

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 993 034**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
C07D 471/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.04.2019 PCT/US2019/025165**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2019 WO19195159**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2019 E 19782402 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2024 EP 3773563**

(54) Título: **Profármacos de antagonistas de c5ar bicíclicos condensados**

(30) Prioridad:

02.04.2018 US 201862651512 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.12.2024

(73) Titular/es:

**CHEMOCENTRYX, INC. (100.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320, US**

(72) Inventor/es:

**FAN, PINGCHEN;
LUI, REBECCA M.;
SINGH, RAJINDER;
MALI, VENKAT REDDY;
ZENG, YIBIN y
ZHANG, PENGLIE**

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 993 034 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

Profármacos de antagonistas de c5ar bicíclicos condensados

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El sistema del complemento desempeña un papel central en el aclaramiento de complejos inmunes y en respuestas inmunitarias a agentes infecciosos, antígenos extraños, células infectadas con virus y células tumorales. Una activación inapropiada o excesiva del sistema del complemento puede conducir a consecuencias nocivas, e incluso 10 potencialmente mortales, debido a una inflamación grave y una destrucción tisular resultante. Estas consecuencias se manifiestan clínicamente en diversos trastornos que incluyen choque séptico; lesión por isquemia/reperfusión miocárdica, así como intestinal; rechazo de injerto; fallo orgánico; nefritis; inflamación patológica; y enfermedades autoinmunitarias.

15 El sistema del complemento se compone de un grupo de proteínas que están presentes normalmente en el suero en un estado inactivo. La activación del sistema del complemento abarca principalmente tres rutas distintas, es decir, la ruta clásica, la alternativa y la de lectina (V. M. Holers, En Clinical Immunology: Principles and Practice, ed. R. R. Rich, Mosby Press; 1996, 363-391): 1) La ruta clásica es una cascada dependiente de calcio/magnesio, que se activa normalmente mediante la formación de complejos de antígeno-anticuerpo. También puede activarse de una manera 20 independiente de anticuerpo mediante la unión de proteína C reactiva, complejada con ligando, y mediante muchos patógenos que incluyen bacterias gram-negativas. 2) La ruta alternativa es una cascada dependiente de magnesio que se activa mediante la deposición y activación de C3 sobre ciertas superficies susceptibles (por ejemplo, polisacáridos de la pared celular de levadura y bacterias, y ciertos materiales biopoliméricos). 3) La ruta de la lectina implica la unión inicial de lectina de unión a manosa y la activación posterior de C2 y C4, que son comunes a la ruta 25 clásica (Matsushita, M. et al., J. Exp. Med. 176: 1497-1502 (1992); Suankratay, C. et al., J. Immunol. 160: 3006-3013 (1998)).

30 La activación de la ruta del complemento genera fragmentos biológicamente activos de proteínas del complemento, por ejemplo, anafilatoxinas C3a, C4a y C5a y complejos de ataque a la membran (MAC) C5b-9, todos los cuales median en respuestas inflamatorias afectando a quimiotaxis de los leucocitos; activando macrófagos, neutrófilos, plaquetas, mastocitos y células endoteliales; y aumentando la permeabilidad vascular, la citólisis y la lesión tisular.

35 El complemento C5a es uno de los mediadores proinflamatorios más potentes del sistema del complemento (el péptido C5a anafiláctico es 100 veces más potente, en una base molar, a la hora de provocar respuestas inflamatorias que C3a). C5a es la forma activada de C5 (190 kD, peso molecular). C5a está presente en el suero humano a aproximadamente 80 µg/ml (Kohler, P. F. et al., J. Immunol. 99: 1211-1216 (1967)). Se compone de dos cadenas polipeptídicas, α y β, con pesos moleculares aproximados de 115 kD y 75 kD, respectivamente (Tack, B. F. et al., Biochemistry 18: 1490-1497 (1979)). Biosintetizado como promolécula monocatenaria, C5 es escinde 40 enzimáticamente en una estructura de dos cadenas durante el procesamiento y la secreción. Tras la escisión, las dos cadenas se mantienen juntas mediante al menos un enlace disulfuro así como interacciones no covalentes (Ooi, Y. M. et al., J. Immunol. 124: 2494-2498(1980)).

45 C5 se escinde en los fragmentos C5a y C5b durante la activación de las rutas del complemento. Las enzimas convertasas responsables de la activación de C5 son complejos de múltiples subunidades de C4b, C2a y C3b para la ruta clásica, y de (C3b)₂, Bb y P para la ruta alternativa (Goldlust, M. B. et al., J. Immunol. 113: 998-1007 (1974); Schreiber, R. D. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 75: 3948-3952 (1978)). C5 se activa mediante escisión en la posición 74-75 (Arg-Leu) en la cadena α. Tras la activación se libera el péptido de 74 aminoácidos, de 11,2 kD, C5a de la porción aminoterminal de la cadena α. Tanto C5a como C3a son estimuladores potentes de neutrófilos y monocitos (Schindler, R. et al., Blood 76: 1631-1638 (1990); Haeffner-Cavaillon, N. et al., J. Immunol. 138: 794-700 (1987); Cavaillon, J. M. et al., Eur. J. Immunol. 20: 253-257 (1990)).

55 Además de sus propiedades anafiláxicas, C5a induce la migración quimiotáctica de neutrófilos (Ward, P. A. et al., J. Immunol. 102: 93-99 (1969)), eosinófilos (Kay, A. B. et al., Immunol. 24: 969-976 (1973)), basófilos (Lett-Brown, M. A. et al., J. Immunol. 117: 246-252 1976)) y monocitos (Snyderman, R. et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 138: 387-390 1971)). Tanto C5a como C5b-9 activan células endoteliales para expresar moléculas de adhesión esenciales para el secuestro de leucocitos activados, que median en la inflamación y lesión tisular (Foreman, K. E. et al., J. Clin. Invest. 94: 1147-1155 (1994); Foreman, K. E. et al., Inflammation 20: 1-9 (1996); Rollins, S. A. et al., Transplantation 69: 1959-1967 (2000)). C5a media también en reacciones inflamatorias provocando la contracción del músculo liso, aumentando la permeabilidad vascular, induciendo la desgranulación de basófilos y mastocitos e induciendo la liberación de 60 proteasas lisosomales y radicales libres oxidativos (Gerard, C. et al., Ann. Rev. Immunol. 12: 775-808 (1994)). Además, C5a modula la expresión génica de fase aguda hepática y aumenta la respuesta inmunitaria global aumentando la producción de TNF-α, IL-1-β, IL-6, IL-8, prostaglandinas y leucotrienos (Lambris, J. D. et al., En: The Human Complement System in Health and Disease, Volanakis, J. E. ed., Marcel Dekker, Nueva York, págs. 83-118).

