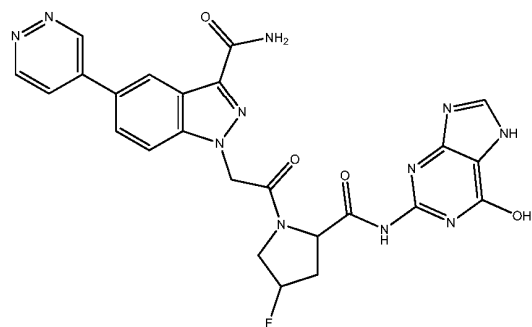
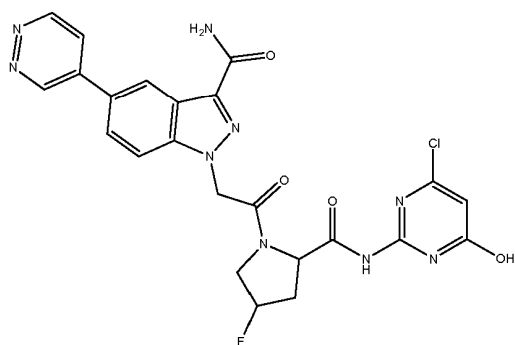
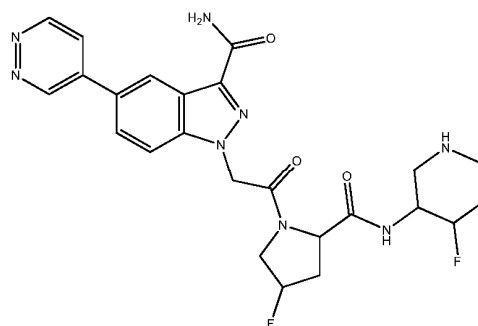
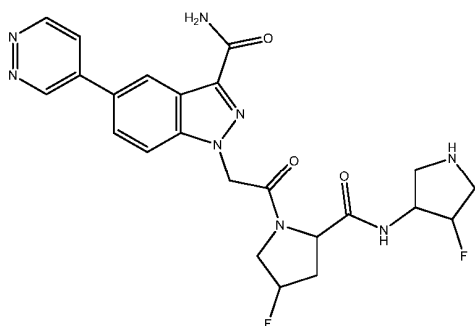
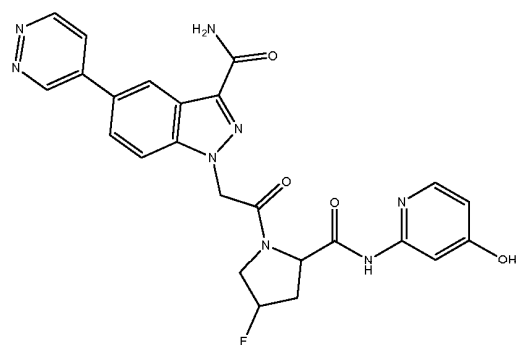
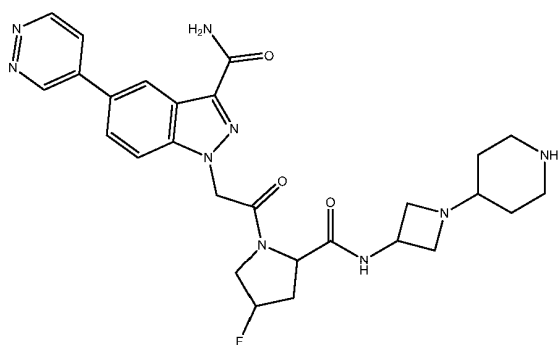


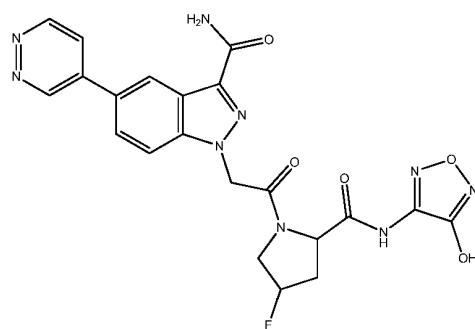
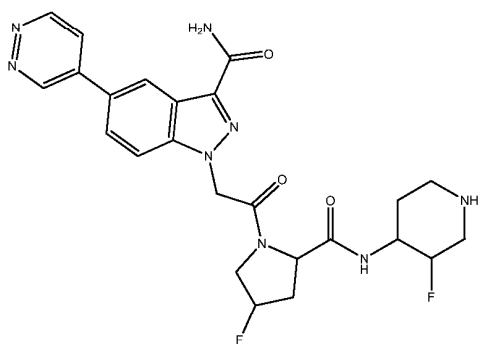
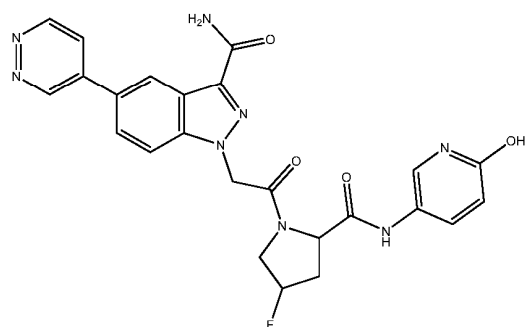
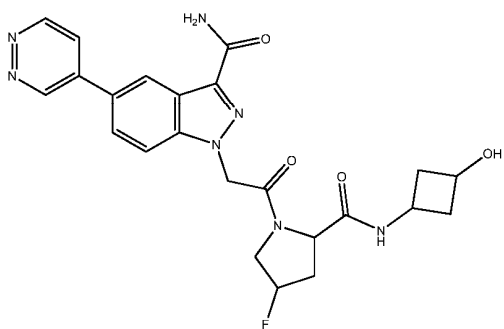
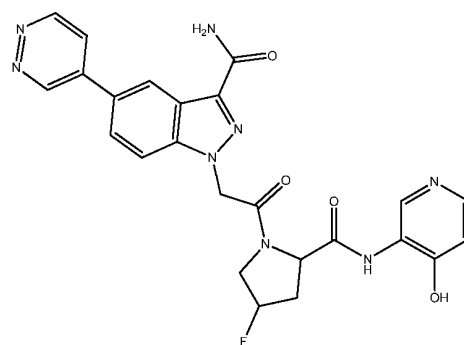
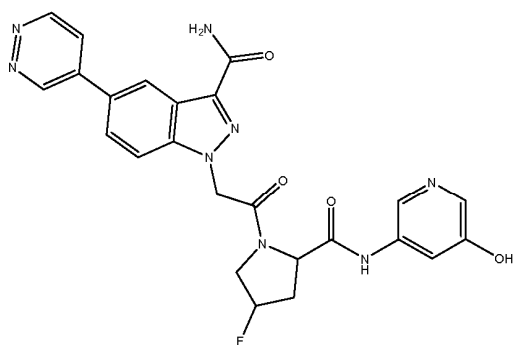
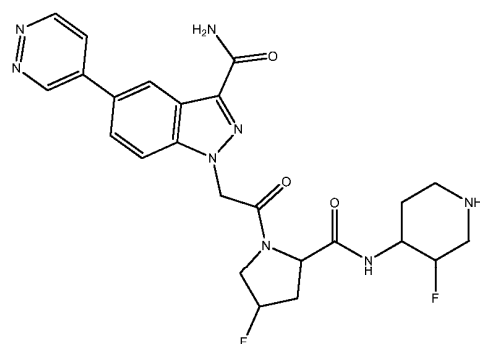
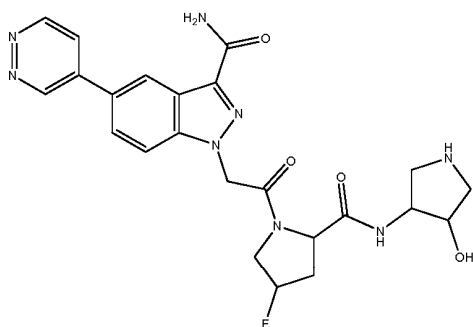


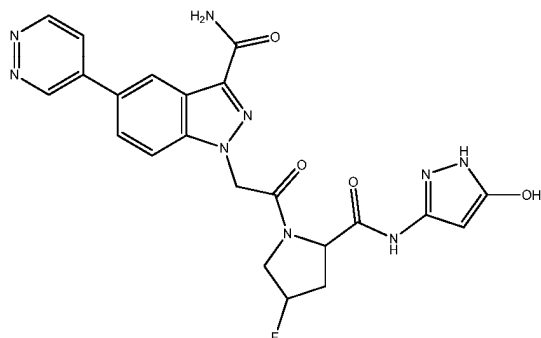
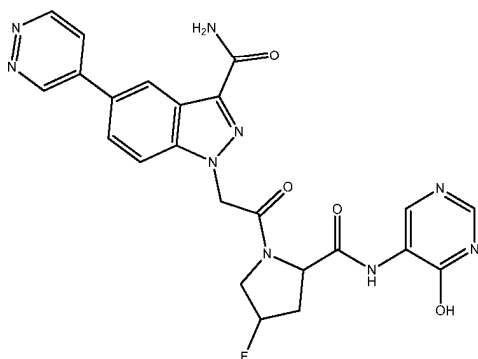
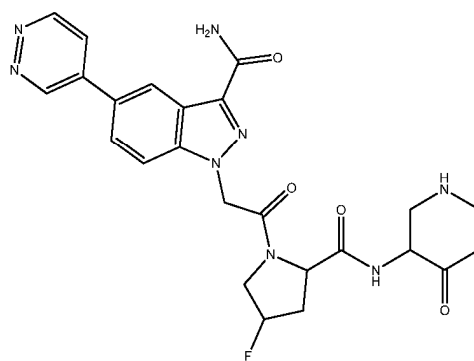
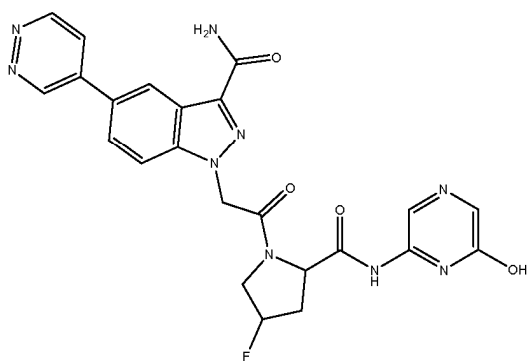
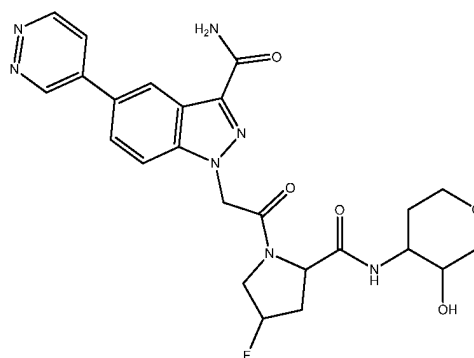
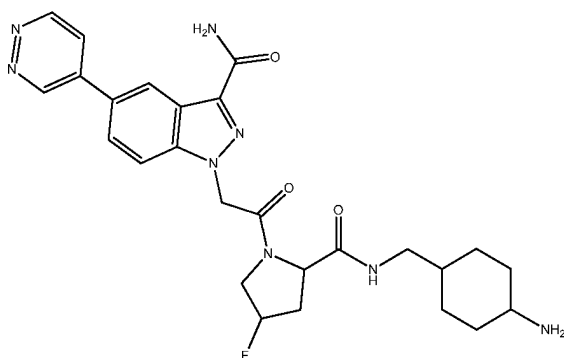
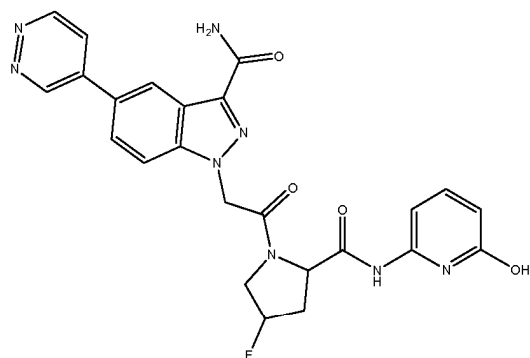
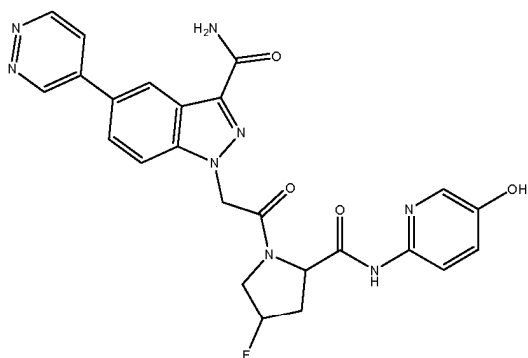












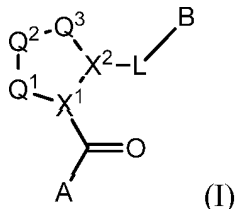
La presente memoria descriptiva se ha descrito con referencia a realizaciones de la invención. Sin embargo, un experto en la materia aprecia que pueden realizarse diversas modificaciones y cambios sin apartarse del alcance de la invención como se establece en las reivindicaciones a continuación. En consecuencia, la memoria descriptiva ha de considerarse en un sentido ilustrativo más que restrictivo y todas estas modificaciones tienen por objeto estar incluidas dentro del alcance de la invención.

Parte B. INCORPORACIÓN DE TEXTO DE DOCUMENTOS DE PRIORTY

Cuando los términos se superponen, se considera que el término utilizado en una reivindicación se refiere a los

términos proporcionados en la Parte A anterior, a menos que se indique lo contrario o quede claro en el texto de la reivindicación.

La divulgación proporciona compuestos de Fórmula I



y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Dentro de la Fórmula I, las variables, por ejemplo, A, B, L, X¹, X², Q¹, Q² y Q³ tienen los siguientes valores.

Q¹ es N(R¹) o C(R¹R^{1'}).

Q² es C(R²R^{2'}), C(R²R^{2'})-C(R²R^{2'}) o C(R²R^{2'})O.

Q³ es N(R³), S o C(R³R^{3'}).

(a) X¹ y X² son independientemente N o CH, o (b) X¹ y X² juntos son C=C.

R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³ y R^{3'} se eligen independientemente en cada aparición entre (c) y (d):

(c) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquino C₂-C₆, alcanoilo C₂-C₆, tioalquilo C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₁-C₆, amino-alquilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₄NR⁹R¹⁰, -C(O)OR⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)NR⁹R¹⁰, -OC(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)OR¹⁰, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂, donde R⁹ y R¹⁰ se eligen independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₄;

(d) -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇) y -O-alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇).

Adicionalmente puede estar presente uno cualquiera de los siguientes anillos (e), (f), (g), (h), (i) o (j):

(e) R¹ y R^{1'} o R³ y R^{3'} pueden tomarse juntos para formar un anillo espiro carbocíclico de 3 a 6 miembros o un anillo espiro heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O o S;

(f) R² y R^{2'} pueden tomarse juntos para formar un anillo espiro carbocíclico de 3 a 6 miembros,

(g) R² y R^{2'} pueden tomarse juntos para formar un anillo espiro heterocíclico de 3 a 6 miembros, de los que cada anillo espiro (e), (f) y (g) está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes halógeno o metilo;

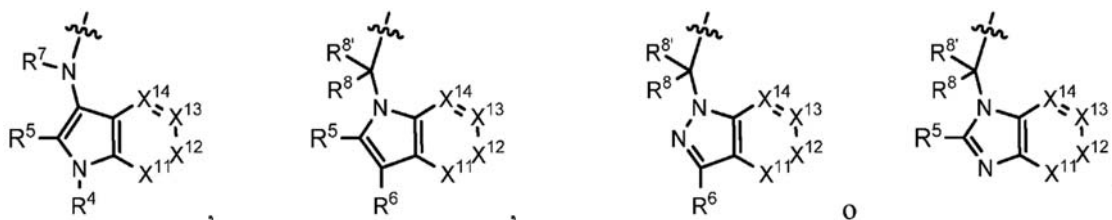
(h) R¹ y R² pueden tomarse juntos para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros;

(i) R¹ y R² pueden tomarse juntos para formar un anillo carbocíclico de 4 a 6 miembros o un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S.

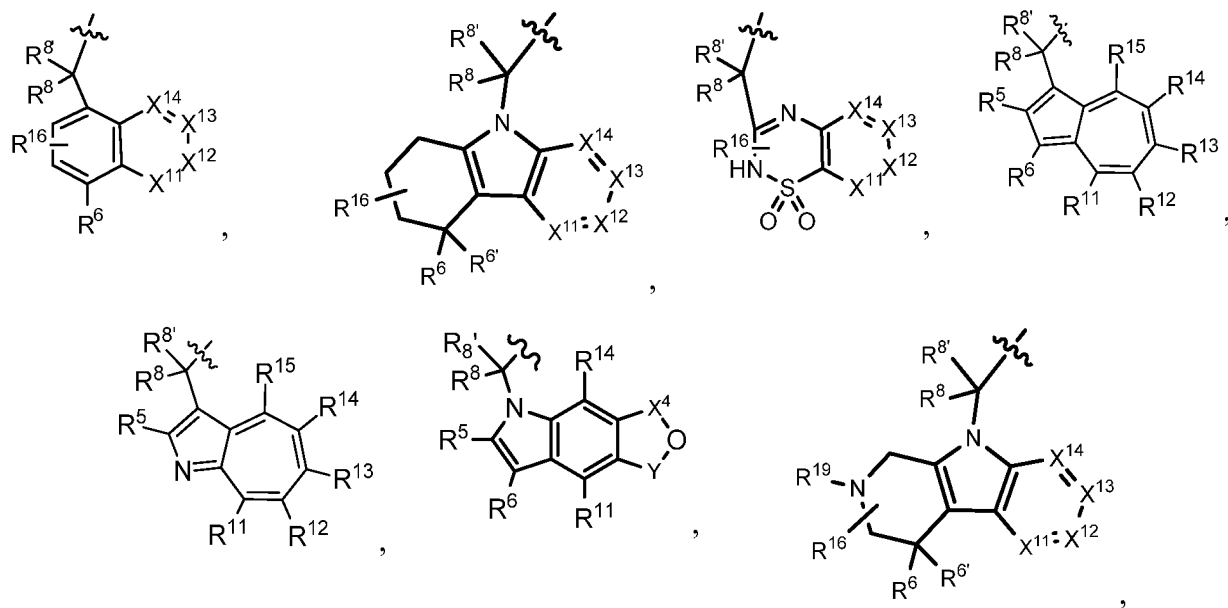
(j) R² y R³, si están unidos a átomos de carbono adyacentes, pueden tomarse juntos para formar un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros

o un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros; de los que cada anillo (g), (h) e (i) puede estar sin sustituir o sustituido con 1 o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, -COOH, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcanoilo C₂-C₄, hidroxi-alquilo C₁-C₄, (mono- y di-alquilamino C₁-C₄)alquilo C₀-C₄, alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -O-alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂;

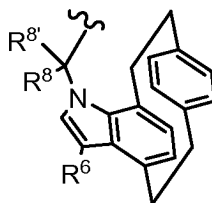
A es un grupo heterocíclico elegido entre (k) y (l) donde (k) es



y (l) es



5 o



X⁴ es B(OH) e Y es CHR⁹; o X⁴ es CHR⁹ e Y es B(OH).