65 Se cree que los efectos anafilácticos y quimiotácticos de C5a están mediados a través de su interacción con el receptor de C5a. El receptor de C5a humano (C5aR) es un receptor acoplado a proteína G unido a membrana de 52 kD y se

- expresa en neutrófilos, monocitos, basófilos, eosinófilos, hepatocitos, músculo liso pulmonar y células endoteliales, y tejidos glomerulares renales (Van-Epps, D. E. *et al.*, J. Immunol. 132: 2862-2867 (1984); Haviland, D. L. *et al.*, J. Immunol. 154:1861-1869 (1995); Wetsel, R. A., Immunol. Leff. 44: 183-187 (1995); Buchner, R. R. *et al.*, J. Immunol. 155: 308-315 (1995); Chenowet, D. E. *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. 75: 3943-3947 (1978); Zwirner, J. *et al.*, Mol. Immunol. 36:877-884 (1999)). El sitio de unión a ligando de C5aR es complejo y consiste en al menos dos dominios de unión separables físicamente. Uno se une al extremo aminoterminal de C5a amino (aminoácidos 1-20) y al núcleo ligado a disulfuro (aminoácidos 21-61), mientras que el segundo se une al extremo carboxiterminal de C5a (aminoácidos 62-74) (Wetsel, R. A., Curr. Opin. Immunol. 7: 48-53 (1995)).
- 5 C5a desempeña papeles importantes en la inflamación y lesión tisular. En la derivación cardiopulmonar y la hemodiálisis, C5a se forma como resultado de la activación de la ruta del complemento alternativa cuando la sangre humana entra en contacto con la superficie artificial de la máquina cardiopulmonar o la máquina de diálisis renal (Howard, R. J. *et al.*, Arch. Surg. 123: 1496-1501 (1988); Kirklin, J. K. *et al.*, J. Cardiovasc. Surg. 86: 845-857 (1983); Craddock, P. R. *et al.*, N. Engl. J. Med. 296: 769-774 (1977)). C5a provoca una permeabilidad capilar aumentada y edema, broncoconstricción, vasoconstricción pulmonar, activación de leucocitos y plaquetas e infiltración a los tejidos, en particular el pulmón (Czermak, B. J. *et al.*, J. Leukoc. Biol. 64: 40-48 (1998)). Se mostró que la administración de un anticuerpo monoclonal anti-C5a reduce la derivación cardiopulmonar y la disfunción endotelial coronaria inducida por cardioplejía (Tofukuji, M. *et al.*, J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 116: 1060-1068 (1998)).
- 10 C5a está implicado también en el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), el trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD) y el fallo multiorgánico (MOF) (Hack, C. E. *et al.*, Am. J. Med. 1989; 86: 20-26; Hammerschmidt DE *et al.* Lancet 1980; 1: 947-949; Heideman M. *et al.* J. Trauma 1984; 4: 1038-1043; Marc, MM, *et al.*, Am. J. Respir. Cell and Mol. Biol., 2004: 31: 216-219). C5a aumenta la producción de monocitos de dos citocinas proinflamatorias importantes, TNF- α y IL-1. También se ha mostrado que C5a desempeña un papel importante en el desarrollo de lesión tisular, y particularmente lesión pulmonar, en modelos de animal de choque séptico (Smedegard G *et al.* Am. J. Pathol. 1989; 135: 489-497; Markus, S., *et al.*, FASEB Journal (2001), 15: 568-570). En modelos de sepsis que usan ratas, cerdos y primates no humanos, los anticuerpos anti-C5a administrados a los animales antes del tratamiento con endotoxina o *E. coli* dieron como resultado una lesión tisular disminuida, así como una producción disminuida de IL-6 (Smedegard, G. *et al.*, Am. J. Pathol. 135: 489-497 (1989); Hopken, U. *et al.*, Eur. J. Immunol. 26: 1103-1109 (1996); Stevens, J. H. *et al.*, J. Clin. Invest. 77: 1812-1816 (1986)). Lo más importante, se ha mostrado que el bloqueo de C5a con anticuerpos policlonales anti-C5a mejora significativamente las tasas de supervivencia en un modelo de ligación/perforación cecal de sepsis en ratas (Czermak, B.J. *et al.*, Nat. Med. 5: 788-792 (1999)). Este modelo comparte muchos aspectos de la manifestación clínica de sepsis en humanos (Parker, S.J. *et al.*, Br. J. Surg. 88: 22-30 (2001)). En el mismo modelo de sepsis, se mostró que los anticuerpos anti-C5a inhibían la apoptosis de timocitos (Guo, R.F. *et al.*, J. Clin. Invest. 106: 1271-1280 (2000)) y prevenían MOF (Huber-Lang, M. *et al.*, J. Immunol. 166: 1193-1199 (2001)). Los anticuerpos anti-C5a eran también protectores en un modelo de factor de veneno de cobra de lesión pulmonar en ratas y en la lesión pulmonar inducida por complejo inmune (Mulligan, M. S. *et al.* J. Clin. Invest. 98: 503-512 (1996)). La importancia de C5a en la lesión pulmonar mediada por complejo inmune se confirmó posteriormente en ratones (Bozic, C. R. *et al.*, Science 26: 1103-1109 (1996)).
- 20 40 Se ha encontrado que C5a es un mediador principal en la lesión por isquemia-reperfusión miocárdica. El agotamiento del complemento redujo el tamaño del infarto de miocardio en ratones (Weisman, H. F. *et al.*, Science 249: 146-151 (1990)) y el tratamiento con anticuerpos anti-C5a redujo la lesión en un modelo de rata de isquemia-reperfusión de las extremidades posteriores (Bless, N. M. *et al.*, Am. J. Physiol. 276: L57-L63 (1999)). La lesión por reperfusión durante el infarto de miocardio se redujo también notablemente en cerdos que se trataron con una IgG anti-C5a monoclonal (Amsterdam, E. A. *et al.*, Am. J. Physiol. 268:H448-H457 (1995)). Un antagonista de C5aR humano recombinante reduce el tamaño del infarto en un modelo porcino de revascularización quirúrgica (Riley, R. D. *et al.*, J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 120: 350-358 (2000)).
- 25 50 Los neutrófilos accionados por C5a contribuyen también a muchas enfermedades bullosas (por ejemplo, penfigoide bulloso, pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo). Estos son trastornos inflamatorios crónicos y recurrentes caracterizados clínicamente por ampollas estériles que aparecen en el espacio subepidérmico de la piel y la mucosa. Aunque se cree que los autoanticuerpos para queratinocitos ubicados en las membranas basales cutáneas son la base del desprendimiento de queratinocitos basales epidérmicos de la membrana basal subyacente, las ampollas se
- 30 55 caracterizan también por la acumulación de neutrófilos tanto en las capas dérmicas superiores como dentro de las cavidades de las ampollas. En modelos experimentales, una reducción de neutrófilos o la ausencia de complemento (total o selectiva para C5) puede inhibir la formación de ampollas subepidérmicas, incluso en presencia de altos títulos de autoanticuerpos.
- 35 60 Los niveles del complemento están elevados en pacientes con artritis reumatoide (Jose, P. J. *et al.*, Ann. Rheum. Dis. 49: 747-752 (1990); Grant, E.P., *et al.*, J. of Exp. Med., 196(11): 1461-1471, (2002)), nefritis por lupus (Bao, L., *et al.*, Eur. J. of Immunol., 35(8), 2496-2506, (2005)) y lupus eritematoso sistémico (SLE) (Porcel, J. M. *et al.*, Clin. Immunol. Immunopathol. 74: 283-288 (1995)). Los niveles de C5a se correlacionan con la gravedad del estado patológico. La artritis inducida por colágeno en ratones y ratas se asemeja a la enfermedad artística reumatoide en el humano. Los ratones deficientes en el receptor de C5a demostraron una protección completa frente a la artritis inducida mediante

la inyección de Ac anti-colágeno monoclonales (Banda, N.K., *et al.*, J. of Immunol., 2003, 171: 2109-2115). Por tanto, la inhibición de C5a y/o del receptor de C5a (C5aR) podría ser útil a la hora de tratar estas enfermedades crónicas.

Se cree que el sistema del complemento está activado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) y se cree que desempeña un papel en la patogenia de la enfermedad. Se han encontrado productos del complemento activados en la cara luminal de células epiteliales superficiales, así como en la mucosa muscular y en vasos sanguíneos submucosos en pacientes con IBD (Woodruff, T.M., *et al.*, J of Immunol., 2003, 171: 5514-5520).

La expresión de C5aR está regulada por incremento en astrocitos reactivos, la microglía y células endoteliales en un sistema nervioso central humano inflamado (Gasque, P. *et al.*, Am. J. Pathol. 150: 31-41 (1997)). C5a podría estar implicado en enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer (Mukherjee, P. *et al.*, J. Neuroimmunol. 105: 124-130 (2000); O'Barr, S. *et al.*, J. Neuroimmunol. (2000) 105: 87-94; Farkas, I., *et al.* J. Immunol. (2003) 170:5764-5771), la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Pick y encefalopatías espongiformes transmisibles. La activación de C5aR neuronal puede inducir apoptosis (Farkas I *et al.* J. Physiol. 1998; 507: 679-687).

Por tanto, la inhibición de C5a y/o C5aR podría ser también útil a la hora de tratar enfermedades neurodegenerativas.

Hay alguna evidencia de que la producción de C5a empeora la inflamación asociada con la dermatitis atópica (Neuber, K., *et al.*, Immunology 73:83-87, (1991)) y la urticaria crónica (Kaplan, A.P., J. Allergy Clin. Immunol. 114; 465-474, (2004)).

Se sabe ahora que la psoriasis es una enfermedad mediada por células T (Gottlieb, E. L. *et al.*, Nat. Med. 1: 442-447 (1995)). Sin embargo, los neutrófilos y los mastocitos también pueden estar implicados en la patogenia de la enfermedad (Terui, T. *et al.*, Exp. Dermatol. 9: 1-10; 2000); Werfel, T. *et al.*, Arch. Dermatol. Res. 289: 83-86 (1997)).

Se observa acumulación de neutrófilos bajo el estrato córneo en las áreas altamente inflamadas de placas psoriásicas, y extractos de lesión psoriásica (escama) contienen niveles altamente elevados de C5a y presentan una actividad quimiotáctica potente frente a los neutrófilos, un efecto que puede inhibirse mediante la adición de un anticuerpo C5a. Las células T y los neutrófilos son atraídas químicamente por C5a (Nataf, S. *et al.*, J. Immunol. 162: 4018-4023 (1999); Tsuji, R. F. *et al.*, J. Immunol. 165: 1588-1598 (2000); Cavaillon, J. M. *et al.*, Eur. J. Immunol. 20: 253-257 (1990)).

Adicionalmente, se ha demostrado que la expresión de C5aR en células dendríticas plasmacitoides (pDC) aisladas de lesiones de lupus eritematoso cutáneo y se ha mostrado que estas células presentan un comportamiento quimiotáctico frente a C5a, lo que sugiere que un bloqueo de C5aR en pDC podría ser eficaz a la hora de reducir la infiltración de pDC a piel inflamada tanto en SLE como en psoriasis. Por tanto, C5a podría ser una diana terapéutica importante para el tratamiento de la psoriasis.

Los complejos inmunes (IC) que contienen inmunoglobulina G contribuyen a la fisiopatología en un número de enfermedades autoinmunitarias, tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad de Sjogren, síndrome de Goodpasture y neumonitis por hipersensibilidad (Madaio, M. P., Semin. Nephrol. 19: 48-56 (1999); Korganow, A. S. *et al.*, Immunity 10: 451-459 (1999); Bolten, W. K., Kidney Int. 50: 1754-1760 (1996); Ando, M. *et al.*, Curr. Opin. Pulm. Med. 3: 391-399 (1997)). Estas enfermedades son altamente heterogéneas y afectan generalmente

a uno o más de los siguientes órganos: piel, vasos sanguíneos, articulaciones, riñones, corazón, pulmones, sistema nervioso e hígado (incluyendo cirrosis y fibrosis hepática). El modelo animal clásico para la respuesta inflamatoria en estas enfermedades de IC es la reacción de Arthus, que presenta la infiltración de células polimorfonucleares, hemorragia y exudación del plasma (Arthus, M., C.R. Soc. Biol. 55: 817-824 (1903)). Estudios recientes muestran que los ratones deficientes en C5aR están protegidos frente a la lesión tisular inducida por IC (Kohl, J. *et al.*, Mol. Immunol. 36: 893-903 (1999); Baumann, U. *et al.*, J. Immunol. 164: 1065-1070 (2000)). Los resultados son consistentes con la observación de que un antagonista anti-C5aR peptídico pequeño inhibe la respuesta inflamatoria provocada por la deposición de IC (Strachan, A. J. *et al.*, J. Immunol. 164: 6560-6565 (2000)). Junto con su receptor, C5a desempeña un papel importante en la patogenia de enfermedades de IC. Los inhibidores de C5a y C5aR podrían ser útiles para tratar estas enfermedades.

Descripción de la técnica relacionada:

Se ha notificado que el antagonista del receptor de C5a de base no peptídica es efectivo para tratar el choque endotóxico en ratas (Strachan, A.J., *et al.*, J. of Immunol. (2000), 164(12): 6560-6565); y para tratar IBD en un modelo de rata (Woodruff, T.M., *et al.*, J of Immunol., 2003, 171: 5514-5520). También se han descrito moduladores del receptor de C5a de base no peptídica en la bibliografía de patentes por Neurogen Corporation (por ejemplo, documentos WO2004/043925, WO2004/018460, WO2005/007087, WO03/082826, WO03/08828, WO02/49993, WO03/084524); Dompe S.P.A. (documento WO02/029187); la Universidad de Queensland (documento WO2004/100975); y ChemoCentryx (documento WO2010/075257). También se han descrito antagonistas de C5aR solubles en el documento WO2017/176620.