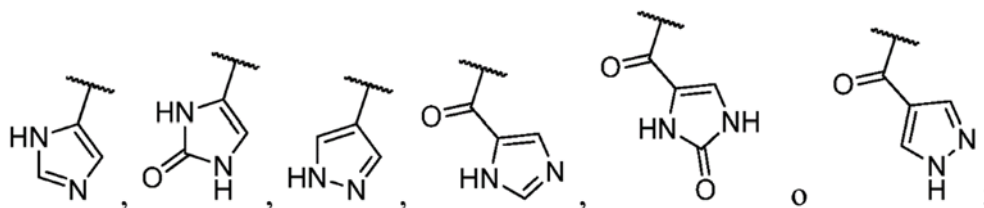
10

R⁴ es (m) o (n):

(m) -CHO, -CONH₂ o alcanoílo C₂-C₆;

(n) hidrógeno, -SO₂NH₂, -C(CH₂)F, -CH(CF₃)NH₂, alquilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -C(O)alquil C₀-C₂(cicloalquilo C₃-C₇),

15



de los que cada R⁴ distinto de hidrógeno, -CHO y -CONH₂, está sin sustituir o sustituido con uno o más de entre amino, imino, halógeno, hidroxilo, ciano, cianoimino, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, -alquil C₀-C₂(mono- y di-alquilamino C₁-C₄), haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

20

R⁵ y R⁶ se eligen independientemente entre (o) y (p):

25

(o) -CHO, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃) o alcanoílo C₂-C₆;

(p) hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, -COOH, -SO₂NH₂, vinilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -C(O)alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -P(O)(OR⁹)₂, -OC(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)N(CH₂CH₂R⁹)(R¹⁰), -NR⁹C(O)R¹⁰, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros.

30

Cada R⁵ y R⁶ distinto de hidrógeno, hidroxilo, ciano y -COOH está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, imino, ciano, cianoimino, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₄, -alquil C₀-C₂(mono- y di-alquilamino C₁-C₄), haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

R^{6'} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄; o R⁶ y R^{6'} pueden tomarse juntos para formar un grupo oxo, vinilo o imino.

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇).

R⁸ y R^{8'} se eligen independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y (alquilamino C₁-C₄)alquilo C₀-C₂ o R⁸ y R^{8'} se toman juntos para formar un grupo oxo.

R¹⁶ es 0 o 1 o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcanoilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(mono- y di-alquilamino C₁-C₆), -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

R¹⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcanoilo C₂-C₆, -SO₂-alquilo C₁-C₆, (mono- y di-alquilamino C₁-C₆)alquilo C₁-C₄, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), de los que cada R¹⁹ distinto de hidrógeno está sustituido con 0 o 1 o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, -COOH y -C(O)O-alquilo C₁-C₄.

X¹¹ es N o CR¹¹.

X¹² es N o CR¹².

X¹³ es N o CR¹³.

X¹⁴ es N o CR¹⁴.

X¹⁵ es N o CR¹⁵.

No más de 2 de X¹¹, X¹², X¹³, X¹⁴ y X¹⁵ son N.

R¹¹, R¹⁴, y R¹⁵ se eligen independientemente en cada aparición entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, -O(PO)(OR⁹)₂, -(PO)(OR⁹)₂, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcanoilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(mono- y di-alquilamino C₁-C₆), -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -alcoxi C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

R¹² y R¹³ se eligen independientemente entre (q), (r) y (s):

(q) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, -COOH, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂,
 (r) alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcanoilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, -C(O)OR⁹, tioalquilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₄NR⁹R¹⁰, -C(O)NR⁹R¹⁰, -SO₂R⁹R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰, -OC(O)R⁹ y -C(NR⁹)NR⁹R¹⁰, de los que cada (r) está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, -COOH, -CONH₂ haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂, y de los que cada (r) también está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido entre fenilo y un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S; fenilo o heterociclo de 4 a 7 miembros sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcanoilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, (mono- y di-alquilamino C₁-C₆)alquilo C₀-C₄, alquiléster C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂;
 (s) -alquilo C₂-C₆, -alquil C₂-C₆R²³, alcanoilo C₂-C₆, -J-cicloalquilo C₃-C₇, -B(OH)₂, -JC(O)NR⁹R²³, -JOSO₂R²¹, -C(O)(CH₂)₁₋₄S(O)R²¹, -O(CH₂)₁₋₄S(O)NR²¹R²², -JOP(O)(OR²¹)(OR²²), -JP(O)(OR²¹)(OR²²), -JOP(O)(OR²¹)R²², -JP(O)(OR²¹)R²², -JOP(O)R²¹R²², -JP(O)R²¹R²², -JSP(O)(OR²¹)(OR²²), -JSP(O)(OR²¹)R²², -JSP(O)(R²¹)(R²²), -JNR⁹P(O)(NHR²¹)(NHR²²), -JNR⁹P(O)(OR²¹)(NHR²²), -JNR⁹P(O)(OR²¹)(OR²²), -JC(S)R²¹, -JNR²¹SO₂R²², -JNR⁹S(O)NR¹⁰R²², -JNR⁹SO₂NR¹⁰R²², -JSO₂NR⁹COR²², -O(CH₂)₁₋₄SO₂NR²¹R²², -JSO₂NR⁹CONR²¹R²², -JNR²¹SO₂R²², -JC(O)NR²¹SO₂R²², -JC(NH₂)NR²², -JC(NH₂)NS(O)₂R²², -JOC(O)NR²¹R²², -JOC(O)NR²⁴R²⁵, -JNR⁹C(O)OR¹⁰, -JNR⁹C(O)OR²³, -JNR²¹OC(O)R²², -(CH₂)₁₋₄C(O)NR²¹R²², -JC(O)R²⁴R²⁵, -JNR⁹C(O)R²¹, -JC(O)R²¹, -JNR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -JNR⁹C(O)NR¹⁰R²³, -JNR⁹C(O)NR²⁴R²⁵, -CCR²¹, -(CH₂)₁₋₄OC(O)R²¹, -JC(O)OR²³, -alquil C₂-C₄R²³, -alqueno C₂-C₄R²³, -alquil C₂-C₄R²³ y -Jparaciclofano.

J se elige independientemente en cada aparición entre un enlace covalente, alquilen C₁-C₄, -O-alquilen C₁-C₄, alquilen C₂-C₄ y alquilen C₂-C₄.

R²¹ y R²² se eligen independientemente en cada aparición entre hidrógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₄, (fenil)alquilo C₀-C₄, -alquil C₁-C₄OC(O)O-alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₄OC(O)alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₄C(O)O-alquilo C₁-C₆, (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros)alquilo C₀-C₄ que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, y (heterociclo insaturado o aromático de 5 o 6 miembros)alquilo C₀-C₄ que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S.

R²³ se elige independientemente en cada aparición entre (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₄, (fenil)alquilo C₀-C₄, (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros)alquilo C₀-C₄ que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente

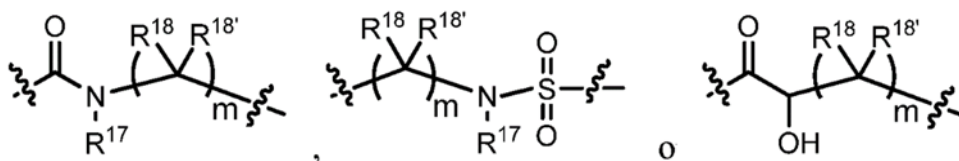
entre N, O y S, y (heterociclo insaturado o aromático de 5 o 6 miembros)alquilo C₀-C₄ que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S.

R²⁴ y R²⁵ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros o un grupo heterocíclico bicíclico de 6 a 10 miembros que tiene anillos condensados, espiro o unidos.

Cada (s) puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, oxo, -B(OH)₂, -Si(CH₃)₃, -COOH, -CONH₂, -P(O)(OH)₂, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -alquil C₀-C₂(mono- y di-alquilamino C₁-C₄), alquiléster C₁-C₆, alquilamino C₁-C₄, hidroxilalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

L es ya sea (t), (u) o (v):

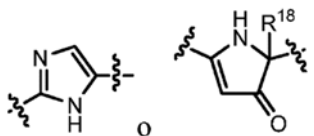
(t) es un grupo de fórmula



donde R¹⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ y R¹⁸ y R^{18'} se eligen independientemente entre hidrógeno, halógeno y metilo; y m es 0, 1, 2 o 3; y

(u) es un enlace,

(v) o un grupo de fórmula



B es un grupo carbocíclico o carbocíclico-oxi monocíclico o bicíclico o un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S y de 4 a 7 átomos en el anillo por anillo, o B es un grupo alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆.

Cada B está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre (w) y (x) y 0 o 1 sustituyentes elegidos entre (y) y (z):

(w) halógeno, hidroxilo, -COOH, ciano, alquilo C₁-C₆, alcanoílo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, -alquil C₀-C₄NR⁹R¹⁰, -SO₂R⁹, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂;

(x) nitro, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, tioalquilo C₁-C₆, -J-cicloalquilo C₃-C₇, -B(OH)₂, -JC(O)NR⁹R²³, -JOSO₂OR²¹, -C(O)(CH₂)₁₋₄S(O)R²¹, -O(CH₂)₁₋₄S(O)NR²¹R²², -JOP(O)(OR²¹)(OR²²), -JP(O)(OR²¹)(OR²²), -JOP(O)(OR²¹)R²², -JP(O)(OR²¹)R²², -JOP(O)R²¹R²², -JP(O)R²¹R²², -JSP(O)(OR²¹)(OR²²), -JSP(O)(OR²¹)R²², -JSP(O)(R²¹)(R²²), -JNR⁹P(O)(NHR²¹)(NHR²²), -JNR⁹P(O)(OR²¹)(NHR²²), -JNR⁹P(O)(OR²¹)(OR²²), -JC(S)R²¹, -JNR²¹SO₂R²², -JNR⁹S(O)NR¹⁰R²², -JNR⁹SO₂NR¹⁰R²², -JSO₂NR⁹COR²², -JSO₂NR⁹CONR²¹R²², -JNR²¹SO₂R²², -JC(O)NR²¹SO₂R²², -JC(NH₂)NR²², -JC(NH₂)NS(O)₂R²², -JOC(O)NR²¹R²², -JNR²¹C(O)OR²², -JNR²¹OC(O)R²², -(CH₂)₁₋₄C(O)NR²¹R²², -JC(O)R²⁴R²⁵, -JNR⁹C(O)R²¹, -JC(O)R²¹, -JNR⁹C(O)NR¹⁰R²², -CCR²¹, -(CH₂)₁₋₄OC(O)R²¹ y -JC(O)OR²³; de los que cada (x) puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, oxo, -B(OH)₂, -Si(CH₃)₃, -COOH, -CONH₂, -P(O)(OH)₂, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -alquil C₀-C₂(mono- y di-alquilamino C₁-C₄), alquiléster C₁-C₆, alquilamino C₁-C₄, hidroxilalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂;

(y) naftilo, naftiloxi, indanilo, (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros)alquilo C₀-C₄ que contiene 1 o 2 heteroátomos elegidos entre N, O y S, y heterociclo bicíclico que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, y que contiene átomos de 4 a 7 anillos en cada anillo; de los que cada (y) está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcanoílo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, (mono- y di-alquilamino C₁-C₆)alquilo C₀-C₄, alquiléster C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -SO₂R⁹, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂; y

(z) tetrazolilo, (fenil)alquilo C₀-C₂, (fenil)alcoxi C₁-C₂, fenoxi y heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O, B y S, de los que cada (z) está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcanoílo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, (mono- y di-alquilamino C₁-C₆)alquilo C₀-C₄, alquiléster C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -SO₂R⁹, -OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃, -Si(CH₃)₂C(CH₃)₃, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

Cualquiera de los dos X^2 es nitrógeno o al menos uno de entre (d), (e), (g), (i), (l), (n), (p), (s), (v), (x) y (y) está presente. También se desvela una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de Fórmula I junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 También se desvelan métodos de tratamiento o prevención de trastornos mediados por el factor D de la cascada del complemento, tales como la degeneración macular relacionada con la edad y la degeneración retiniana, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula I a un paciente que necesite dicho tratamiento.

10 TERMINOLOGÍA DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

Los compuestos se describen usando la nomenclatura convencional. A menos que se defina otra cosa, todos los términos científicos y técnicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entendería comúnmente el experto en la materia a la que pertenece la presente invención. A menos que quede claramente
15 contraindicado por el contexto, cada nombre de compuesto incluye la forma de ácido libre o de base libre del compuesto, así como todas las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto.

La expresión "Fórmula I" abarca todos los compuestos que satisfacen la Fórmula I, incluyendo cualesquier enantiómeros, racematos y estereoisómeros, así como todas las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos. La "Fórmula I" incluye todos los grupos subgenéricos de la Fórmula I, tales como la Fórmula IA y la Fórmula IB y también incluye sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de Fórmula I, a menos que esté
20 claramente contraindicado por el contexto en el que se usa esta frase.

Los términos "un" y "una" no denotan una limitación de cantidad, sino que denotan la presencia de al menos uno de los elementos referenciados. El término "o" significa "y/o". La frase de transición abierta "que comprende" abarca la frase de transición intermedia "que consiste esencialmente en" y la frase cerrada "que consiste en". Las reivindicaciones que citan una de estas tres frases de transición, o con una frase de transición alternativa tal como "que contiene" o "que incluye" puede escribirse con cualquier otra frase de transición, a menos que el contexto o la técnica lo impidan claramente. La enumeración de intervalos de valores tiene por objeto simplemente servir como
30 método abreviado de hacer referencia de manera individual a cada valor separado que se encuentre dentro del intervalo, a menos que se indique otra cosa en el presente documento, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se enumerara de manera individual en el presente documento. Los valores extremos de todos los intervalos se incluyen dentro del intervalo y pueden combinarse de manera independiente. Todos los métodos que se describen en el presente documento pueden realizarse en un orden adecuado, a menos que se indique otra cosa en el presente documento o se contradiga claramente de otro modo en el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos o lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como"), tiene por objeto simplemente ilustrar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención, a menos que se reivindique otra cosa. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva ha de interpretarse como una indicación de que cualquier elemento no reivindicado sea esencial para la puesta en práctica de la invención, como se usa en el presente documento. A menos que se defina otra cosa,
40 los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece la presente invención.

Los compuestos de Fórmula I incluyen todos los compuestos de Fórmula I que tienen sustituciones isotópicas en cualquier posición. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio y los isótopos de carbono incluyen ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C . Aunque los compuestos de Fórmula I requieren un nivel moderado o alto de deuteración (sustitución de un hidrógeno con deuterio) en las posiciones identificadas, la Fórmula I incluye realizaciones en las que otras posiciones están enriquecidas isotópicamente.

Un "agente activo" significa un compuesto (incluyendo un compuesto que se desvela en el presente documento), elemento o mezcla que, cuando se administra a un paciente, solo o en combinación con otro compuesto, elemento o mezcla, confiere, directa o indirectamente, un efecto fisiológico al paciente. El efecto fisiológico indirecto puede producirse a través de un metabolito u otro mecanismo indirecto.

Se usa un guion ("-") que no está entre dos letras o símbolos para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ está unido a través del carbono del grupo ceto ($\text{C}=\text{O}$).

"Alquilo" es un grupo hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o ramificada, que tiene el número especificado de átomos de carbono, en general de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. El término alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ como se usa en el presente documento indica un grupo alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Otras realizaciones incluyen grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 o 2 átomos de carbono, por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$. Cuando se usa alquilo $\text{C}_0\text{-C}_n$ en el presente documento junto con otro grupo, por ejemplo, (cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_7$)alquilo $\text{C}_0\text{-C}_4$ o -alquil $\text{C}_0\text{-C}_4$ (cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$), el grupo indicado, en este caso cicloalquilo, está unido directamente por un enlace covalente sencillo (alquilo C_0) o está unido por una cadena de alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono, en este caso 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Los alquilos también pueden unirse a través de otros grupos tales como heteroátomos como en -
60

O-alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇). Los ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 3-metilbutilo, t-butilo, n-pentilo y sec-pentilo.

"Alquenilo" es un grupo hidrocarbonado alifático de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, que tiene el número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo y propenilo.

"Alquinilo" es un grupo hidrocarbonado alifático de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono dobles que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, que tiene el número especificado de átomos de carbono.

"Alquileno" es un hidrocarburo saturado bivalente. Los alquilenos incluyen grupos que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono o el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, alquileno C₁-C₄.

"Alquenileno" es un hidrocarburo bivalente que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los alquenilenos incluyen grupos que tienen de 2 a 8 átomos de carbono, de 2 a 6 átomos de carbono o el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, alquenileno C₂-C₄.

"Alquinileno" es un hidrocarburo bivalente que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los alquinilenos incluyen grupos que tienen de 2 a 8 átomos de carbono, de 2 a 6 átomos de carbono o el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, alquenileno C₂-C₄.

"Alcoxi" es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido covalentemente al grupo que sustituye por un puente de oxígeno (-O-). Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, 2-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi, 2-pentoxi, 3-pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, n-hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi y 3-metilpentoxi. De forma similar, un grupo "Alquiltio" o un "tioalquilo" es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido covalentemente al grupo que sustituye por un puente de azufre (-S-).

"Alqueniloxi" es un grupo alquenilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido covalentemente al grupo que sustituye por un puente de oxígeno (-O-).

"Alcanoílo" es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido covalentemente al grupo que se sustituye a través de un puente de carbonilo (C=O). El carbono carbonílico está incluido en el número de carbonos, es decir, el alcanoílo C₂ es un grupo CH₃(C=O)-.

"Alquiléster" es un grupo alquilo como se define en el presente documento unido covalentemente al grupo al que sustituye por un enlace éster. El enlace éster puede estar en cualquier orientación, por ejemplo, un grupo de fórmula -O(C=O)alquilo o un grupo de fórmula -(C=O)Oalquilo.

El "grupo carbocíclico" es un grupo saturado, insaturado o parcialmente insaturado (por ejemplo, aromático) cuyos átomos en el anillo son todos carbonos. Un grupo carbocíclico normalmente contiene 1 anillo de 3 a 7 átomos de carbono o 2 anillos condensados que contienen cada uno de 3 a 7 átomos de carbono. El "anillo carbocíclico" es un anillo saturado, insaturado o parcialmente insaturado (por ejemplo, aromático) cuyos átomos en el anillo son todos carbonos. Un anillo carbocíclico normalmente contiene 1 anillo de 3 a 7 átomos de carbono o un "grupo carbocíclico" puede contener 1 anillo carbocíclico o 2 anillos carbocíclicos condensados que contienen cada uno de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de anillos carbocíclicos incluyen anillos de fenilo, ciclohexenilo, ciclohexilo y ciclopropilo.

El "grupo carbocíclico-oxi" es un anillo carbocíclico monocíclico o un grupo carbocíclico mono o bicíclico como se ha definido anteriormente unido al grupo al que sustituye a través de un enlazador de oxígeno, -O-.