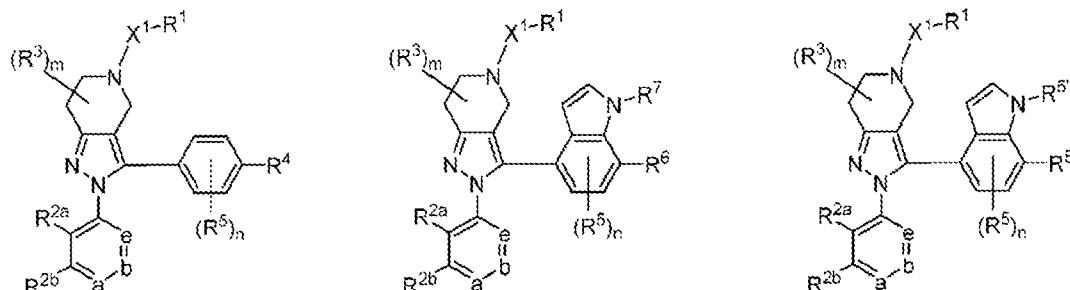
Hay una evidencia experimental considerable en la bibliografía que implica niveles aumentados de C5a con un número de enfermedades y trastornos, en particular en enfermedades y trastornos autoinmunes e inflamatorios. Por tanto, sigue habiendo una necesidad en la técnica de nuevos moduladores de moléculas orgánicas pequeñas, por ejemplo, agonistas, preferiblemente antagonistas, agonistas parciales, del receptor de C5a (C5aR) que sean útiles para inhibir

eventos patogénicos, por ejemplo, quimiotaxis, asociados con niveles aumentados de actividad de anafilatoxina. La presente invención satisface esta y otras necesidades.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCIÓN

5

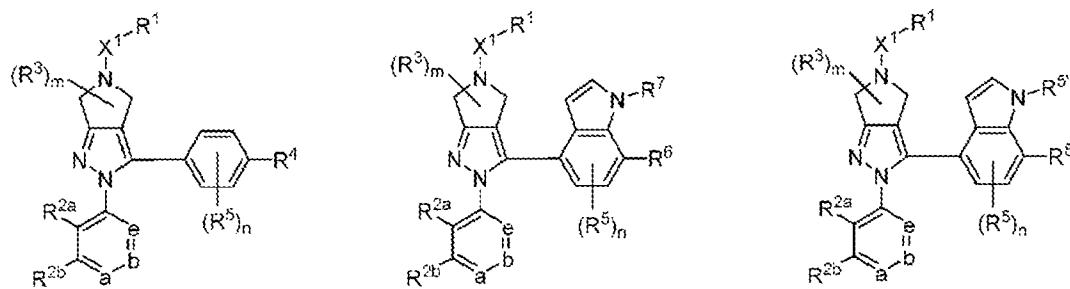
En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmulas (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB) y (IIC):



IA

IB

IC



10

II A

II B

II C

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que los símbolos, las letras y los subíndices n, m, a, b, e, X¹, R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen los significados proporcionados en la descripción a continuación.

- 15 Además de los compuestos proporcionados en el presente documento, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de estos compuestos, así como métodos para el uso de estos compuestos en métodos terapéuticos, principalmente para tratar enfermedades asociadas con la actividad de señalización de C5a.
- 20 En aún otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos y una composición farmacéutica para su uso en métodos de diagnóstico de enfermedad en un individuo. En estos métodos, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran en forma etiquetada a un sujeto, seguido de obtención de imágenes diagnósticas para determinar la presencia o ausencia de C5aR y/o la ubicación de células que expresan un receptor C5aR. En un aspecto relacionado dado a conocer en el presente documento, se lleva a cabo un método de diagnóstico de enfermedad poniendo en contacto una muestra de tejido o de sangre con un compuesto etiquetado tal como se proporciona en el presente documento y determinando la presencia, la ausencia, la cantidad o la ubicación de C5aR en la muestra.
- 25

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

30

La Figura 1 muestra la liberación del producto intermedio de compuesto activo 4 del compuesto del ejemplo 1 (0,5 mg/kg de equiv. molares, AUC= 4.160 ng.hr/ml).

35 La Figura 2 muestra la liberación de producto intermedio de compuesto activo 1 del compuesto del ejemplo 4 (0,5 mg/kg de equiv. molares, AUC=753 ng.hr/ml).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Abreviatura y definiciones

40

El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se establezca lo contrario, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, que tiene el número de átomos de carbono designado (es

decir C₁₋₈ significa de uno a ocho carbonos). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. El término "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más dobles enlaces. De manera similar, el término "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más triples enlaces. Los ejemplos de tales grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), isobutenilo, 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros superiores. El término "cicloalquilo" se refiere a anillos hidrocarbonados que tienen el número indicado de átomos de anillo (por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₆) y que están completamente saturados o que tienen no más de un doble enlace entre los vértices de anillo. "Cicloalquilo" pretende hacer referencia también a anillos hidrocarbonados bicíclicos y policíclicos tales como, por ejemplo, bíciclo[2.2.1]heptano, bíciclo[2.2.2]octano, etc. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionados de N, O y S, estando los átomos de nitrógeno y de azufre opcionalmente oxidados, y estando el/los átomo(s) de nitrógeno opcionalmente cuaternizados. El heterocicloalquilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, uno bicíclico o uno policíclico. Los ejemplos no limitativos de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, butirolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S-óxido de tiomorfolina, piperazina, pirano, píridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrofurano, tetrahidrotifeno, quinuclidina y similares. Un grupo heterocicloalquilo puede unirse al resto de la molécula a través de un carbono de anillo o un heteroátomo.

El término "alquileno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un alcano, tal como se ejemplifica mediante -CH₂CH₂CH₂CH₂- . Normalmente, un grupo alquilo (o alquileno) tendrá desde 1 hasta 24 átomos de carbono, prefiriéndose aquellos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono en la presente invención. Un "alquilo inferior" o "alquileno inferior" es un grupo alquilo o alquileno de cadena más corta, que tiene generalmente cuatro o menos átomos de carbono. De manera similar, "alquenileno" y "alquinileno" hacen referencia a las formas insaturadas de "alquileno" que tienen dobles o triples enlaces, respectivamente.

El término "heteroalquilo", por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se establezca lo contrario, una cadena lineal o ramificada estable, o radical hidrocarbonado cíclico, o combinaciones de los mismos, que consiste en el número establecido de átomos de carbono y desde uno hasta tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, y pudiendo estar los átomos de nitrógeno y de azufre opcionalmente oxidado y pudiendo estar el heteroátomo de nitrógeno opcionalmente cuaternizado. El/Los heteroátomo(s) O, N y S puede(s) estar situados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo Si puede estar situado en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluyendo la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ y -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃ y -CH₂-O-Si(CH₃)₃. De manera similar, los términos "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo" por sí mismos o en combinación con otro término, significan, a menos que se establezca lo contrario, un grupo alquenilo o grupo alquinilo, respectivamente, que contiene el número establecido de carbonos y que tiene desde uno hasta tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, y pudiendo estar los átomos de nitrógeno y de azufre opcionalmente oxidados y pudiendo estar el heteroátomo de nitrógeno opcionalmente cuaternizado. El/Los heteroátomo(s) O, N y S puede(n) estar situado en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo.

El término "heteroalquileno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente, saturado o insaturado o poliinsaturado, derivado de heteroalquilo, tal como se ejemplifica mediante -CH₂-CH₂-S-CH₂CH₂- y -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂- , -O-CH₂-CH=CH-, -CH₂-CH=C(H)CH₂-O-CH₂- y -S-CH₂-C=C-. Para los grupos heteroalquileno, los heteroátomos pueden ocupar también cualquiera o ambos de los extremos terminales de cadena (por ejemplo, alquilenoxi, alquilendoxi, alquilenamino, alquilendiamino y similares).

Los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalcoxi) se usan en su sentido convencional y hacen referencia a aquellos grupos alquilo unidos al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre, respectivamente. Adicionalmente, para los grupos dialquilamino, las porciones alquilo pueden ser iguales o diferentes, y pueden también combinarse para formar un anillo de 3-7 miembros con el átomo de nitrógeno al que están unidas cada una. Por consiguiente, un grupo representado como -NR^aR^b pretende incluir piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, azetidinilo y similares.

El término "hidroxialquilo" se usa en su sentido convencional y se refiere a un grupo alquilo de cadena ramificada o lineal sustituido con al menos un grupo hidroxilo. El grupo hidroxilo puede estar en cualquier posición en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término "hidroxialquilo C₁₋₄" pretende incluir hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxiisopropilo y similares.

Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se establezca lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, los términos tales como "haloalquilo" pretenden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo C₁₋₄" pretende incluir trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

El término "arilo" significa, a menos que se establezca lo contrario, un grupo hidrocarbonado poliinsaturado, normalmente aromático, que puede ser un único anillo o múltiples anillos (hasta tres anillos) que están condensados entre sí o ligados covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos (o anillos) arilo que contienen desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionados de N, O y S, estando los átomos de nitrógeno y de azufre opcionalmente oxidados, y estando el/los átomo(s) de nitrógeno opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos no limitativos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo, mientras que los ejemplos no limitativos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimindinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, purinilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzoazoxazolilo, benzotriazolilo, bencisoazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizinilo, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolopiridil, imidazopiridinas, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo, tienilo y similares. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillo de arilo y heteroarilo indicados anteriormente se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables descritos más adelante.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen de aluminio, amonio, calcio, cobre, férrica, ferrosa, litio, magnesio, mangánica, manganosa, potasio, sodio, cinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas que se producen de manera natural y similares, tal como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas de poliamina, procaínas, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso, y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos tales como acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolulsulfónico, citrónico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos tales como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge, S.M., *et al*, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten a los compuestos convertirse en sales de adición o bien de base o bien de ácido.

Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto parental de la manera convencional. La forma parental del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tal como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma parental del compuesto para los propósitos de la presente invención.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que estén abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos de la presente invención presentan átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; se pretende que los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos, regiosímeros e isómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros independientes) estén todos abarcados dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención pueden contener también proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radioetiquetados con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio (³H), yodo-125 (¹²⁵I) o carbono-14 (¹⁴C). Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radiactivas o no, estén abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

El término "componente de profármaco" se refiere a un grupo que proporciona propiedades deseadas a un compuesto que mejoran, por ejemplo, la estabilidad del compuesto, el tiempo de circulación *in vivo* o la solubilidad. Un compuesto que porta un componente de profármaco se metaboliza (generalmente por medio de hidrólisis o enzimáticamente) tras la administración a un sujeto - dando como resultado un compuesto activo. Los compuestos con un componente de

profármaco solo pueden volverse activos tras la escisión, pero los compuestos con un componente de profármaco pueden tener actividad en sus formas sin reaccionar. Adicionalmente, un componente de profármaco puede ser en sí mismo activo. Los ejemplos de componentes de profármaco en esta divulgación se definen como el grupo P¹.

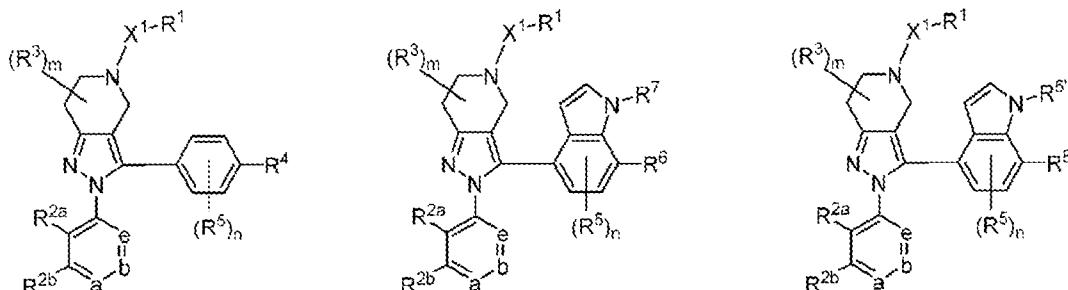
- 5 El término "aminoácido" se refiere a aminoácidos que se producen de manera natural y no naturales. Los aminoácidos
no naturales hacen referencia a compuestos que tienen la misma estructura química básica que un aminoácido que
se produce de manera natural, es decir, un carbono α que está unido a un hidrógeno, un grupo carboxilo, un grupo
amino y un grupo R, tal como, pero sin limitarse a, homoserina, norleucina, sulfóxido de metionina, metilsulfonio de
metionina. Tales análogos tienen grupos R modificados (tal como, ácido 2,5-diaminopentanoico) o estructuras
10 principales peptídicas modificadas, pero conservan la misma estructura química básica que un aminoácido que se
produce de manera natural. Los aminoácidos de la presente divulgación incluyen restos N-metilados y N-acilados.
Cuando el grupo terminal del aminoácido es un átomo de N, puede estar dimetilado.

- 15 Tal como se usa en el presente documento, una línea ondulada, "~~~~", que corta un enlace simple, doble o triple en
cualquier estructura química representada en el presente documento, representa la unión puntual del enlace simple,
doble o triple al resto de la molécula.