"Cicloalquilo" es un grupo de anillo hidrocarbonado saturado, que tiene el número especificado de átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo monocíclicos tienen normalmente de 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono en el anillo o de 3 a 7 (3, 4, 5, 6 o 7) átomos de carbono en el anillo. Los sustituyentes cicloalquilo pueden estar colgando de un átomo de nitrógeno o carbono sustituido, o un átomo de carbono sustituido que puede tener dos sustituyentes puede tener un grupo cicloalquilo, que está unido como un grupo espiro. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

"Haloalquilo" indica grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más átomos de halógeno, hasta el número máximo permitido de átomos de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, difluorometilo, 2-fluoroetilo y pentafluoroetilo.

"Haloalcoxi" indica un grupo haloalquilo como se define en el presente documento unido a través de un puente de oxígeno (oxígeno de un radical alcohol).

"Hidroalquilo" es un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente, sustituido con al menos un sustituyente hidroxilo.

"Aminoalquilo" es un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente, sustituido con al menos un sustituyente amino.

5 "Halo" o "halógeno" indica cualquiera de fluoro, cloro, bromo y yodo.

"Ariilo" indica grupos aromáticos que contienen solo carbono en el anillo o anillos aromáticos. Los grupos ariilo típicos contienen de 1 a 3 anillos separados, condensados o colgantes y de 6 a aproximadamente 18 átomos en el anillo, sin heteroátomos como miembros del anillo. Cuando se indica, dichos grupos ariilo pueden estar sustituidos
10 adicionalmente con átomos o grupos de carbono o no de carbono. Dicha sustitución puede incluir la condensación con un grupo cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contenga 1 o 2 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, para formar, por ejemplo, un grupo 3,4-metilenodioxifenilo. Los grupos ariilo incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo y bi-fenilo.

15 Un "anillo heterocíclico" es un anillo saturado, insaturado o parcialmente insaturado (por ejemplo, aromático) que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo elegidos independientemente entre N, O y S, o si se indica, N, O, S y B, siendo el resto de los átomos en el anillo, carbonos. Un "grupo heterocíclico" puede contener 1 anillo heterocíclico, 1 anillo de 3 a 7 átomos en el anillo o 2 anillos condensados que contienen cada uno de 3 a 7 átomos en el anillo, siendo al menos un anillo, un anillo heterocíclico.

20 El "grupo heterocíclico" es un anillo heterocíclico monocíclico o un grupo heterocíclico bicíclico como se ha descrito anteriormente unido al grupo que sustituye a través de un enlazador de oxígeno, -O-.

25 "Heteroarilo" indica un anillo aromático monocíclico estable que tiene el número indicado de átomos en el anillo que contiene de 1 a 3 o en algunas realizaciones de 1 a 2, heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo los átomos en el anillo restantes carbono, o un sistema bicíclico o tricíclico estable que contiene al menos un anillo aromático de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 o en algunas realizaciones de 1 a 2, heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo el resto de los átomos en el anillo, carbonos. Los grupos heteroarilo monocíclicos tienen normalmente de 5 a 7 átomos en el anillo. En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo bicíclicos son grupos heteroarilo de 9 a 10
30 miembros, es decir, grupos que contienen 9 o 10 átomos en el anillo en los que un anillo aromático de 5 a 7 miembros se condensa con un segundo anillo aromático o no aromático. Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo es superior a 1, estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no sea superior a 2. Se prefiere en particular que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no sea superior a 1. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, oxazolilo, piranilo, pirazinilo, pirazolopirimidinilo, pirazolilo, piridizínilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilpirazolilo, tiofenilo, triazolilo, benzo[d]oxazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzoxadiazolilo, dihidrobenzodioxinilo, furanilo, imidazolilo, indolilo e isoxazolilo. "Heteroariloxi" es un grupo heteroarilo como se describe unido al grupo que sustituye a través de un puente de oxígeno.

40 "Heterocicloalquilo" es un grupo de anillo saturado, que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos elegidos independientemente entre N, S y O, siendo el resto de los átomos en el anillo, carbonos. Los grupos heterocicloalquilo monocíclicos tienen normalmente de 3 a aproximadamente 8 átomos en el anillo o de 4 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo y pirrolinilo.

45 La expresión "mono- y/o di-alquilamino" indica grupos alquil amino secundarios o terciarios, en los que los grupos alquilo son grupos alquilo elegidos independientemente, como se definen en el presente documento, que tienen el número indicado de átomos de carbono. El punto de unión del grupo alquilamino está en el nitrógeno. Los ejemplos de grupos mono- y di-alquilamino incluyen etilamino, dimetilamino y metil-propil-amino.

50 El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado está reemplazado con una selección del grupo indicado, a condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado. Cuando el sustituyente es oxo (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Cuando un grupo oxo sustituye restos aromáticos, el anillo parcialmente insaturado correspondiente reemplaza al anillo aromático. Por ejemplo, un grupo piridilo sustituido con oxo es una
55 piridona. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables o productos intermedios sintéticos útiles. Se entiende que un compuesto estable o estructura estable implica un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a partir de una mezcla de reacción y la formulación posterior en un agente terapéutico eficaz. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se nombran en la estructura de núcleo. Por ejemplo, ha de entenderse que cuando el aminoalquilo se enumera como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura de núcleo está en la
60 porción alquilo.

Los grupos adecuados que pueden estar presentes en una posición "sustituida" u "opcionalmente sustituida" incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, halógeno; ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanóilo (tal como un grupo alcanóilo C₂-C₆);
65 carboxamida; grupos alquilo (incluyendo grupos cicloalquilo) que tienen de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alqueno y alquino incluyendo grupos que tienen uno o más

enlaces insaturados y de 2 a aproximadamente 8, o de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alcoxi que tienen uno o más enlaces de oxígeno y de 1 a aproximadamente 8, o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; ariloxi tal como fenoxi; grupos alquiltio incluyendo aquellos que tienen uno o más enlaces tioéter y de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfinilo incluyendo aquellos que tienen uno o más enlaces sulfinilo y de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo incluyendo aquellos que tienen uno o más enlaces sulfonilo y de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos aminoalquilo que incluyen grupos que tienen uno o más átomos de N y de 1 a aproximadamente 8, o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; arilo que tiene 6 o más carbonos y uno o más anillos, (por ejemplo, fenilo, bifenilo, naftilo o similares, estando cada anillo aromático sustituido o sin sustituir); arilalquilo que tiene de 1 a 3 anillos separados o condensados y de 6 a aproximadamente 18 átomos de carbono en el anillo, siendo el bencilo un grupo arilalquilo de ejemplo; arilalcoxi que tiene de 1 a 3 anillos separados o condensados y de 6 a aproximadamente 18 átomos de carbono en el anillo, siendo benciloxi un grupo arilalcoxi de ejemplo; o un grupo heterocíclico saturado, insaturado o aromático que tiene de 1 a 3 anillos separados o condensados con de 3 a aproximadamente 8 miembros por anillo y uno o más de entre N, O o S, por ejemplo, cumarinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, furanilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, triazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y pirrolidinilo. Dichos grupos heterocíclicos pueden estar sustituidos adicionalmente, por ejemplo, con hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno y amino. En determinadas realizaciones "opcionalmente sustituido" incluye uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, -CHO, -COOH, -CONH₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcanilo C₂-C₆, alquiléster C₁-C₆, (mono- y di-alquilamino C₁-C₆)alquilo C₀-C₂, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

Una "forma de dosificación" significa una unidad de administración de un agente activo. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen comprimidos, cápsulas, inyecciones, suspensiones, líquidos, emulsiones, cremas, pomadas, supositorios, formas inhalables, formas transdérmicas y similares.

Las "composiciones farmacéuticas" son composiciones que comprenden al menos un agente activo, tales como un compuesto o sal de Fórmula I, y al menos otra sustancia, tal como un vehículo. Las composiciones farmacéuticas opcionales contienen uno o más agentes activos adicionales. Cuando se especifica, las composiciones farmacéuticas cumplen con los criterios GMP (buenas prácticas de fabricación, por sus siglas en inglés) de la FDA de los EE.UU. para fármacos humanos o no humanos. Las "combinaciones farmacéuticas" son combinaciones de al menos dos agentes activos que pueden combinarse en una sola forma de dosificación o pueden proporcionarse juntos en formas de dosificación separadas con instrucciones de que los agentes activos han de usarse juntos para tratar un trastorno, tal como la hepatitis C.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto original se modifica haciendo sales de adición de ácidos o bases inorgánicas y orgánicas, no tóxicas, de los mismos. Las sales de los presentes compuestos pueden sintetizarse a partir de un compuesto parental que contenga un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como, hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Dichas reacciones se realizan normalmente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando sea posible. Las sales de los presentes compuestos incluyen adicionalmente solvatos de los compuestos y de las sales del compuesto.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales y las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, las sales de ácido no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, mesílico, esílico, besílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, HOOC-(CH₂)_n-COOH donde n es 0-4, y similares. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1418 (1985).

El término "vehículo" aplicado a las composiciones/combinaciones farmacéuticas de la invención se refiere a un diluyente, excipiente o vehículo con el que se proporciona un compuesto activo.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil en la preparación de una composición/combinación farmacéutica que en general es segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye un excipiente que es aceptable para su uso veterinario así como para su uso farmacéutico.

humano. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente solicitud incluye tanto uno como más de uno de dichos excipientes.

Un "paciente" es un ser humano o un animal no humano que necesita tratamiento médico. El tratamiento médico puede incluir el tratamiento de una afección existente, tal como una enfermedad o trastorno, tratamiento profiláctico o preventivo, o tratamiento de diagnóstico. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente humano.

"Proporcionar" significa dar, administrar, comercializar, distribuir, transferir (con o sin fines de lucro), fabricar, capitalizar o distribuir.

"Proporcionar un compuesto de Fórmula I con al menos un agente activo adicional" significa que el compuesto de Fórmula I y el uno o más agentes activos adicionales se proporcionan simultáneamente en una única forma de dosificación, se proporcionan simultáneamente en formas de dosificación separadas, o se proporcionan en formas de dosificaciones separadas para la administración separada por cierta cantidad de tiempo que está dentro del tiempo en el que tanto el compuesto de Fórmula I como el al menos un agente activo adicional están dentro del torrente sanguíneo de un paciente. En determinadas realizaciones, no es necesario que el compuesto de Fórmula I y el agente activo adicional se receten para un paciente por el mismo trabajador de atención médica. En determinadas realizaciones, el agente o agentes activos adicionales no necesitan una prescripción. La administración del compuesto de Fórmula I o al menos un agente activo adicional puede producirse por cualquier vía apropiada, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas orales, líquidos orales, inhalación, inyección, supositorios o contacto tópico.

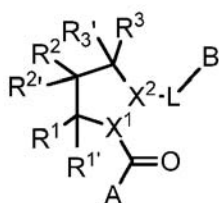
"Tratamiento", como se usa en el presente documento, incluye proporcionar un compuesto de Fórmula I, ya sea como el único agente activo o junto con al menos un agente activo adicional suficiente para: (a) prevenir que aparezca una enfermedad o un síntoma de una enfermedad en un paciente que puede estar predispuesto a la enfermedad pero al que aún no se le ha diagnosticado que la tiene (por ejemplo, incluyendo enfermedades que pueden estar asociadas a o provocadas por una enfermedad primaria (tal como en la degeneración macular que puede producirse en el contexto de la activación del factor D); (b) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y (c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad. "Tratar" y "tratamiento" también significan proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, como el único agente activo o junto con al menos un agente activo adicional a un paciente que tiene o es susceptible de tener una afección mediada por el factor D del complemento.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de una composición/combinación farmacéutica de la presente invención significa una cantidad eficaz, cuando se administra a un paciente, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como una mejora de los síntomas, por ejemplo, una cantidad eficaz para disminuir los síntomas de una degeneración macular. Una cantidad terapéuticamente eficaz es también una cantidad suficiente para evitar un aumento significativo o reducir significativamente el nivel detectable de Factor D del complemento en la sangre, el suero o tejidos del paciente.

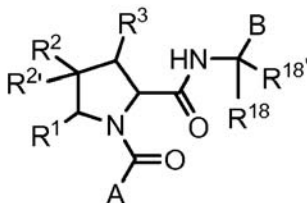
DESCRIPCIÓN QUÍMICA

Además de los compuestos de Fórmula I que se muestran en la sección SUMARIO, la divulgación también incluye compuestos en los que las variables, por ejemplo, A, B, L, R¹-R³ y L tienen las siguientes definiciones. La divulgación incluye todas las combinaciones de estas definiciones siempre que den como resultado un compuesto estable.

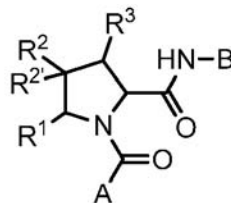
Por ejemplo, la divulgación incluye compuestos y sales de Fórmula II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI y XXII que están dentro del alcance de la Fórmula I. Las variables que se muestran en la Fórmula II-XXIV tienen las definiciones que se establecen en la sección SUMARIO para la Fórmula I o cualquiera de las definiciones que se establecen en la presente divulgación.



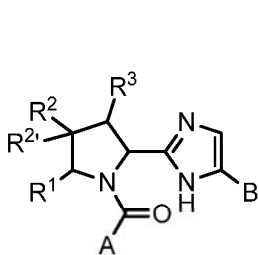
Fórmula II



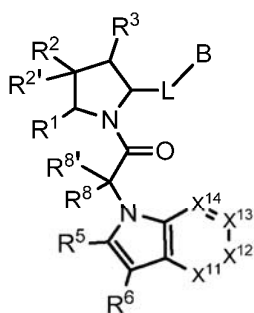
Fórmula III



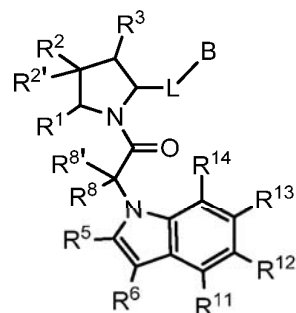
Fórmula IV



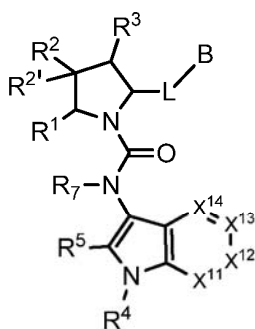
Fórmula V



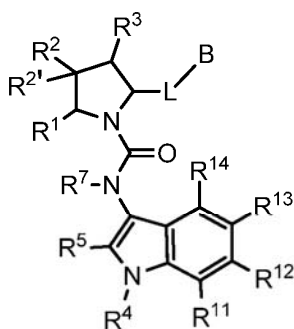
Fórmula VI



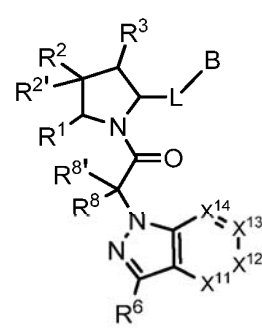
Fórmula VII



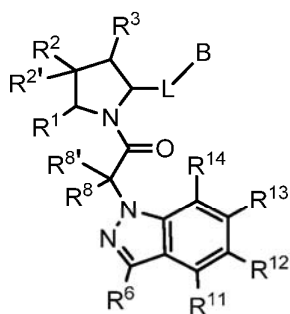
Fórmula VIII



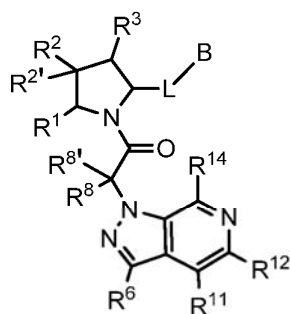
Fórmula IX



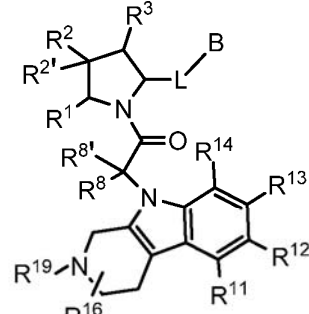
Fórmula X



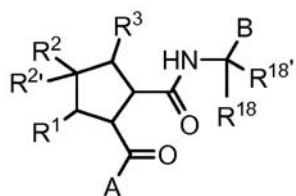
Fórmula XI



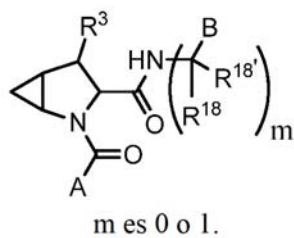
Fórmula XII



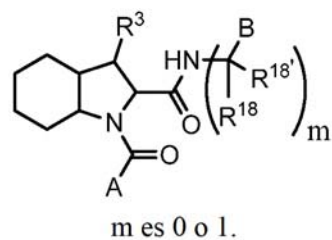
Fórmula XIII



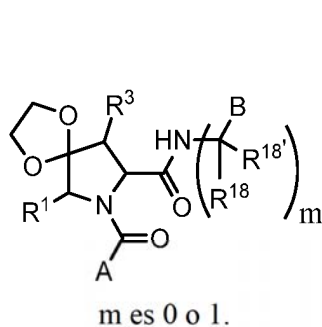
Fórmula XIV



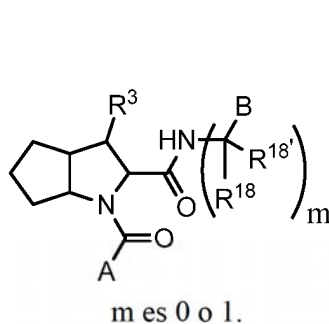
Fórmula XV



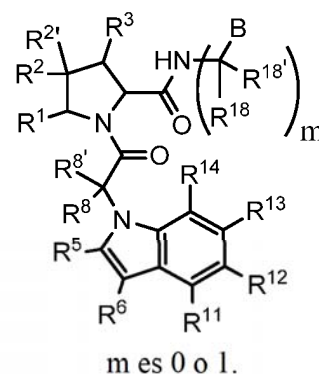
Fórmula XVI



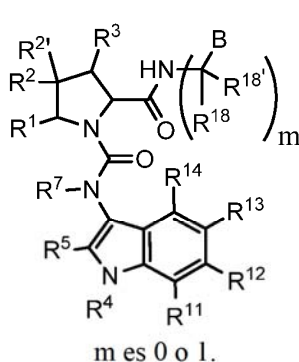
Fórmula XVII



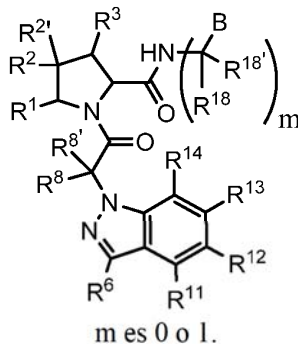
Fórmula XVIII



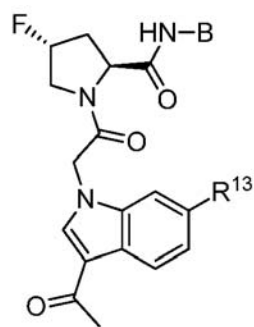
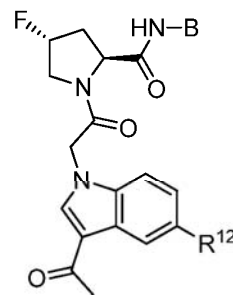
Fórmula XIX



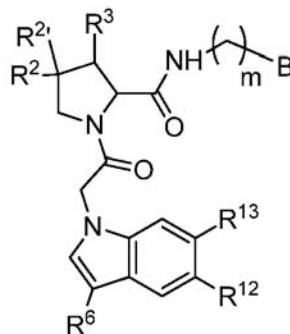
Fórmula XX



Fórmula XXI



Fórmula XXIII



Fórmula XXIV

5

Adicionalmente, la divulgación incluye compuestos y sales de Fórmula I y cualquiera de sus subfórmulas (II-XXIV) en las que se cumple al menos una de las siguientes condiciones.

10 R¹, R^{1'}, R^{2'}, R³ y R^{3'}, si están presentes, son todos hidrógeno; y R² es fluoro.

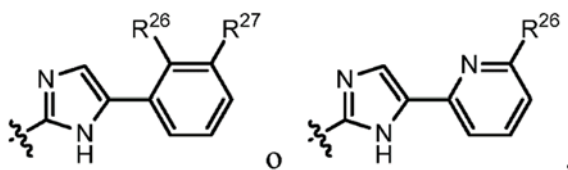
R¹, R^{1'}, R^{2'} y R^{3'}, si están presentes, son todos hidrógeno; y R² es fluoro y R³ es -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇) o -O-alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇).

15 R¹ y R² se toman juntos para formar un grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros, y R^{1'}, R^{2'}, R³ y R^{3'}, cuando están presentes, son todos hidrógeno.

R¹, R^{1'}, R³ y R^{3'}, si están presentes, son todos hidrógeno, y R² y R^{2'} se toman juntos para formar un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de oxígeno.

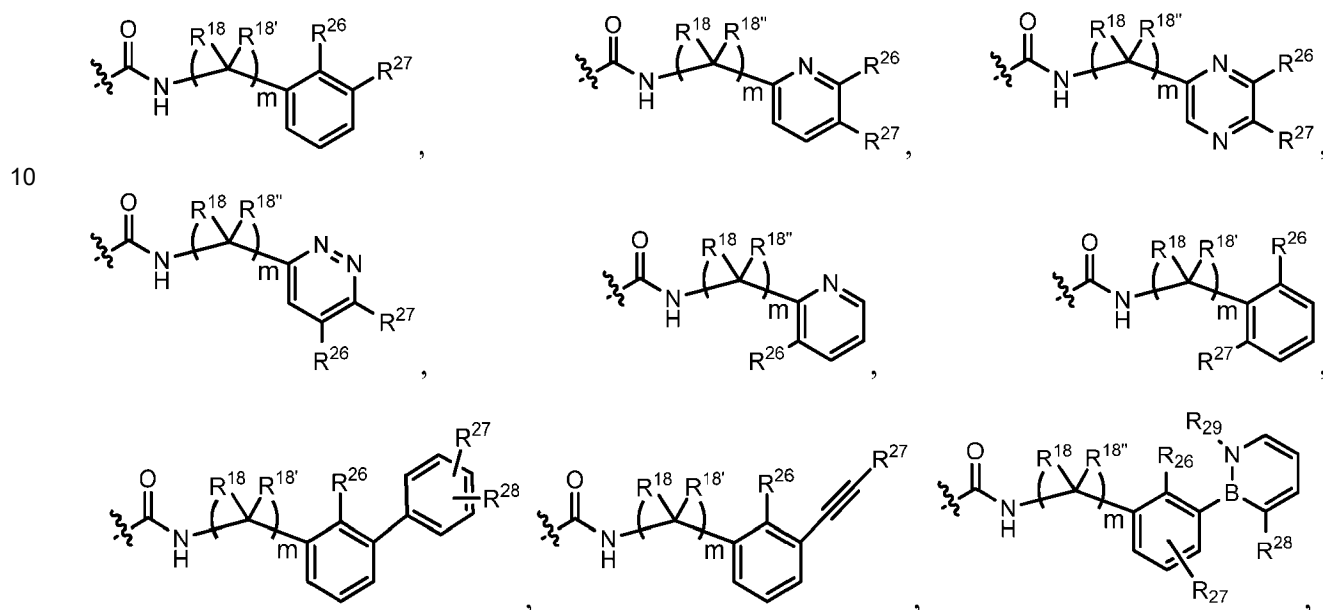
20

-L-B- es

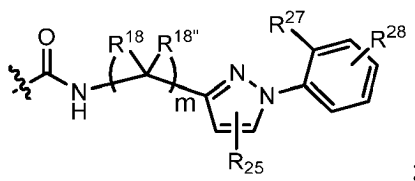


donde

- 5 R^{26} y R^{27} se eligen independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcanoilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(mono- y di-alquilamino C₁-C₆), -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -alcoxi C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), haloalquilo C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂ y haloalquiltio C₁-C₂.
(f) -L-B- es



or



en la que

- 15 R^{18} y $R^{18'}$ se eligen independientemente entre hidrógeno, halógeno y metilo; y m es 0 o 1; y
20 R^{26} , R^{27} y R^{28} se eligen independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcanoilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, (mono- y di-alquilamino C₁-C₆)alquilo C₀-C₄, (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₄ y -alcoxi C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇); de los que cada R^{26} , R^{27} y R^{28} distinto de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos
25 independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, alcoxi C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂; y R^{29} es hidrógeno, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂ o -Si(CH₃)₂C(CH₃)₃.

(g) R^8 y $R^{8'}$ son independientemente hidrógeno o metilo.

(h) R^8 y $R^{8'}$ son hidrógeno.

(i) R^7 es hidrógeno o metilo.

- 30 (j) R^7 es hidrógeno.

(k) Uno de entre R^{12} y R^{13} se elige entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcanoilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(mono- y di-alquilamino C₁-C₆), -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -O-alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

(l) R^1 , $R^{1'}$, R^2 y $R^{3'}$ son todos hidrógeno;

- 35 R^2 es fluoro y R^3 es hidrógeno, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇) o -O-alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇);

R⁵ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₂;

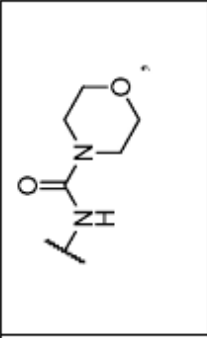
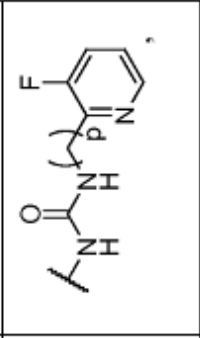
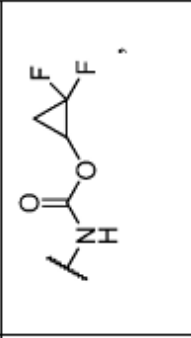
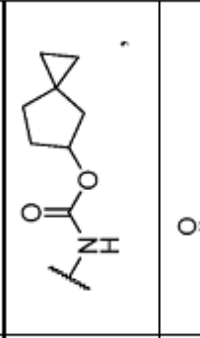
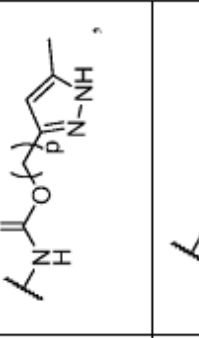
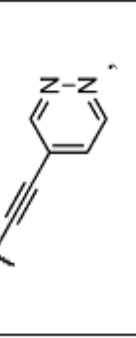
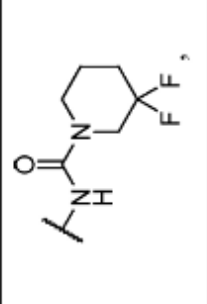
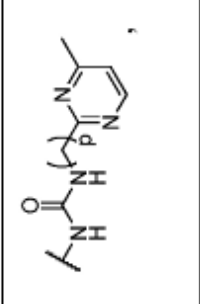
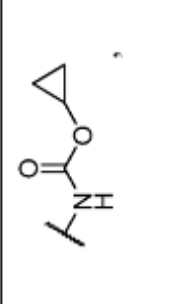
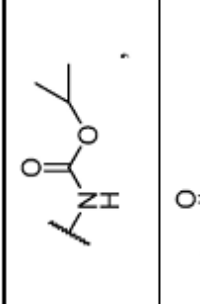
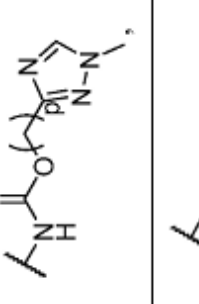
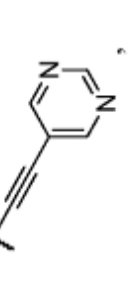
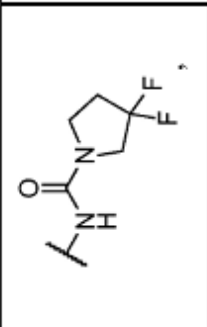
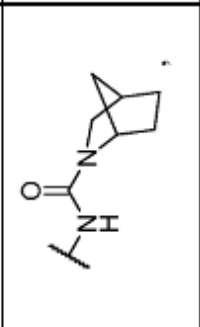
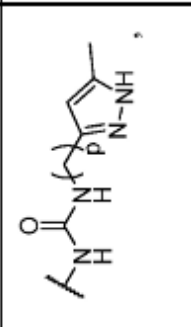
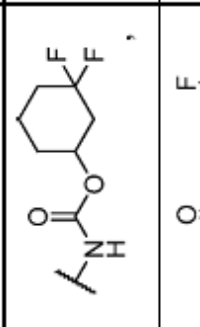
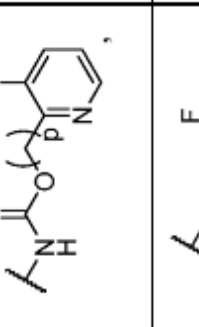
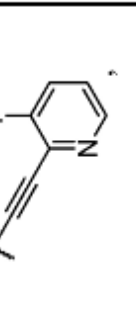
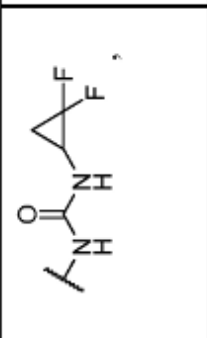
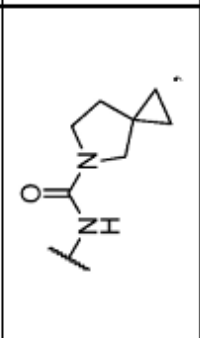
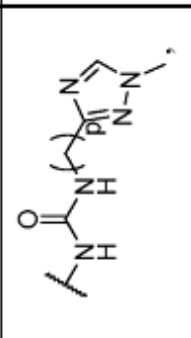
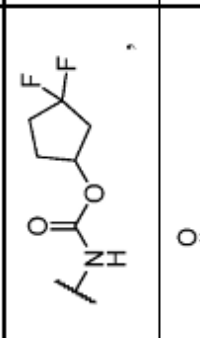
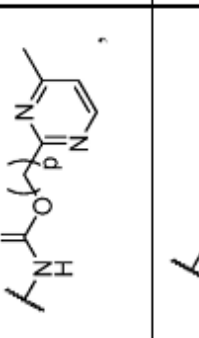
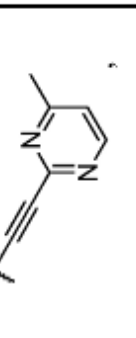
R¹¹, R¹³, R¹⁴ y R¹⁵, si están presentes, se eligen independientemente en cada aparición entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -alquil C₀-C₂(mono- y di-alquilamino C₁-C₂), trifluorometilo y trifluorometoxi;

X¹² es CR¹²; y

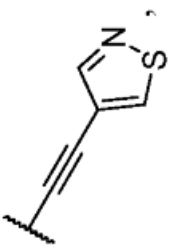
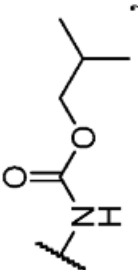
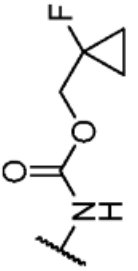
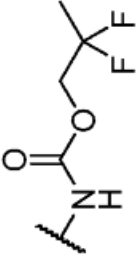
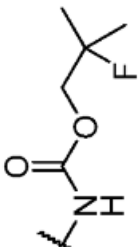
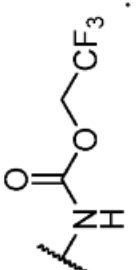
5 R¹² es -JNR⁹C(O)OR¹⁰, -JNR⁹C(O)OR²³, -JOC(O)NR²¹R²², -JOC(O)NR²⁴R²⁵, -JNR⁹C(O)NR¹⁰R²³ o - JNR⁹C(O)NR²⁴R²⁵.

(m) J es un enlace.

(n) Uno de entre R¹² y R¹³ se selecciona entre

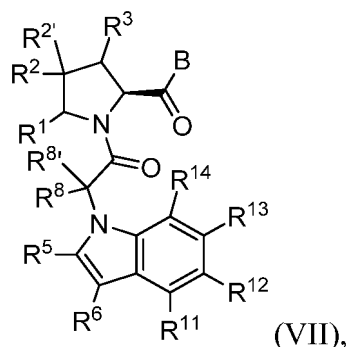
					
					
					
					

(continuación)

donde p es 0, 1, 2, 3 o 4.

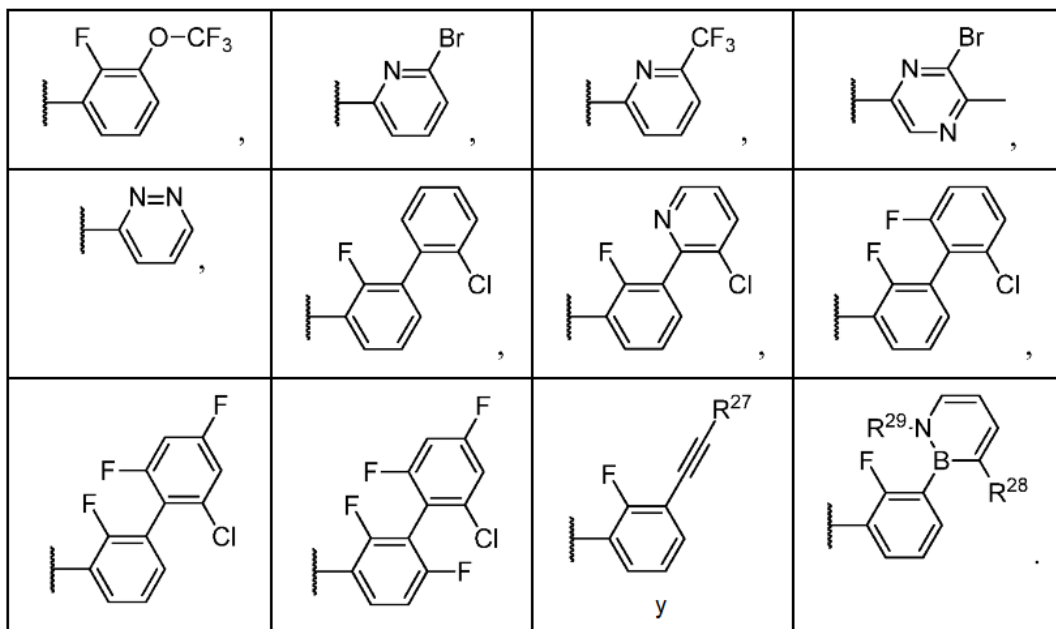
(o) La divulgación incluye compuestos y sales para la Fórmula VII



en la que:

R¹, R², R^{2'} y R³ se eligen independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -alquil C₀-C₂NR⁹R¹⁰, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -O-alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂; R⁸ y R^{8'} se eligen independientemente entre hidrógeno, halógeno y metilo; R⁵ es hidrógeno, hidroxilo, ciano, -COOH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcanoil C₂-C₆-alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -C(O)alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂; R⁶ es -C(O)CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)CF₃, -C(O)(ciclopropilo) o -etil(cianoimino); y R¹¹ y R¹⁴ se eligen independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcanoilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(mono- y di-alquilamino C₁-C₆), -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -O-alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

(p) B se selecciona entre

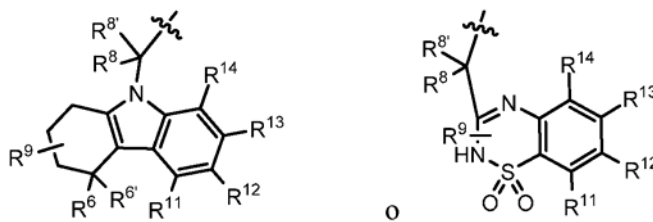


donde R²⁷ es hidrógeno, metilo o trifluorometilo; R²⁸ es hidrógeno o halógeno; y R²⁹ es hidrógeno, metilo, trifluorometilo o -Si(CH₃)₂C(CH₃)₃.