Descripción de las realizaciones

20 Compuestos

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmulas (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB) y (IIC):

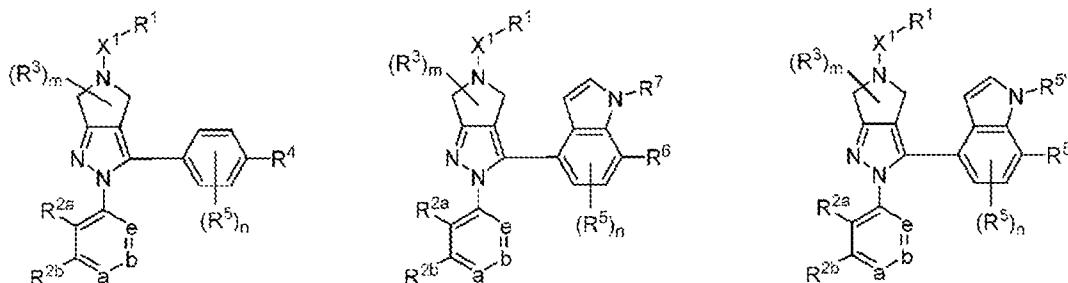


IA

IB

IC

25



IIA

IIB

IIC

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que,

- 30 el vértice de anillo a es N o C(R^{2c}), el vértice de anillo b es N o C(R^{2d}), y el vértice de anillo e es N o C(R^{2e}), no siendo
N más de uno de a, b y e;

X¹ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquíleno C₁₋₈, C(O), C(O)-alquíleno C₁₋₄ y S(O)₂;

- 35 R¹ se selecciona del grupo que consiste en

a) heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene desde 1 hasta 4 heteroátomos como vértices de anillo seleccionados
de N, O y S;

- 40 b) arilo C₆₋₁₀;

c) cicloalquilo C₃₋₈;

d) heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros que tiene desde 1 hasta 2 heteroátomos como vértices de anillo seleccionados de N, O y S; y

5 e) alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, -C(O)NR^{1a}R^{1b} y -CO₂R^{1a}; en los que R^{1a} y R^{1b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilo C₆₋₁₀ y -alquilen C₆₋₁₀-arilo C₆₋₁₀;

en las que el grupo -X¹-R¹ está sustituido opcionalmente con de 1 a 5 sustituyentes R^x;

10 R^{2a} y R^{2e} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, CN y halógeno, y al menos uno de R^{2a} y R^{2e} es distinto de hidrógeno;

15 R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, ciano y halógeno;

20 cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ e hidroxialquilo C₁₋₄, y opcionalmente dos grupos R³ en el mismo átomo de carbono están combinados para formar oxo (=O), y opcionalmente dos grupos R³ y los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 3-6 miembros con 0-2 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N y S;

25 R⁴ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: -NHP¹, -NHC(O)NHP¹, -CH₂NHP¹ y -CH₂NHC(O)NHP¹;

30 cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, halógeno, OH, CN, C(O)R^{5a} y CO₂R^{5a};

35 R^{5'} es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, C(O)R^{5a} y CO₂R^{5a}; en los que cada R^{5a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

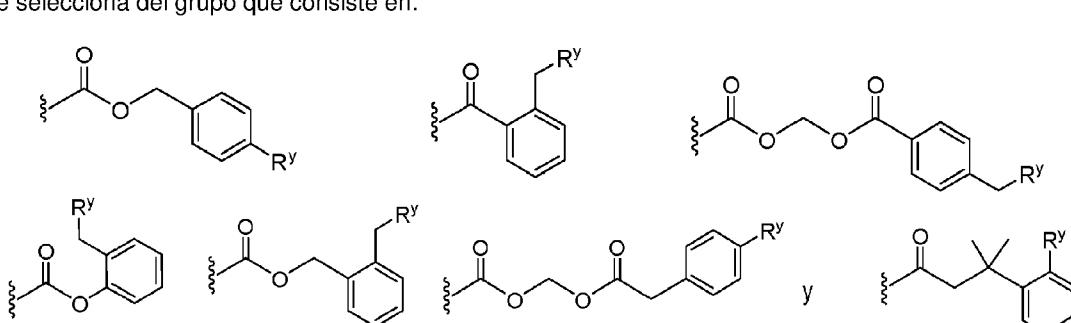
40 R⁶ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, ciano y halógeno;

45 R⁷ es P¹; y

R⁸ es -CH₂OP¹;

cada P¹:

40 (i) se selecciona del grupo que consiste en:



45

en los que

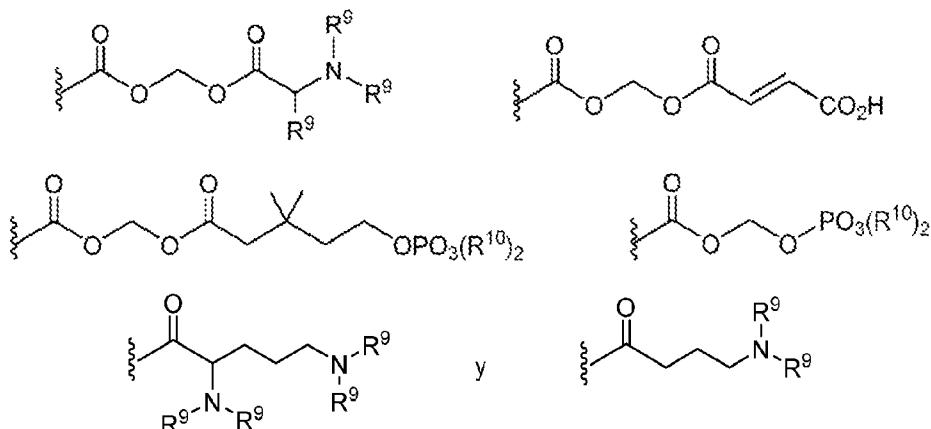
50 cada R^y se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OP(O)(OR^{y1})₂, -OC(O)CH₂N(R^{y2})₂, -N(R^{y2})₂ y piperazina;

cada R^{y1} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃ y bencilo;

cada R^{y2} es independientemente H o alquilo C₁₋₃; y

cada anillo fenilo que porta un sustituyente R^y o -CH₂R^y está sustituido adicionalmente con desde 0 hasta 3 miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitro, halógeno, CN, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ e hidroxialquilo C₁₋₄; o

- 5 (ii) se selecciona del grupo que consiste en:



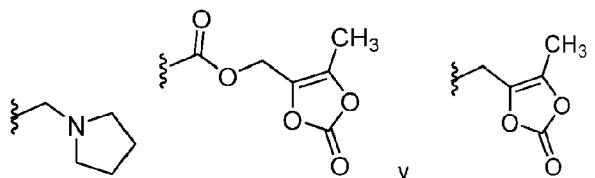
en los que cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₃; y

- 15 cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, fenilo y bencilo; o

(iii) se selecciona del grupo que consiste en -CH₂OH, -P(O)(OR¹⁰)₂ y -CH₂-O-P(O)(OR¹⁰)₂, en los que cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, fenilo y bencilo; o

- 20 (iv) selecciona del grupo que consiste en un aminoácido, un dipéptido y un tripéptido; o