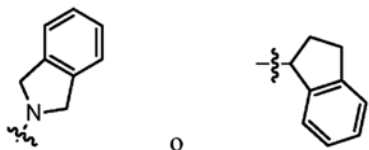
(q) B es fenilo, piridilo o indanilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcanoilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, (mono- y di-alquilamino C₁-C₆)alquilo C₀-C₄, (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₄, -alcoxi C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), (fenil)alquilo C₀-C₂, (piridil)alquilo C₀-C₂; de los que cada sustituyente distinto de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, -OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃, -Si(CH₃)₂C(CH₃)₃, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

(r) B es fenilo o piridilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre cloro, bromo, hidroxilo, -SCF₃, alquilo C₁-

C₂, alcoxi C₁-C₂, trifluorometilo y trifluorometoxi.
(s) A es un grupo de fórmula



(t) -L-B es un enlace y un grupo indanilo de fórmula



La presente divulgación incluye adicionalmente realizaciones en las que m es 0 o 1;

R² es halógeno, R²¹ es hidrógeno o halógeno y R³ es hidrógeno, halógeno, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇) o -O-alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇;

R⁶ es -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)NH₂, -C(O)CF₃, -C(O)(cicloalquilo C₃-C₇) o -etil(cianoimino);

uno de entre R¹² y R¹³ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, trifluorometilo y trifluorometoxi; el otro de entre R¹² y R¹³ a se elige entre (s),

donde (s) es alquilinilo C₂-C₆, -alquilil C₂-C₆R²³, alcanoililo C₂-C₆, -J-cicloalquilo C₃-C₇, -B(OH)₂, -JC(O)NR⁹R²³, -JOSO₂OR²¹, -C(O)(CH₂)₁₋₄S(O)R²¹, -O(CH₂)₁₋₄S(O)NR²¹NR²², -JOP(O)(OR²¹)(OR²²), -JP(O)(OR²¹)(OR²²), -JOP(O)(OR²¹)R²², -JP(O)(OR²¹)R²², -JOP(O)R²¹R²², -JP(O)R²¹R²², -JSP(O)(OR²¹)(OR²²), -JSP(O)(OR²¹)(R²²), -JSP(O)(R²¹)(R²²), -JNR⁹P(O)(NHR²¹)(NHR²²), -JNR⁹P(O)(OR²¹)(NHR²²), -JNR⁹P(O)(OR²¹)(OR²²), -JC(S)R²¹, -JNR²¹SO₂R²², -JNR⁹S(O)NR¹⁰R²², -JNR⁹SO₂NR¹⁰R²², -JSO₂NR⁹COR²², -O(CH₂)₁₋₄SO₂NR²¹R²², -JSO₂NR⁹CONR²¹R²², -JNR²¹SO₂R²², -JC(O)NR²¹SO₂R²², -JC(NH₂)NCN, -JC(NH₂)NR²², -JC(NH₂)NS(O)₂R²², -JOC(O)NR²¹R²², -JOC(O)NR²⁴R²⁵, -JNR⁹C(O)OR¹⁰, -JNR⁹C(O)OR²³, -JNR²¹OC(O)R²², -(CH₂)₁₋₄C(O)NR²¹R²², -JNR⁹C(O)R²¹, -JC(O)R²¹, -JNR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -JNR⁹C(O)NR¹⁰R²³, -JNR⁹C(O)NR²⁴R²⁵, -CCR²¹, -(CH₂)₁₋₄OC(O)R²¹, -JC(O)OR²³, -alquil C₂-C₄R²³ y -Jparaciclano; donde J se elige independientemente en cada aparición y es un enlace covalente, alquileno C₁-C₄, alquenileno C₂-C₄ o alquilileno C₂-C₄;

R²¹ y R²² se eligen independientemente en cada aparición entre hidrógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₄, (fenil)alquilo C₀-C₄, -alquil C₁-C₄OC(O)O-alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₄OC(O)alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₄C(O)O-alquilo C₁-C₆, (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros)alquilo C₀-C₄ que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, y (heterocicloalquilo insaturado o aromático de 5 o 6 miembros)alquilo C₀-C₄ que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S:

R²³ se elige independientemente en cada aparición entre (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₄, (fenil)alquilo C₀-C₄, (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros)alquilo C₀-C₄ que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, y (heterociclo insaturado o aromático de 5 o 6 miembros)alquilo C₀-C₄ que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S:

R²⁴ y R²⁵ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo bicíclico de 6 a 10 miembros que tiene anillos condensados, espiro o unidos; cada (s) puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, oxo, -B(OH)₂, -Si(CH₃)₃, -COOH, -CONH₂, -P(O)(OH)₂, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -alquil C₀-C₂ (mono- y di-alquilamino C₁-C₄), alquiléster C₁-C₆, alquilamino C₁-C₄, hidroxilalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

(r) La presente divulgación incluye compuestos y sales en los que uno de entre R^{12} y R^{13} es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, metilo o metoxi; y el otro de entre

R¹² y R¹³ se elige independientemente entre (s), donde (s) es alquililo C₂-C₆, -alquilil C₂-C₆R²³, alcanóilo C₂-C₆, -J-cicloalquilo C₃-C₇, -JC(O)NR⁹R²³, -C(O)(CH₂)₁₋₄S(O)R²¹, -JP(O)(OR²¹)(OR²²), -JOP(O)(OR²¹)R²², -JP(O)(OR²¹)R²², -JOP(O)R²¹R²², -JP(O)R²¹R²², -JNR²¹SO₂R²², -JNR²¹SO₂R²², -JC(O)NR²¹SO₂R²², -JC(NH₂)NCN, -JC(NH₂)NR²², -JC(NH₂)NS(O)₂R²², -JOC(O)NR²¹R²², -JOC(O)NR²⁴R²⁵, -JNR⁹C(O)OR¹⁰, -JNR⁹C(O)OR²³, -JNR²¹OC(O)R²², -JC(O)R²¹, -JNR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -JNR⁹C(O)NR¹⁰R²³, -JNR⁹C(O)NR²⁴R²⁵ y -Jparaciclofano; donde J se elige independientemente en cada aparición y es un enlace covalente, alquilenilo C₁-C₄, alquenileno C₂-C₄ o alquilileno C₂-C₄.

R²¹ y R²² se eligen independientemente en cada aparición entre hidrógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁-C₆,

alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₄, (fenil)alquilo C₀-C₄, -alquil C₁-C₄OC(O)O-alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₄OC(O)alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₄C(O)O-alquilo C₁-C₆, (pirrolidinil)alquilo C₀-C₄, ((morfolinil)alquilo C₀-C₄, (tiomorfolinil)alquilo C₀-C₄, (piperidinil)alquilo C₀-C₄, (piperazinil)alquilo C₀-C₄, (tetrahidrofuranil)alquilo C₀-C₄, pirazolil)alquilo C₀-C₄, (tiazolil)alquilo C₀-C₄, (triazolil)alquilo C₀-C₄, (tetrazolil)alquilo C₀-C₄, (imidazolil)alquilo C₀-C₄, (oxazolil)alquilo C₀-C₄, (furanil)alquilo C₀-C₄, (piridinil)alquilo C₀-C₄, (pirimidinil)alquilo C₀-C₄, (pirazinil)alquilo C₀-C₄, (piridizinil)alquilo C₀-C₄ y (tetrahidropiridinil)alquilo C₀-C₄;

R²³ se elige independientemente en cada aparición entre (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₄, (fenil)alquilo C₀-C₄, (pirrolidinil)alquilo C₀-C₄, (morfolinil)alquilo C₀-C₄, (tiomorfolinil)alquilo C₀-C₄, (piperidinil)alquilo C₀-C₄, (piperazinil)alquilo C₀-C₄, (tetrahidrofuranil)alquilo C₀-C₄, (pirazolil)alquilo C₀-C₄, (tiazolil)alquilo C₀-C₄, (triazolil)alquilo C₀-C₄, (tetrazolil)alquilo C₀-C₄, (imidazolil)alquilo C₀-C₄, (oxazolil)alquilo C₀-C₄, (furanil)alquilo C₀-C₄, (piridinil)alquilo C₀-C₄, (pirimidinil)alquilo C₀-C₄, (pirazinil)alquilo C₀-C₄, (piridizinil)alquilo C₀-C₄ y (tetrahidropiridinil)alquilo C₀-C₄;

R²⁴ y R²⁵ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo, de los que cada está opcionalmente unido con un grupo metileno o etileno o unido como espiro a un grupo cicloalquilo C₃-C₅;

cada (s) puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, oxo, -B(OH)₂, -Si(CH₃)₃, -COOH, -CONH₂, -P(O)(OH)₂, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -alquil C₀-C₂(mono- y di-alquilamino C₁-C₄), alquiléster C₁-C₆, alquilamino C₁-C₄, hidroxilalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

La presente divulgación incluye compuestos y sales en los que uno de entre R¹² y R¹³ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, metilo o metoxi; y el otro de entre R¹² y R¹³ se elige entre (s), donde (s) es -JP(O)(OR²¹)(OR²²), -JOP(O)(OR²¹)R²², -JP(O)(OR²¹)R²², -JOP(O)R²¹R²², o -JP(O)R²¹R²²;

donde J se elige independientemente en cada aparición y es un enlace covalente, alquilenilo C₁-C₄, alquenilenilo C₂-C₄ o alquinilenilo C₂-C₄;

R²¹ y R²² se eligen independientemente en cada aparición entre hidrógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₄, (fenil)alquilo C₀-C₄ y -alquil C₁-C₄OC(O)O-alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₄OC(O)alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₄C(O)O-alquilo C₁-C₆;

cada (s) puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, oxo, -B(OH)₂, -Si(CH₃)₃, -COOH, -CONH₂, -P(O)(OH)₂, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -alquil C₀-C₂(mono- y di-alquilamino C₁-C₄), alquiléster C₁-C₆, alquilamino C₁-C₄, hidroxilalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

La presente divulgación incluye compuestos y sales en los que uno de entre R¹² y R¹³ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, metilo o metoxi; y el otro de entre R¹² y R¹³ es -alquinil C₂-C₆R²³; donde

R²³ es entre (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₄, (fenil)alquilo C₀-C₄, (pirrolidinil)alquilo C₀-C₄, (morfolinil)alquilo C₀-C₄, (tiomorfolinil)alquilo C₀-C₄, (piperidinil)alquilo C₀-C₄, (piperazinil)alquilo C₀-C₄, (tetrahidrofuranil)alquilo C₀-C₄, (pirazolil)alquilo C₀-C₄, (tiazolil)alquilo C₀-C₄, (triazolil)alquilo C₀-C₄, (tetrazolil)alquilo C₀-C₄, (imidazolil)alquilo C₀-C₄, (oxazolil)alquilo C₀-C₄, (furanil)alquilo C₀-C₄, (piridinil)alquilo C₀-C₄, (pirimidinil)alquilo C₀-C₄, (pirazinil)alquilo C₀-C₄, (piridizinil)alquilo C₀-C₄ y (tetrahidropiridinil)alquilo C₀-C₄; que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, oxo, -B(OH)₂, -Si(CH₃)₃, -COOH, -CONH₂, -P(O)(OH)₂, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -alquil C₀-C₂(mono- y di-alquilamino C₁-C₄), alquiléster C₁-C₆, alquilamino C₁-C₄, hidroxilalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

La presente divulgación incluye compuestos y sales en los que uno de entre R¹² y R¹³ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, metilo o metoxi; el otro de entre R¹² y R¹³ se elige entre (s) donde (s) se elige entre -JNR⁹C(O)OR¹⁰, -JNR⁹C(O)OR²³, -JOC(O)NR²¹R²², JOC(O)NR²⁴R²⁵, JNR⁹C(O)NR¹⁰R²³ y -JNR⁹C(O)NR²⁴R²⁵;

R²¹ y R²² se eligen independientemente en cada aparición entre hidrógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₄, (fenil)alquilo C₀-C₄, -alquil C₁-C₄OC(O)O-alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₄OC(O)alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₄C(O)O-alquilo C₁-C₆, (pirrolidinil)alquilo C₀-C₄, ((morfolinil)alquilo C₀-C₄, (tiomorfolinil)alquilo C₀-C₄, (piperidinil)alquilo C₀-C₄, (piperazinil)alquilo C₀-C₄, (tetrahidrofuranil)alquilo C₀-C₄, pirazolil)alquilo C₀-C₄, (tiazolil)alquilo C₀-C₄, (triazolil)alquilo C₀-C₄, (tetrazolil)alquilo C₀-C₄, (imidazolil)alquilo C₀-C₄, (oxazolil)alquilo C₀-C₄, (furanil)alquilo C₀-C₄, (piridinil)alquilo C₀-C₄, (pirimidinil)alquilo C₀-C₄, (pirazinil)alquilo C₀-C₄, (piridizinil)alquilo C₀-C₄ y (tetrahidropiridinil)alquilo C₀-C₄;

R²³ se elige independientemente en cada aparición entre (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₄, (fenil)alquilo C₀-C₄, (pirrolidinil)alquilo C₀-C₄, (morfolinil)alquilo C₀-C₄, (tiomorfolinil)alquilo C₀-C₄, (piperidinil)alquilo C₀-C₄, (piperazinil)alquilo C₀-C₄, (tetrahidrofuranil)alquilo C₀-C₄, (pirazolil)alquilo C₀-C₄, (tiazolil)alquilo C₀-C₄, (triazolil)alquilo C₀-C₄, (tetrazolil)alquilo C₀-C₄, (imidazolil)alquilo C₀-C₄, (oxazolil)alquilo C₀-C₄, (furanil)alquilo C₀-C₄, (piridinil)alquilo C₀-C₄, (pirimidinil)alquilo C₀-C₄, (pirazinil)alquilo C₀-C₄, (piridizinil)alquilo C₀-C₄ y (tetrahidropiridinil)alquilo C₀-C₄;

R²⁴ y R²⁵ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo, de los que cada está opcionalmente unido con un grupo metileno o etileno o unido como espiro a un grupo cicloalquilo C₃-C₅; cada (s) puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, oxo, -B(OH)₂, -Si(CH₃)₃, -COOH, -CONH₂, -P(O)(OH)₂, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -alquil C₀-C₂(mono- y di-alquilamino C₁-C₄), alquiléster C₁-C₆, alquilamino C₁-C₄, hidroxilalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

La presente divulgación incluye compuestos y sales de Fórmula IA:

B puede tener cualquiera de las definiciones que se establecen en el presente documento para esta variable. En determinadas realizaciones B es un 2-fluoro-3-clorofenilo o un 2-fluoro-3-trifluorometoxi-fenilo. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen los compuestos que se muestran en la Tabla 1. En cualquiera de los compuestos que se muestran en la Tabla 1, el grupo 2-fluoro-3-cloro-fenilo puede reemplazarse por un 2-fluoro-3-trifluorometoxifenilo.

Chemical structures IB, IC, and ID are shown. IB is a benzimidazole derivative with a 2-oxo-1-((2-oxo-2-((R¹-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylidene)amino)ethyl)amino)ethyl)hydrazin-1-yl group at position 2 and a 2-oxo-2-((R¹-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylidene)amino)ethyl group at position 3. IC is a benzimidazole derivative with a 2-oxo-1-((2-oxo-2-((R¹-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylidene)amino)ethyl)amino)ethyl)hydrazin-1-yl group at position 2 and a 2-oxo-2-((R¹-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylidene)amino)ethyl group at position 3. ID is a benzimidazole derivative with a 2-oxo-1-((2-oxo-2-((R¹-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylidene)amino)ethyl)amino)ethyl)hydrazin-1-yl group at position 2 and a 2-oxo-2-((R¹-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylidene)amino)ethyl group at position 3.

R^{13} es hidrógeno y R^{12} es $-C(O)R^{23}$.

251

Chemical structure (X) shows a pyrrolidine ring substituted with R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³, R^{3'}, and a substituent -L-B. The nitrogen of the pyrrolidine ring is connected to a carbonyl group, which is further substituted with R⁸ and R^{8'}. This carbonyl group is attached to a pyrazole ring. The pyrazole ring has substituents R⁶ and X¹¹, and is fused to a benzene ring with substituents X¹², X¹³, and X¹⁴.

Chemical structure (VI) is similar to (X), but the pyrazole ring is replaced by a pyridine ring, which has a substituent R⁵ at the 4-position and is fused to a benzene ring with substituents X¹¹, X¹², and X¹³.

10 R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³ y R^{3'} se eligen independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcanóilo C₂-C₆, tioalquilo C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, amino-alquilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₄NR⁹R¹⁰, -C(O)OR⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)NR⁹R¹⁰, -OC(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)OR¹⁰, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂, donde R⁹ y R¹⁰ se eligen independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₄, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇) y -O-alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇);

15 o R¹ y R² pueden tomarse juntos para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros, o un anillo de arilo o carbocíclico de 4 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O o S; o R² y R³ forman un anillo de arilo o carbocíclico de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 3 a 6 miembros;

20 o R¹ y R^{1'}, o R² y R^{2'}, o R³ y R^{3'} forman un anillo espiro carbocíclico de 3 a 6 miembros; o R¹ y R^{1'}, o R³ y R^{3'} forman un anillo espiro heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O o S; o R² y R^{2'} forman un anillo espiro heterocíclico de 3 a 6 miembros, de los que cada anillo está sin sustituir o sustituido con 1 o más sustituyentes elegidos independientemente entre

25 halógeno, hidroxilo, ciano, -COOH, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcanóilo C₂-C₄, hidroxil-alquilo C₁-C₄, (mono- y di-alquilamino C₁-C₄)alquilo C₀-C₄, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -O-alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂; o R¹ y R^{1'}, R² y R^{2'}, o R³ y R^{3'} forman un grupo carbonilo; o R¹ y R² o R² y R³ forman un doble enlace carbono-carbono; R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre -CHO, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), alcanóilo C₂-C₆, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, -COOH, -SO₂NH₂, vinilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -C(O)alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -P(O)(OR⁹)₂, -OC(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)N(CH₂CH₂R⁹)(R¹⁰), -NR⁹C(O)R¹⁰, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros; y en la que cada R⁵ y R⁶ distinto de hidrógeno, hidroxilo, ciano y -COOH está sin sustituir u opcionalmente sustituido;

30 R⁸ y R^{8'} se eligen independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), alcoxi C₁-C₆ y (alquilamino C₁-C₄)alquilo C₀-C₂; o R⁸ y R^{8'} se toman juntos para formar un grupo oxo; o R⁸ y R^{8'} pueden tomarse junto con el carbono al que están unidos para formar un anillo carbocíclico de 3 miembros; X¹¹ es N o CR¹¹; X¹² es N o CR¹²; X¹³ es N o CR¹³;

40 X¹⁴ es N o CR¹⁴ y en la que no más de dos de entre X¹¹, X¹², X¹³ y X¹⁴ son N; uno de entre R¹² y R¹³ es H y el otro de entre R¹² y R¹³ es R³², en la que al menos uno de entre R¹² y R¹³ está presente y se elige entre R³²; R³² se selecciona entre arilo; heterociclo de 5-6 miembros saturado o insaturado que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, en la que el heterociclo está unido a través de un átomo de carbono en el anillo heterocíclico a un átomo de carbono en la posición R¹² o R¹³; y heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, en la que el anillo de arilo, de heterociclo o de heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido; R¹¹ y R¹⁴ se eligen independientemente en cada aparición entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, -O(PO)(OR⁹)₂, -(PO)(OR⁹)₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcanóilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo

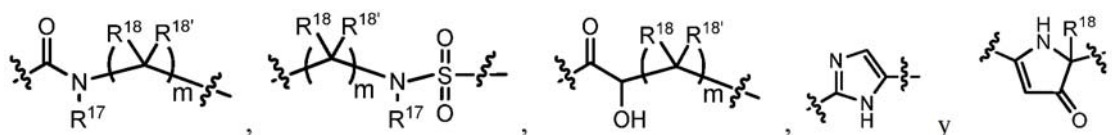
C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(mono- y di-alquilamino C₁-C₆), -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -alcoxi C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂;

R²¹ y R²² se eligen independientemente en cada aparición entre hidrógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₄, (fenil)alquilo C₀-C₄, -alquil C₁-C₄OC(O)O-alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₄OC(O)alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₄C(O)O-alquilo C₁-C₆, (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros)alquilo C₀-C₄ que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, y (heterociclo insaturado o aromático de 5 o 6 miembros)alquilo C₀-C₄ que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, y cada R²¹ y R²² puede estar opcionalmente sustituido;

R²³ se elige independientemente en cada aparición entre alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, (aril)alquilo C₀-C₄, (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₀-C₄, (fenil)alquilo C₀-C₄, (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros)alquilo C₀-C₄ que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, y (heterociclo insaturado o aromático de 5 o 6 miembros)alquilo C₀-C₄ que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, y cada R²³ puede estar opcionalmente sustituido;

R²⁴ y R²⁵ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros o un grupo heterocíclico bicíclico de 6 a 10 miembros que tiene anillos condensados, espiro o unidos, y cada R²⁴ y R²⁵ puede estar opcionalmente sustituido;

L se elige entre las fórmulas



o es un enlace, donde R¹⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇) y R¹⁸ y R^{18'} se eligen independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroximetilo y metilo; y m es 0, 1, 2 o 3;