(v) se selecciona del grupo que consiste en:



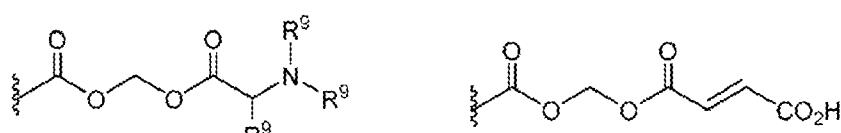
- 25 cada R^x se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, CO₂-alquilo C₁₋₄ y CONH₂;

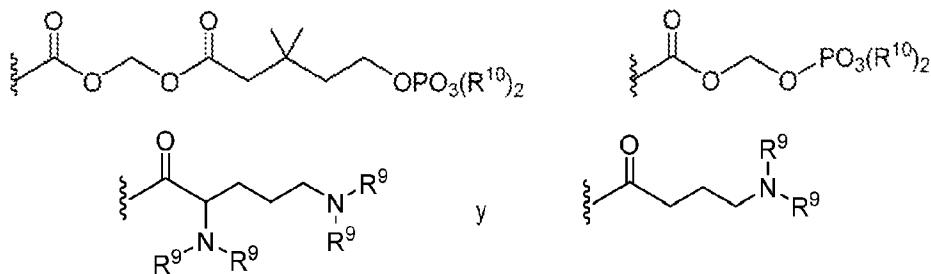
el subíndice m es 0, 1, 2, 3 o 4; y

- 30 el subíndice n es 0, 1, 2 o 3.

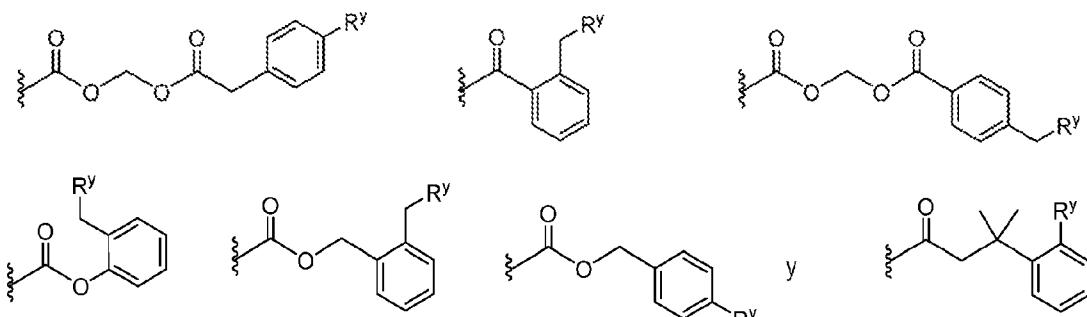
En un grupo de realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento tienen la fórmula (IA). En otro grupo de realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento tienen la fórmula (IB). En todavía otro grupo de realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento tienen la fórmula (IC). En aún otro grupo de realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento tienen la fórmula (IIA). En otro grupo de realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento tienen la fórmula (IIB). En todavía otro grupo de realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento tienen la fórmula (IIC).

- 40 En algunas realizaciones para los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como cualquiera de los grupos de realizaciones indicados anteriormente, P¹ se selecciona del grupo que consiste en:





- 5 en los que cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₃; y
cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, fenilo y bencilo.
- 10 En algunas realizaciones para los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como cualquiera de los grupos de realizaciones indicados anteriormente, P¹ se selecciona del grupo que consiste en:



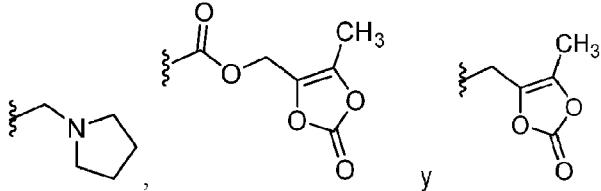
- 15 en los que
- 20 cada R^y se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OP(O)(OR^{y1})₂, -OC(O)CH₂N(R^{y2})₂, -N(R^{y2})₂ y piperazina;
- 25 cada R^{y1} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃ y bencilo;
- cada R^{y2} es independientemente H o alquilo C₁₋₃; y
- 30 cada anillo fenilo que porta un sustituyente R^y o -CH₂R^y está sustituido adicionalmente con desde 0 hasta 3 miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitro, halógeno, CN, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ e hidroxialquilo C₁₋₄.

- 35 En algunas realizaciones para los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como cualquiera de los grupos de realizaciones indicados anteriormente, P¹ se selecciona del grupo que consiste en -CF₂OH, -P(O)(OR¹⁰)₂ y -CH₂O-P(O)(OR¹⁰)₂, en los que cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, fenilo y bencilo,
- 40 En algunas realizaciones para los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como cualquiera de los grupos de realizaciones indicados anteriormente, P¹ se selecciona del grupo que consiste en un aminoácido, un dipéptido y un tripeptido. En algunas realizaciones, el aminoácido, dipéptido o tripeptido son aminoácidos naturales. En algunas realizaciones, los restos de aminoácido, dipéptido o tripeptido se seleccionan independientemente del grupo que consiste en glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, lisina, cisteína, aspartato, glutamato, histidina y fenilalanina, pudiendo el átomo de N de cada unidad de aminoácido estar metilado o acilado.

Los aminoácidos de la presente divulgación pueden estar ligados covalentemente al resto de la molécula por medio de cualquier medio adecuado. Los enlaces adecuados incluyen, pero no se limitan a, formación amida entre un grupo amina y un grupo hidroxilo, formación éster entre un grupo ácido carboxílico y un grupo hidroxilo, y formación sulfonamida (enlace N-S) entre un grupo tio y un grupo amino. Normalmente, los aminoácidos están ligados covalentemente al resto de la molécula por medio del grupo alfa-amino o el ácido alfa-carboxílico; sin embargo, cuando el grupo R del aminoácido incluye un grupo funcional, este puede servir también como punto de enlace. Por ejemplo, el ácido carboxílico de un glutamato puede servir como punto de enlace al resto de la molécula. De manera similar, el tiol de una cisteína puede servir también como punto de unión al resto de la molécula.

En algunas realizaciones para los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como cualquiera de los grupos de realizaciones indicados anteriormente, P¹ se selecciona del grupo que consiste en:

5



Con referencia a los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como cualquiera de los grupos de realizaciones indicados anteriormente, en ciertas realizaciones seleccionadas, X¹ es un enlace; en otras realizaciones seleccionadas, X¹ es C(O); en todavía otras realizaciones seleccionadas, X¹ es alquíleno C₁₋₈; en aún otras realizaciones seleccionadas, X¹ es C(O)-alquíleno C₁₋₄ o S(O)₂.