B es un grupo carbocíclico monocíclico o bicíclico; un grupo carbocíclico-oxi monocíclico o bicíclico; un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y de 4 a 7 átomos en el anillo por anillo; alqueno C₂-C₆; alquino C₂-C₆; - (alquil C₀-C₄)(arilo); -(alquil C₀-C₄)(heteroarilo); o -(alquil C₀-C₄)(bifenilo) de los que cada B está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre R³³ y R³⁴, y 0 o 1 sustituyentes elegidos entre R³⁵ y R³⁶;

R³³ se elige independientemente entre halógeno, hidroxilo, -COOH, ciano, alquilo C₁-C₆, alcanoilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, -alquil C₀-C₄NR⁹R¹⁰, -SO₂R⁹, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂;

R³⁴ se elige independientemente entre nitro, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, tioalquilo C₁-C₆, -J-cicloalquilo C₃-C₇, -B(OH)₂, -JC(O)NR⁹R²³, -JOSO₂R²¹, -C(O)(CH₂)₁₋₄S(O)R²¹, -O(CH₂)₁₋₄S(O)NR²¹R²², -JOP(O)(OR²¹)(OR²²), -JP(O)(OR²¹)(OR²²), -JOP(O)(OR²¹)R²², -JP(O)(OR²¹)R²², -JOP(O)R²¹R²², -JP(O)R²¹R²², -JSP(O)(OR²¹)(OR²²), -JSP(O)(OR²¹)(R²²), -JSP(O)(R²¹)(R²²), -JNR⁹P(O)(NHR²¹)(NHR²²), -JNR⁹P(O)(OR²¹)(NHR²²), -JNR⁹P(O)(OR²¹)(OR²²), -JC(S)R²¹, -JNR²¹SO₂R²², -JNR⁹S(O)NR¹⁰R²², -JNR⁹SO₂NR¹⁰R²², -JSO₂NR⁹COR²², -JSO₂NR⁹CONR²¹R²², -JNR²¹SO₂R²², -JC(O)NR²¹SO₂R²², -JC(NH₂)NR²², -JC(NH₂)NR⁹S(O)₂R²², -JOC(O)NR²¹R²², -JNR²¹C(O)OR²², -JNR²¹OC(O)R²², -(CH₂)₁₋₄C(O)NR²¹R²², -JC(O)R²⁴R²⁵, -JNR⁹C(O)R²¹, -JC(O)R²¹, -JNR⁹C(O)NR¹⁰R²², -CCR²¹, -(CH₂)₁₋₄OC(O)R²¹ y -JC(O)OR²³; de los que cada R³⁴ puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, oxo, -B(OH)₂, -Si(CH₃)₃, -COOH, -CONH₂, -P(O)(OH)₂, alquilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), alcoxi C₁-C₆, -alquil C₀-C₂(mono- y di-alquilamino C₁-C₄), alquiléster C₁-C₆, alquilamino C₁-C₄, hidroxilalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂;

R³⁵ se elige independientemente entre naftilo, naftiloxi, indanilo, (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros)alquilo C₀-C₄ que contiene 1 o 2 heteroátomos elegidos entre N, O y S, y heterociclo bicíclico que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O y S, y que contiene de 4 a 7 átomos en el anillo en cada anillo; de los que cada R³⁵ está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcanoilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, (mono- y di-alquilamino C₁-C₆)alquilo C₀-C₄, alquiléster C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -SO₂R⁹, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂; y

R³⁶ se elige independientemente entre tetrazolilo, (fenil)alquilo C₀-C₂, (fenil)alcoxi C₁-C₂, fenoxi y heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos independientemente entre N, O, B y S, de los que cada R³⁶ está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcanoilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, (mono- y di-alquilamino C₁-C₆)alquilo C₀-C₄, alquiléster C₁-C₆, -alquil C₀-C₄(cicloalquilo C₃-C₇), -SO₂R⁹, -OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃, -Si(CH₃)₂C(CH₃)₃, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂; y

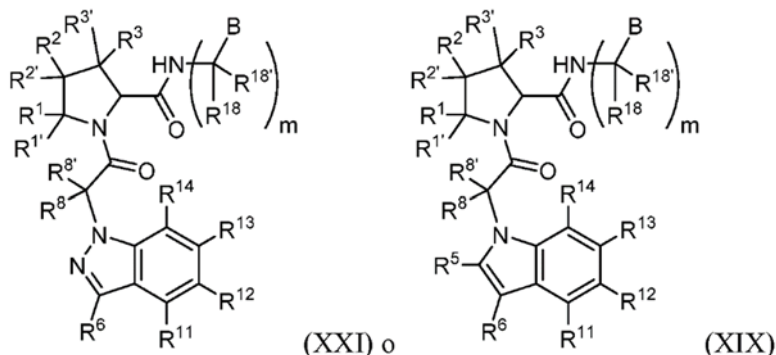
J se selecciona independientemente en cada aparición entre un enlace covalente, alquilenilo C₁-C₄, -O-alquilenilo C₁-C₄, alqueniлено C₂-C₄ y alquiniлено C₂-C₄;

en la que, a menos que se especifique otra cosa, cualquier grupo que esté opcionalmente sustituido puede estar independientemente sustituido con uno o más de los siguientes: halógeno; ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanoilo; carboxamida; alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, alcoxi, ariloxi tal como fenoxi; alquiltio incluyendo aquellos que tienen uno o más enlaces tioéter; alquilsulfimilo; grupos alquilsulfonilo incluyendo aquellos que tienen uno o más enlaces sulfonilo; grupos aminoalquilo incluyendo grupos que tienen uno o más átomos de N; arilo; arilalquilo

que tiene de 1 a 3 anillos separados o condensados y de 6 a aproximadamente 14 o 18 átomos de carbono en el anillo; arilalcoxi que tiene de 1 a 3 anillos separados o condensados; o un grupo heterocíclico saturado, insaturado o aromático que tiene de 1 a 3 anillos separados o condensados con uno o más átomos de N, O o S; amino, -CHO, -COOH, -CONH₂, alquiléster C₁-C₆, (mono- y di-alquilamino C₁-C₆)alquilo C₀-C₂, haloalquilo C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₆, éster, carbamato, urea, sulfonamida, -alquil C₁-C₆(heterociclo), alquil C₁-C₆(heteroarilo), -alquil C₁-C₆(cicloalquilo C₃-C₇), -O-alquil C₁-C₆(cicloalquilo C₃-C₇), B(OH)₂, fosfato, fosfonato y haloalcoxi C₁-C₂.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X¹² es CR¹² y X¹³ es CR¹³.

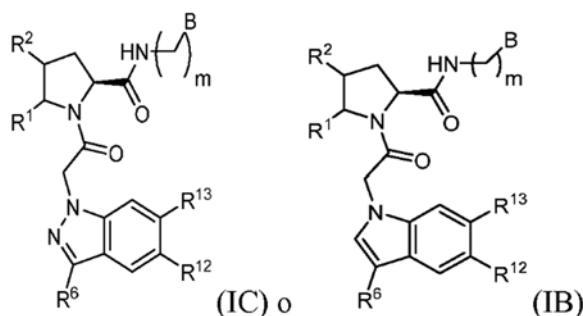
3. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula:



en la que m es 0 o 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que:

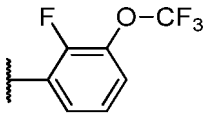
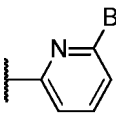
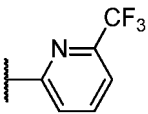
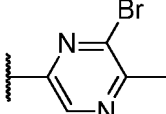
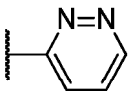
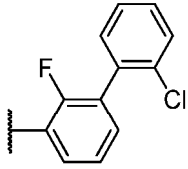
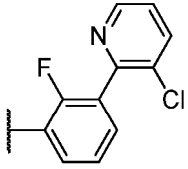
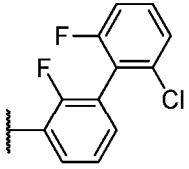
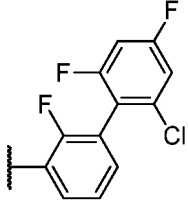
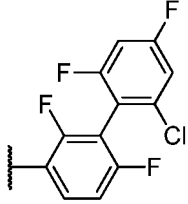
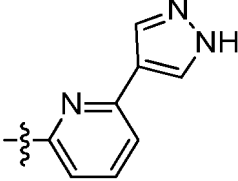
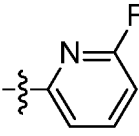
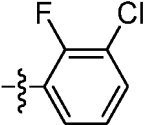
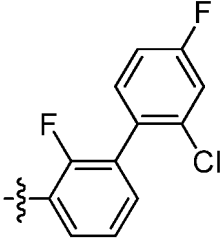
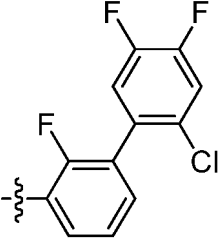
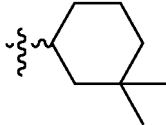
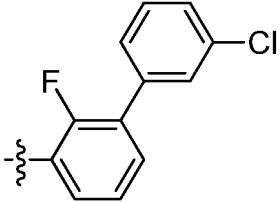
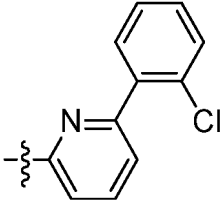
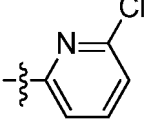
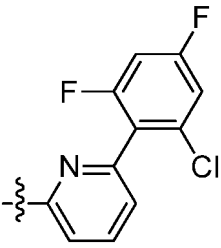
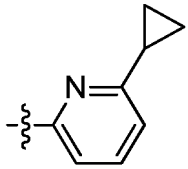
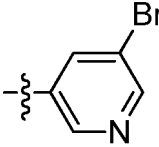
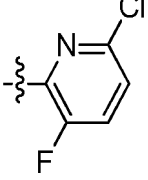
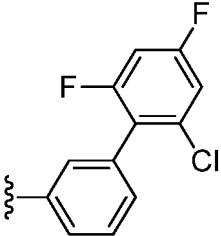
- R¹, R^{1'}, R^{2'}, R³ y R^{3'}, si están presentes, son todos hidrógeno y R² es fluoro; o
- R¹ y R² se toman juntos para formar un grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros y R^{1'}, R^{2'}, R³ y R^{3'}, cuando están presentes, son todos hidrógeno.

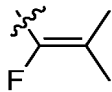
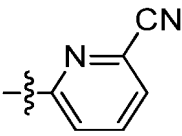
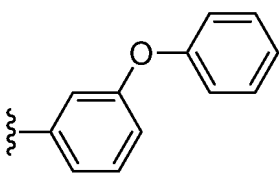
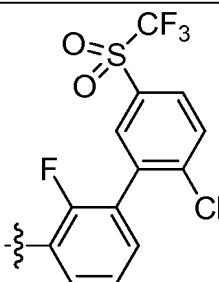
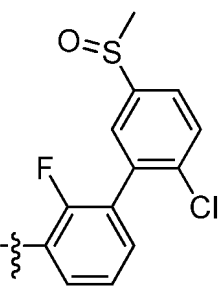
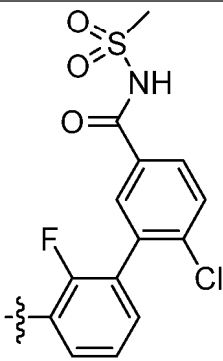
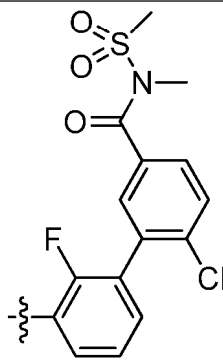
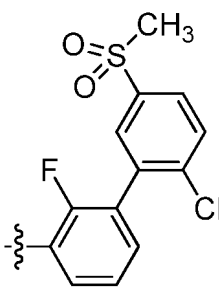
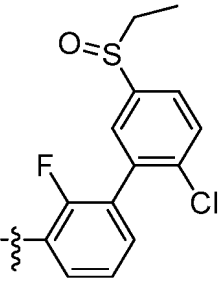
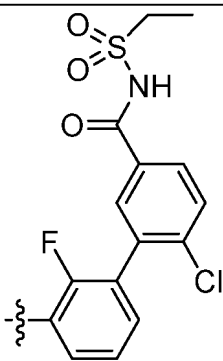
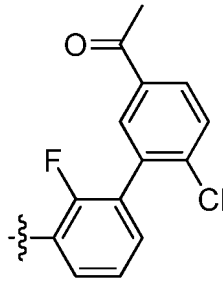
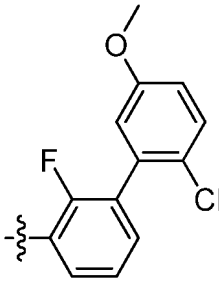
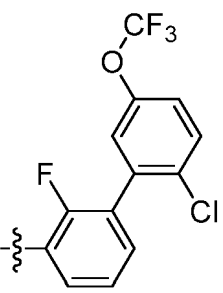
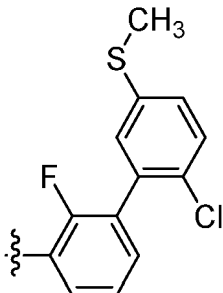
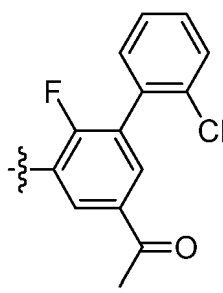
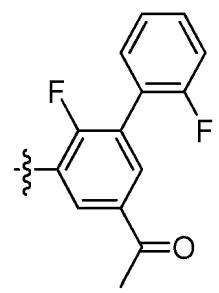
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R¹² es heteroarilo opcionalmente sustituido.

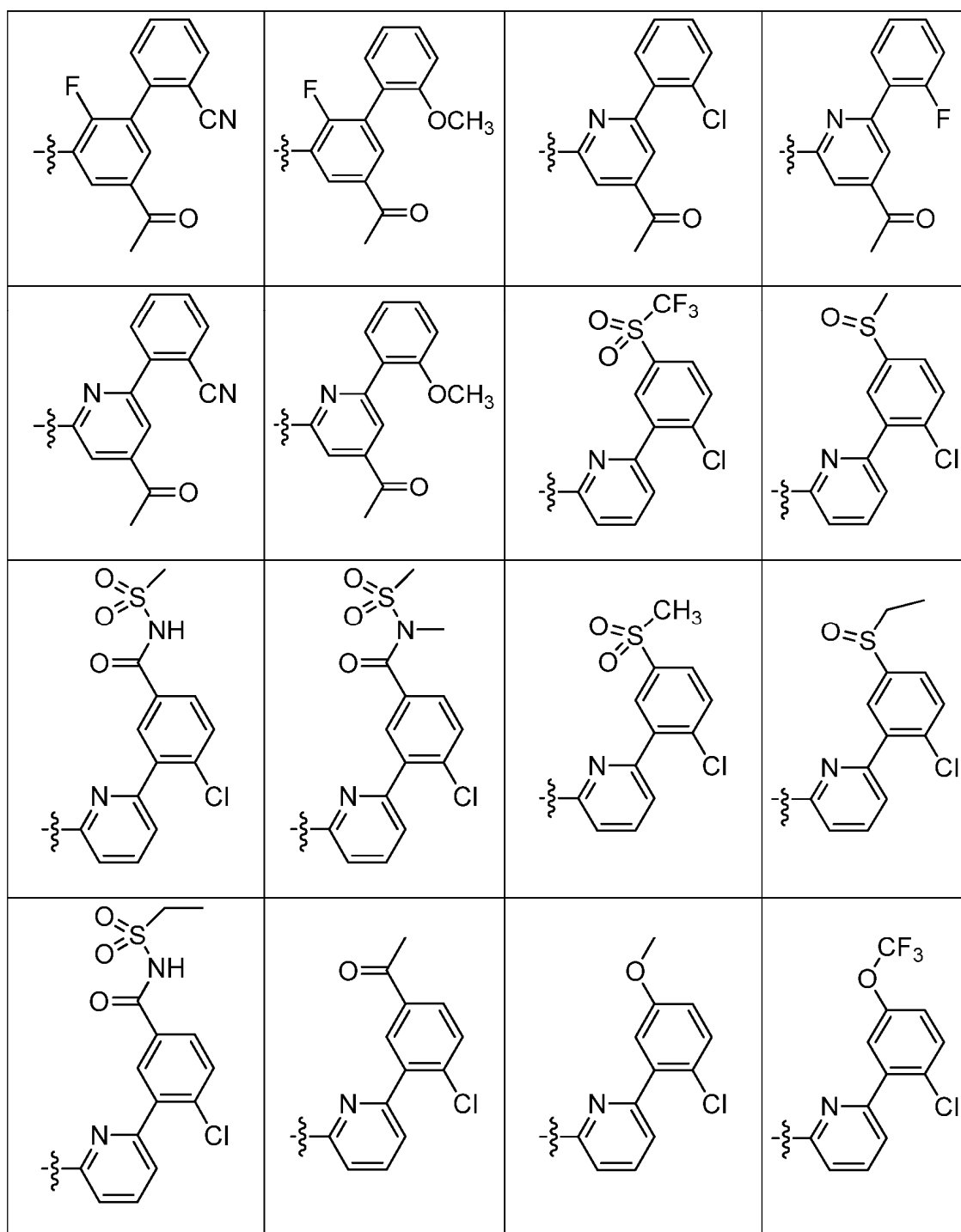
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que a menos que se especifique otra cosa, cualquier grupo que esté opcionalmente sustituido puede estar independientemente sustituido con uno o más de los siguientes: halógeno, hidroxilo, amino, ciano, -CHO, -COOH, -CONH₂, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, -alcoxi C₁-C₆, alcanoilo C₂-C₆, alquiléster C₁-C₆, (mono- y di-alquilamino C₁-C₆)alquilo C₀-C₂, haloalquilo C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₆, éster, carbamato, urea, sulfonamida, -alquil C₁-C₆(heterociclo), alquil C₁-C₆(heteroarilo), -alquil C₁-C₆(cicloalquilo C₃-C₇), -O-alquil C₁-C₆(cicloalquilo C₃-C₇), B(OH)₂, fosfato, fosfonato y haloalcoxi C₁-C₂.

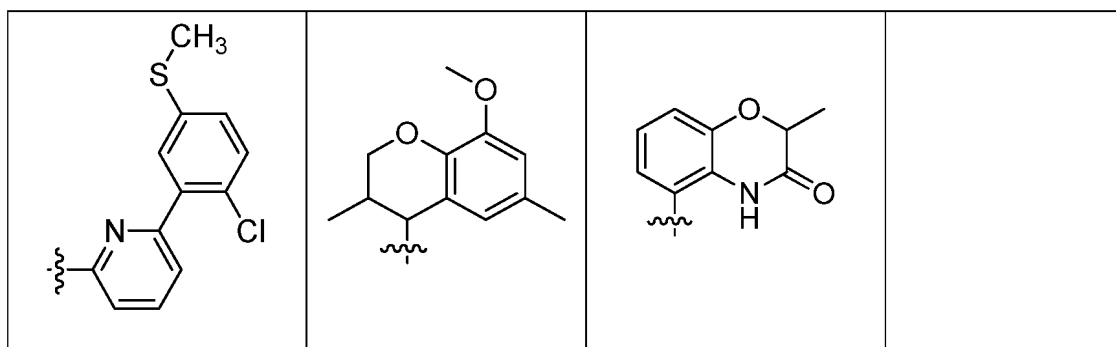
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que B es fenilo o piridinilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre cloro, bromo, hidroxilo, -SCF₃, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, trifluorometilo, fenilo y trifluorometoxi.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que B se selecciona entre:

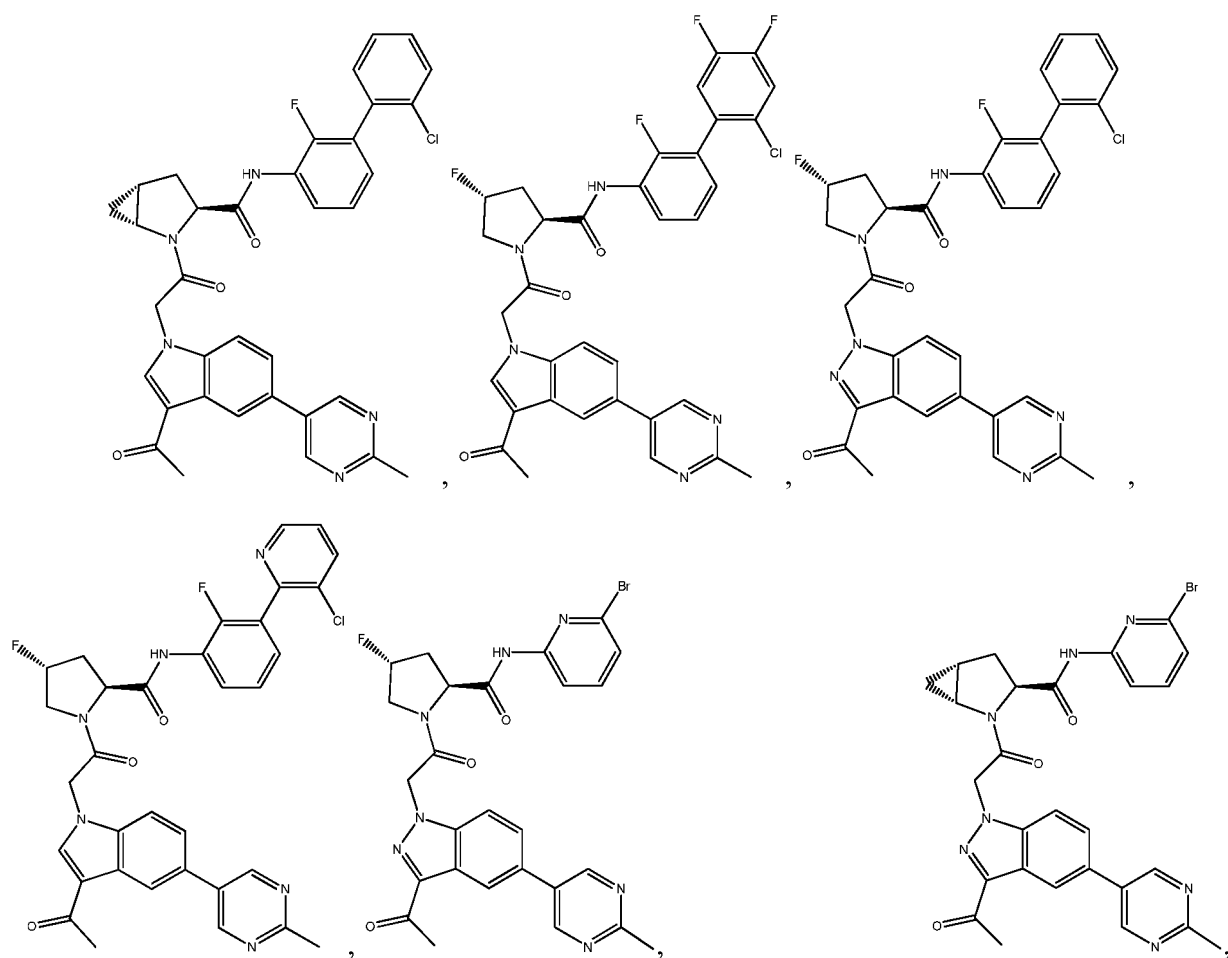
			
			
			
			
			
			

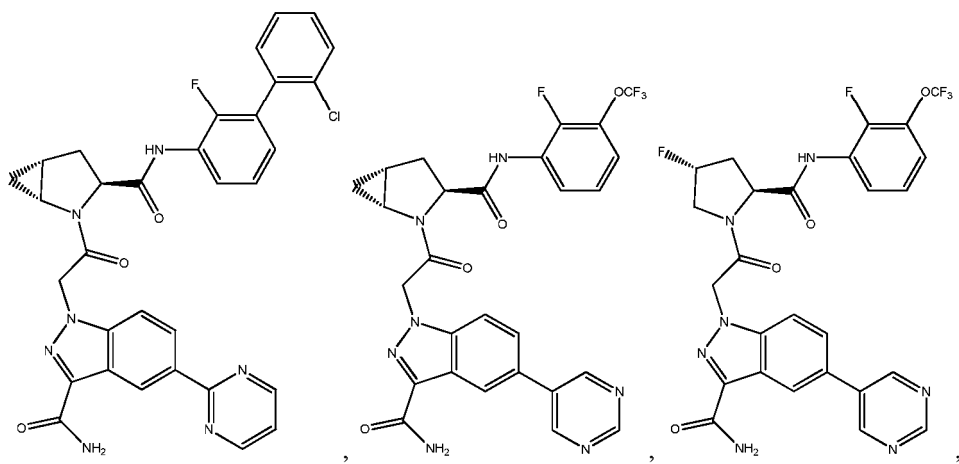
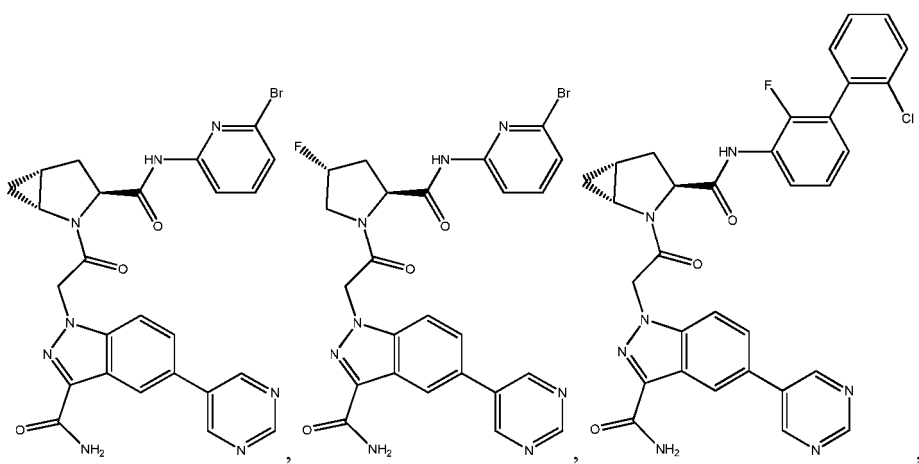
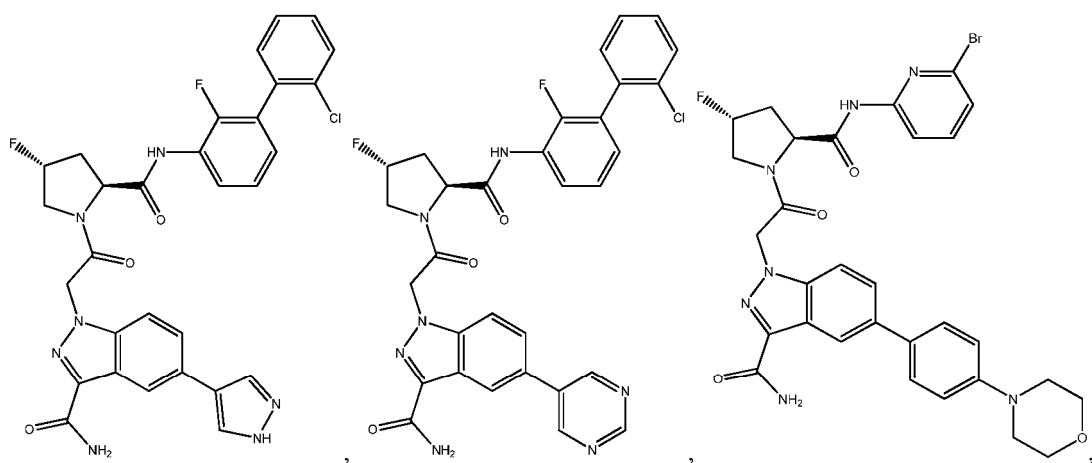
			
			
			
			

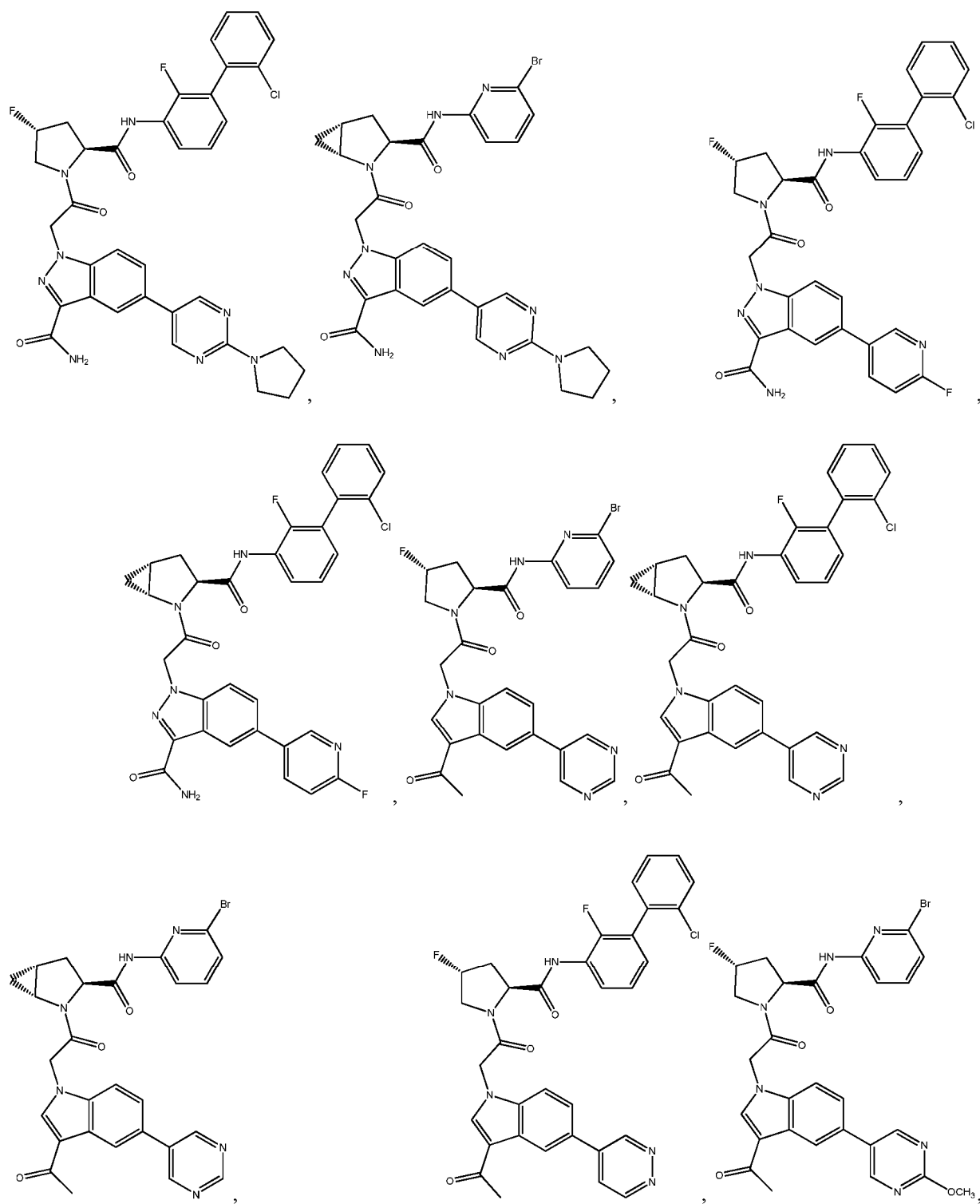


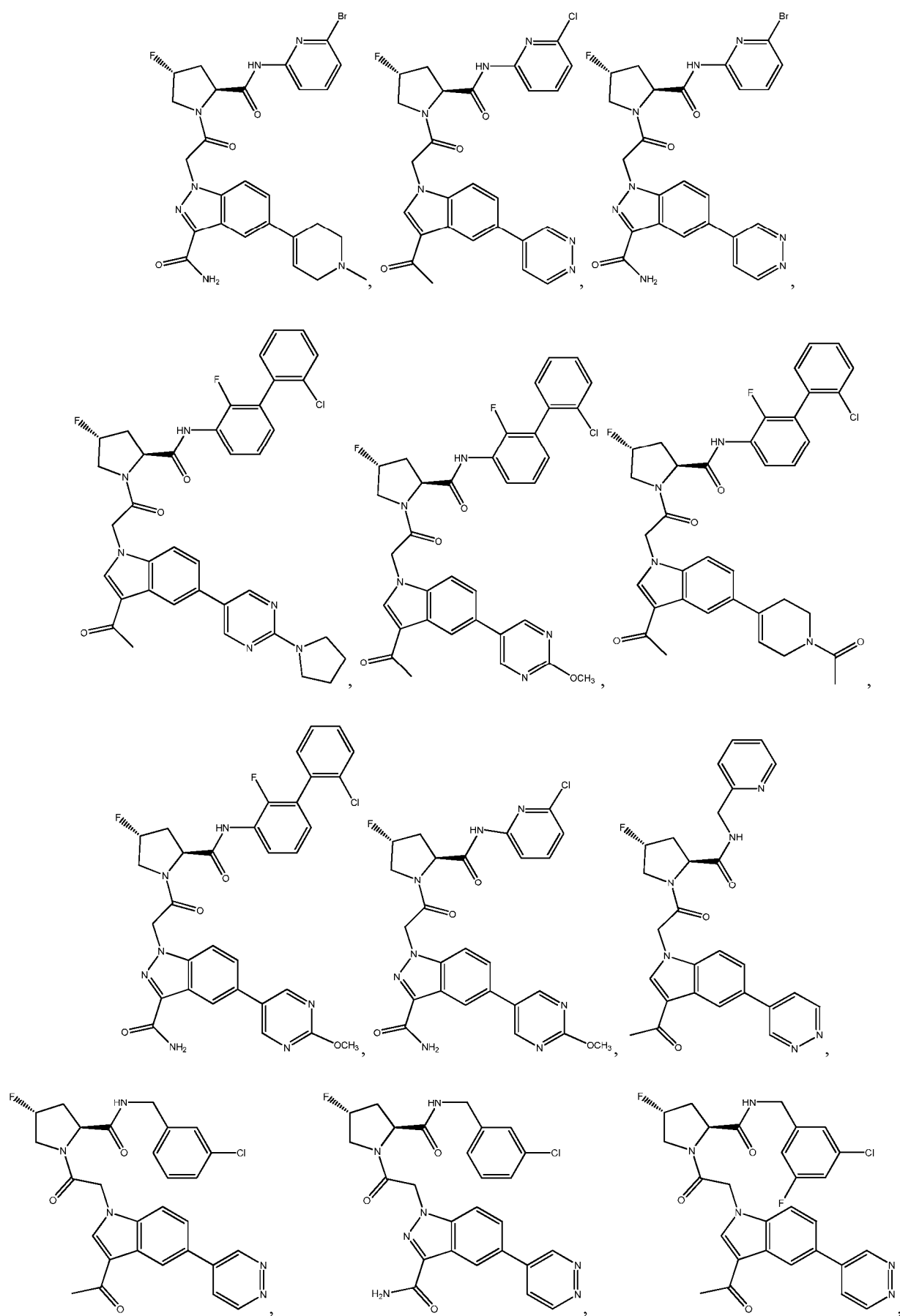


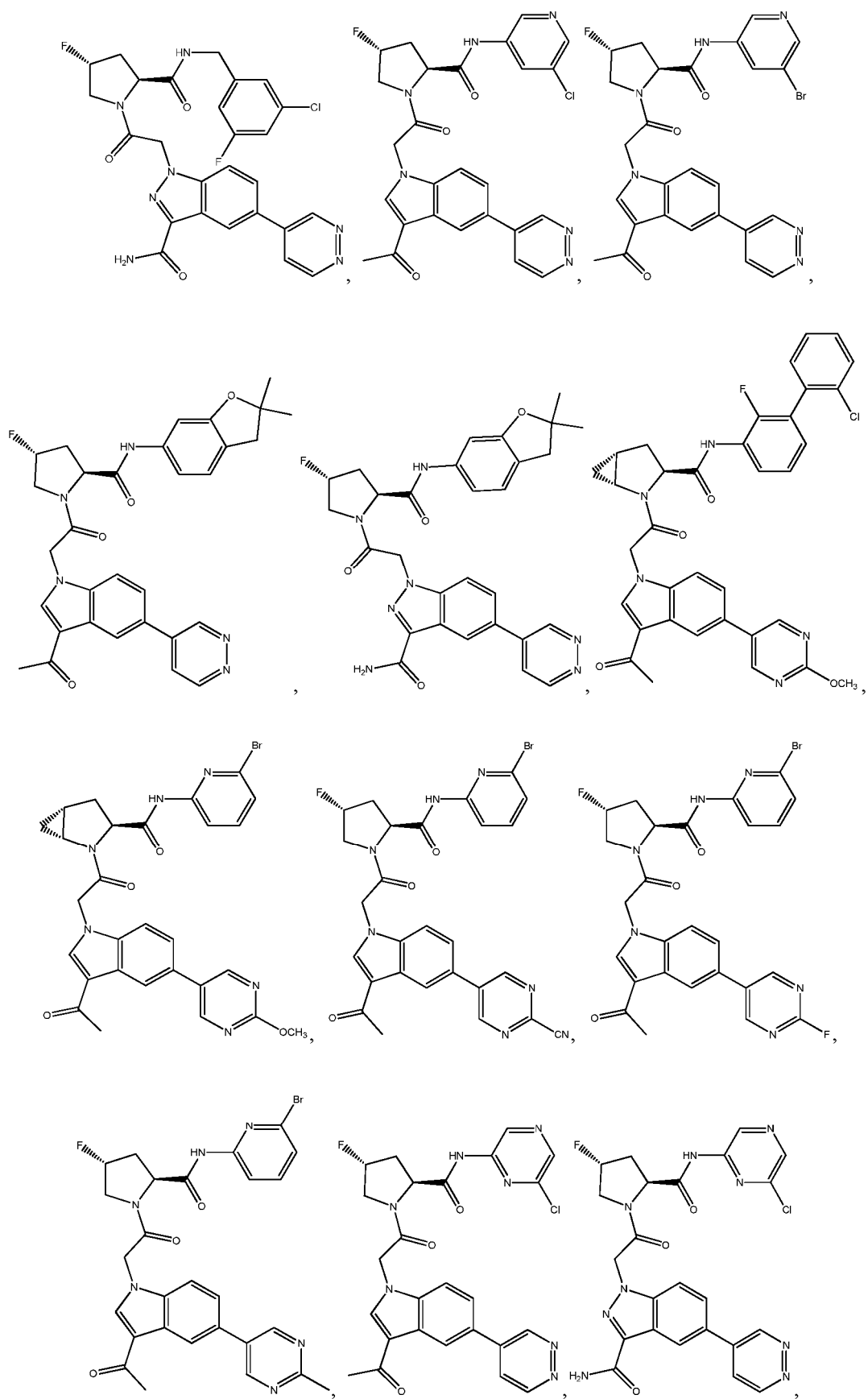
10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre:

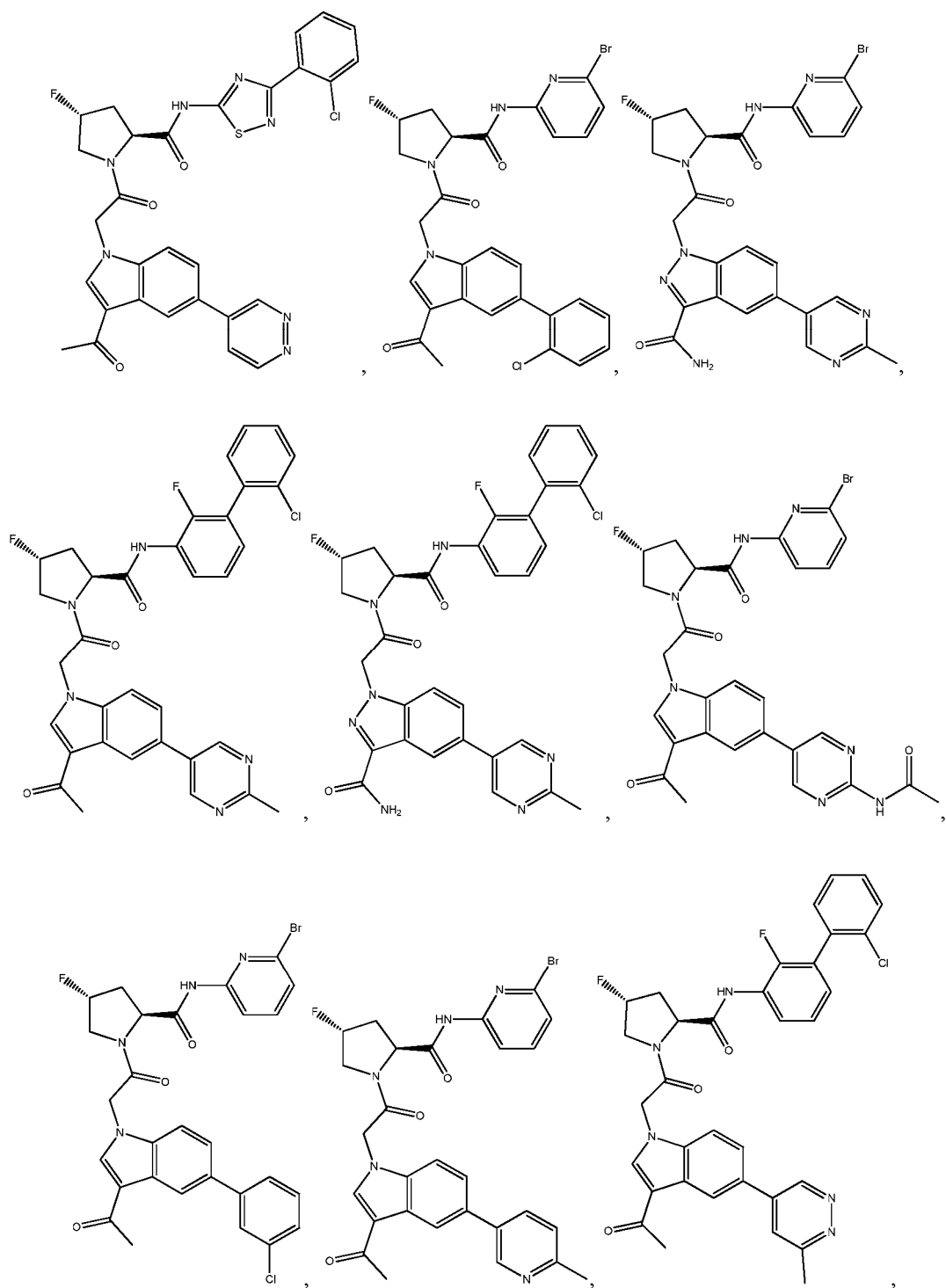


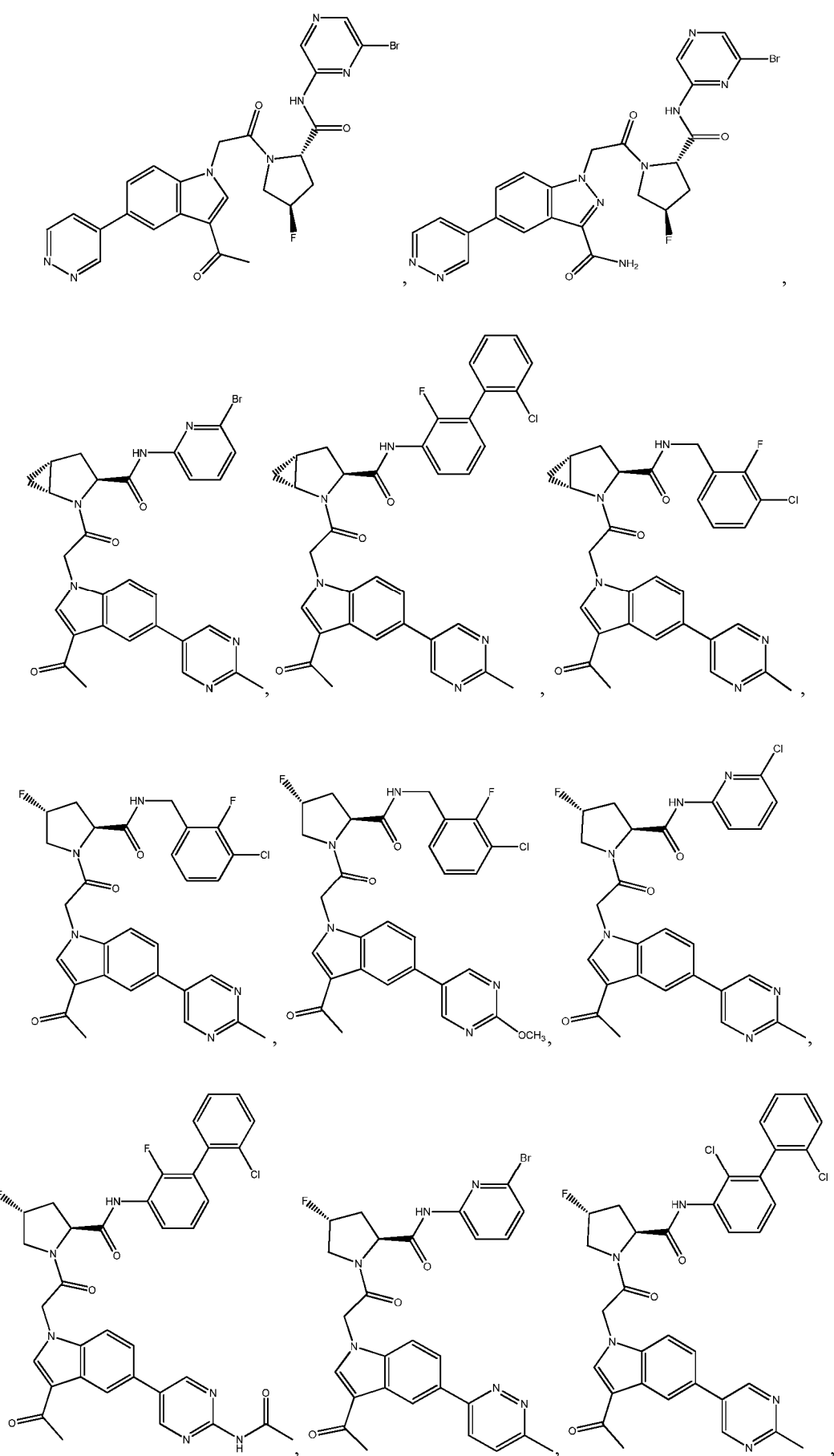


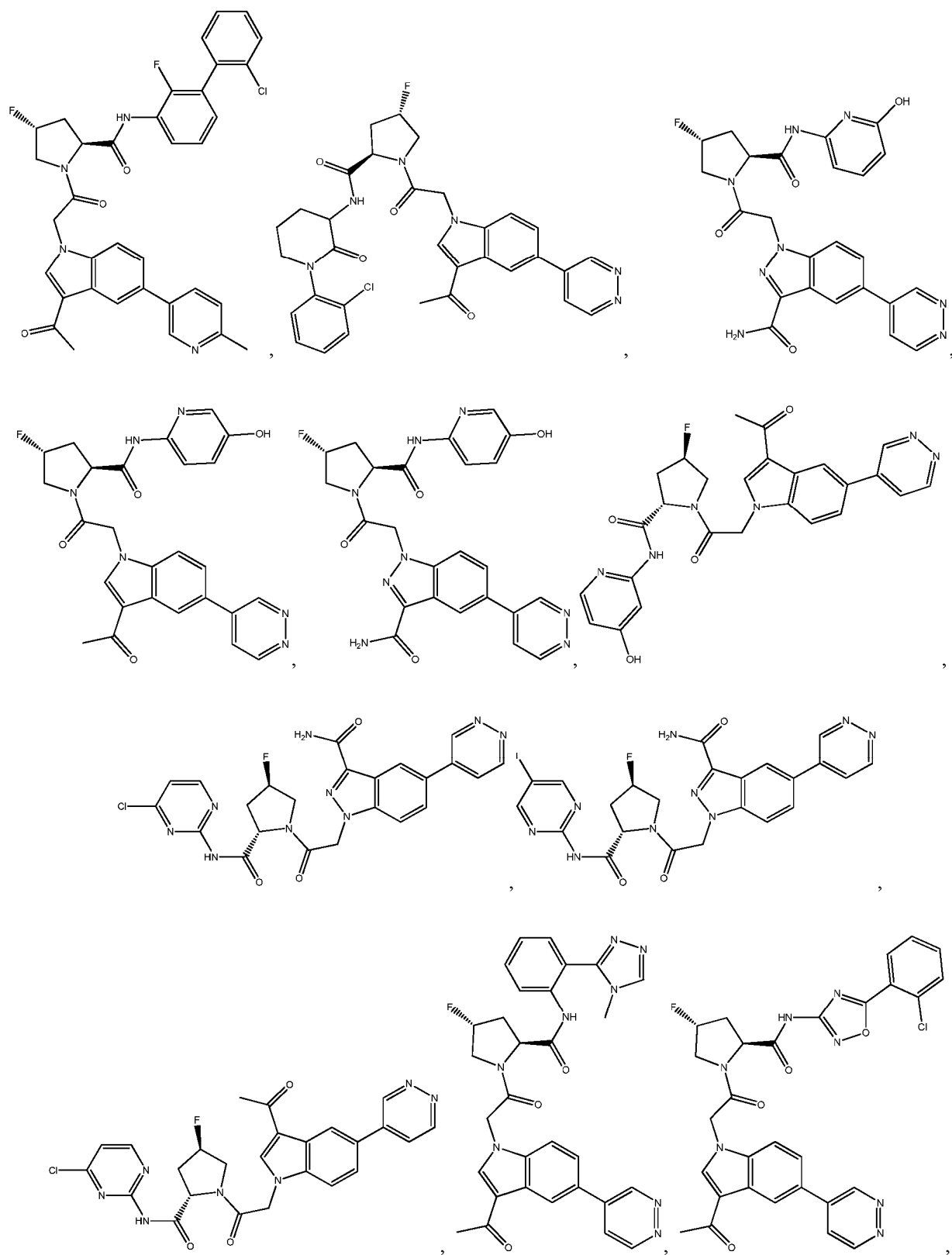


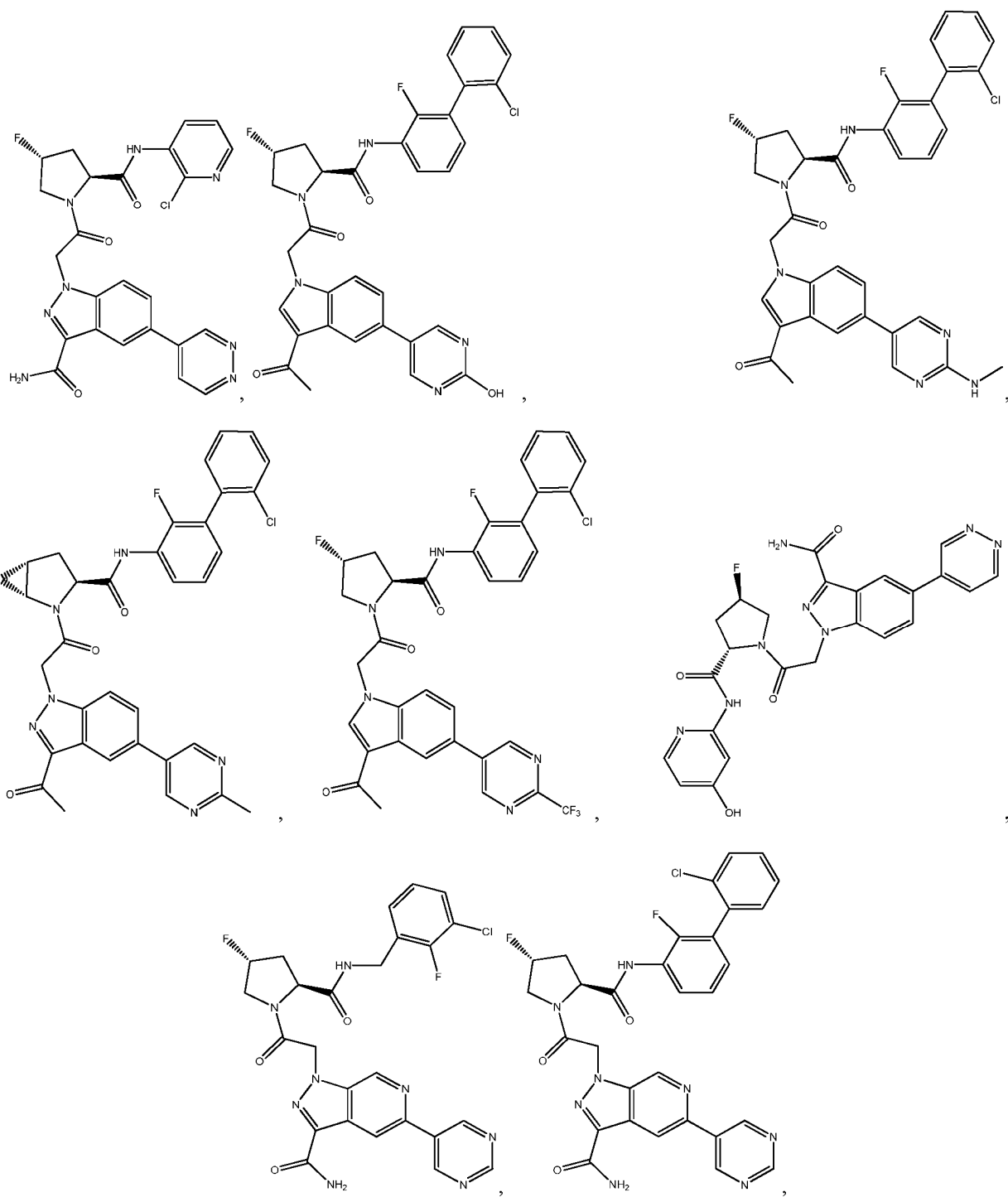




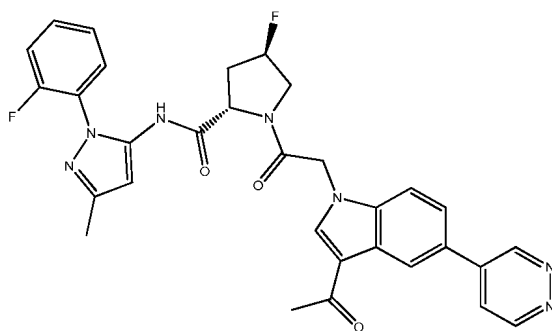






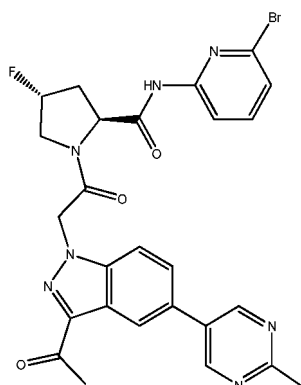


o



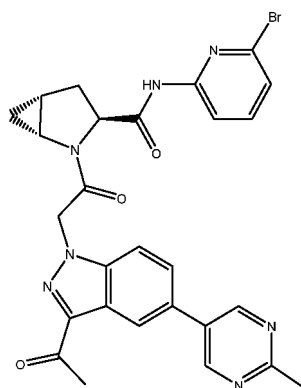
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 11. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

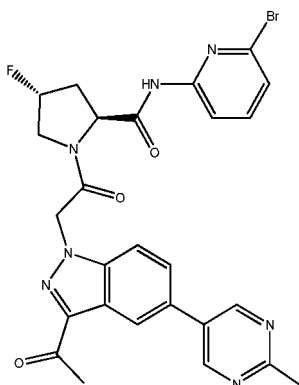
10 12. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en el que el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una composición farmacéutica de la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por el Factor D del complemento en un sujeto humano.

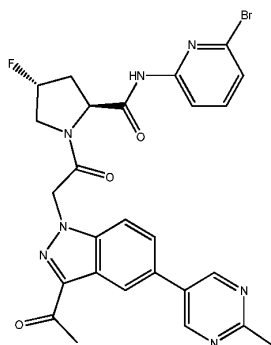
10 16. El compuesto o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 15, en el que el trastorno es degeneración macular relacionada con la edad (DME), degeneración retiniana, enfermedad oftálmica, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), esclerosis múltiple, artritis, artritis reumatoide, una enfermedad respiratoria, una enfermedad cardiovascular.

15 17. El compuesto o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 15, en el que el trastorno es glomerulonefritis C3.

18. El compuesto o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 15, en el que el trastorno es síndrome urémico hemolítico atípico.

20 19. El compuesto o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 15, en el que el trastorno es GNMP II.

20. El compuesto o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 15, en el que el compuesto es:



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 21. El compuesto o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 20, en el que el trastorno es degeneración macular relacionada con la edad (DME), degeneración retiniana, enfermedad oftálmica, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), esclerosis múltiple, artritis, artritis reumatoide, una enfermedad respiratoria o una enfermedad cardiovascular.

22. El compuesto o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 20, en el que el trastorno es glomerulonefritis C3.

35 23. El compuesto o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 20, en el que el trastorno es síndrome urémico hemolítico atípico.

40 24. El compuesto o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 20, en el que el trastorno es hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

25. El compuesto o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 20, en el que el trastorno es GNMP II.