Con referencia a los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como cualquiera de los grupos de realizaciones seleccionadas indicadas anteriormente, en algunas realizaciones adicionales, R¹ es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene desde 1 hasta 4 heteroátomos como vértices de anillo seleccionados de N, O y S; y el grupo -X¹-R¹ está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes R^x. En realizaciones todavía adicionales, R¹ se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo y pirazinilo; y el grupo -X¹-R¹ está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes R^x.

Con referencia a los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como cualquiera de los grupos de realizaciones seleccionadas indicadas anteriormente, en algunas realizaciones adicionales, R¹ es arilo C₆₋₁₀; y el grupo -X¹-R¹ está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes R^x. En realizaciones todavía adicionales, R¹ es fenilo; y el grupo -X¹-R¹ está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes R^x.

Con referencia a los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como cualquiera de los grupos de realizaciones seleccionadas indicadas anteriormente, en algunas realizaciones adicionales, R¹ es cicloalquilo C₃₋₈; y el grupo -X¹-R¹ está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes R^x. En realizaciones todavía adicionales, R¹ se selecciona del grupo que consiste en ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; y el grupo -X¹-R¹ está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes R^x.

35 Con referencia a los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como cualquiera de los grupos de realizaciones seleccionadas indicadas anteriormente, en algunas realizaciones adicionales, R¹ es un heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros que tiene desde 1 hasta 2 heteroátomos como vértices de anillo seleccionados de N, O y S; y el grupo -X¹-R¹ está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes R^x. En realizaciones seleccionadas todavía adicionales, R¹ se selecciona del grupo que consiste en oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y morfolinilo; y el grupo -X¹-R¹ está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes R^x.

40 Con referencia a los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), o una sal farmacéuticamente aceptable
de los mismos, así como cualquiera de los grupos de realizaciones seleccionadas indicadas anteriormente, en algunas
realizaciones adicionales, R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, -
C(O)NR^{1a}R^{1b} y -CO₂R^{1a}; en los que R^{1a} y R^{1b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en
45 hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilo C₆₋₁₀ y -alquilen C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀; y el grupo -X¹-R¹ está sustituido opcionalmente con de 1
a 4 sustuyentes R^X.

Con referencia a los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como cualquiera de los grupos de realizaciones seleccionadas indicadas anteriormente, en algunas realizaciones adicionales, R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo y pirazinilo; y el grupo -X¹-R¹ está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes R^x.

Con referencia a los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente, en algunas realizaciones adicionales, los vértices de anillo a y b son CH; R^{2b} es H; el vértice de anillo e es C(R^{2e}), y R^{2a} y R^{2e} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, CN y halógeno.

Con referencia a los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente, en algunas realizaciones

adicionales, los vértices de anillo a y b son CH; R^{2b} es H; el vértice de anillo e es C(R^{2e}), y R^{2a} y R^{2e} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

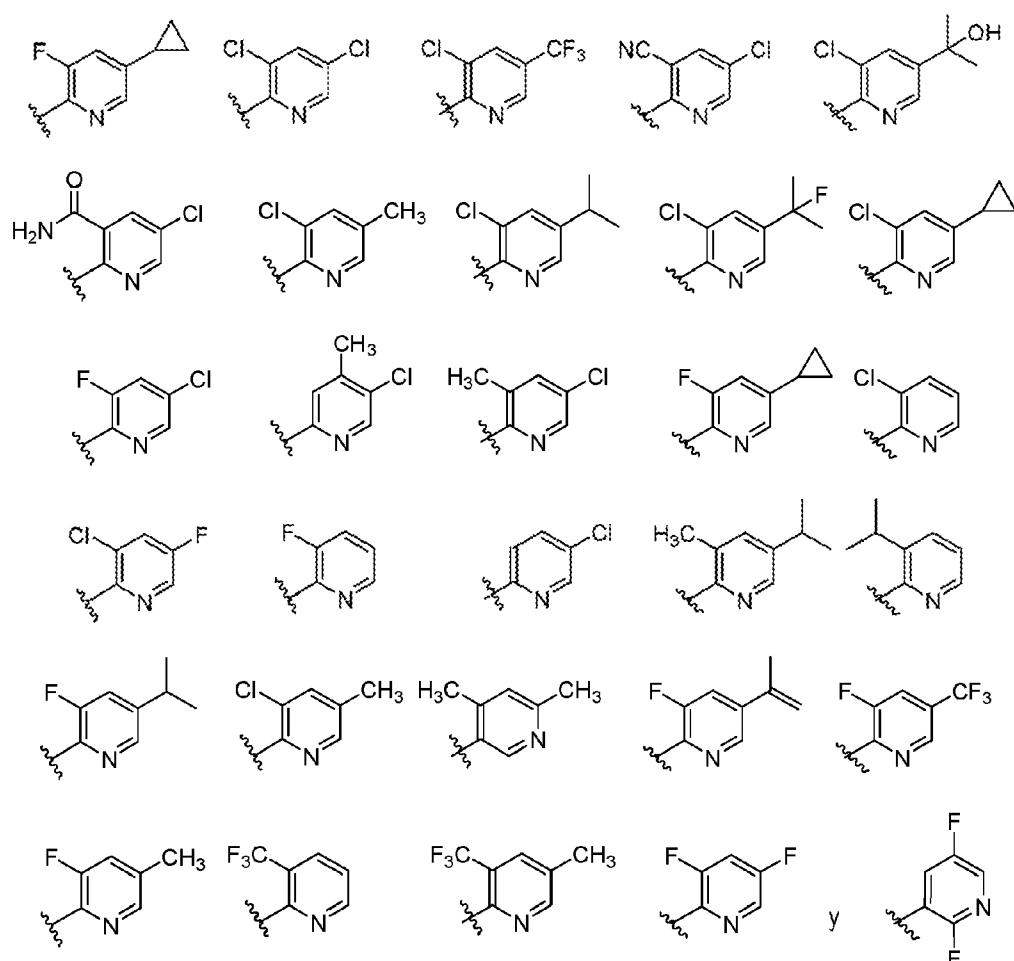
5 Con referencia a los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente, en algunas realizaciones adicionales, el subíndice n es 0, 1 o 2 y cada R⁵, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, CN, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄. En realizaciones seleccionadas todavía adicionales, el subíndice n es 0, 1 o 2 y cada R⁵, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, CN, CH₃ y OCH₃.

10 Con referencia a los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente, en algunas realizaciones adicionales, el subíndice m es 0, 1 o 2 y cada R³, cuando está presente, es alquilo C₁₋₄.

15 En un grupo particular de realizaciones de los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo o piridilo, estando el grupo -X¹-R¹ sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes R^x; los vértices de anillo a y b son CH; R^{2b} es H; el vértice de anillo e es C(R^{2e}), y R^{2a} y R^{2e} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno; m es 0, 1 o 2 y cada R³, cuando está presente, es CH₃, n es 0, 1 o 2 y cada R⁵, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, CN, CH₃ y OCH₃.

20 20 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R¹ se selecciona del grupo que consiste en

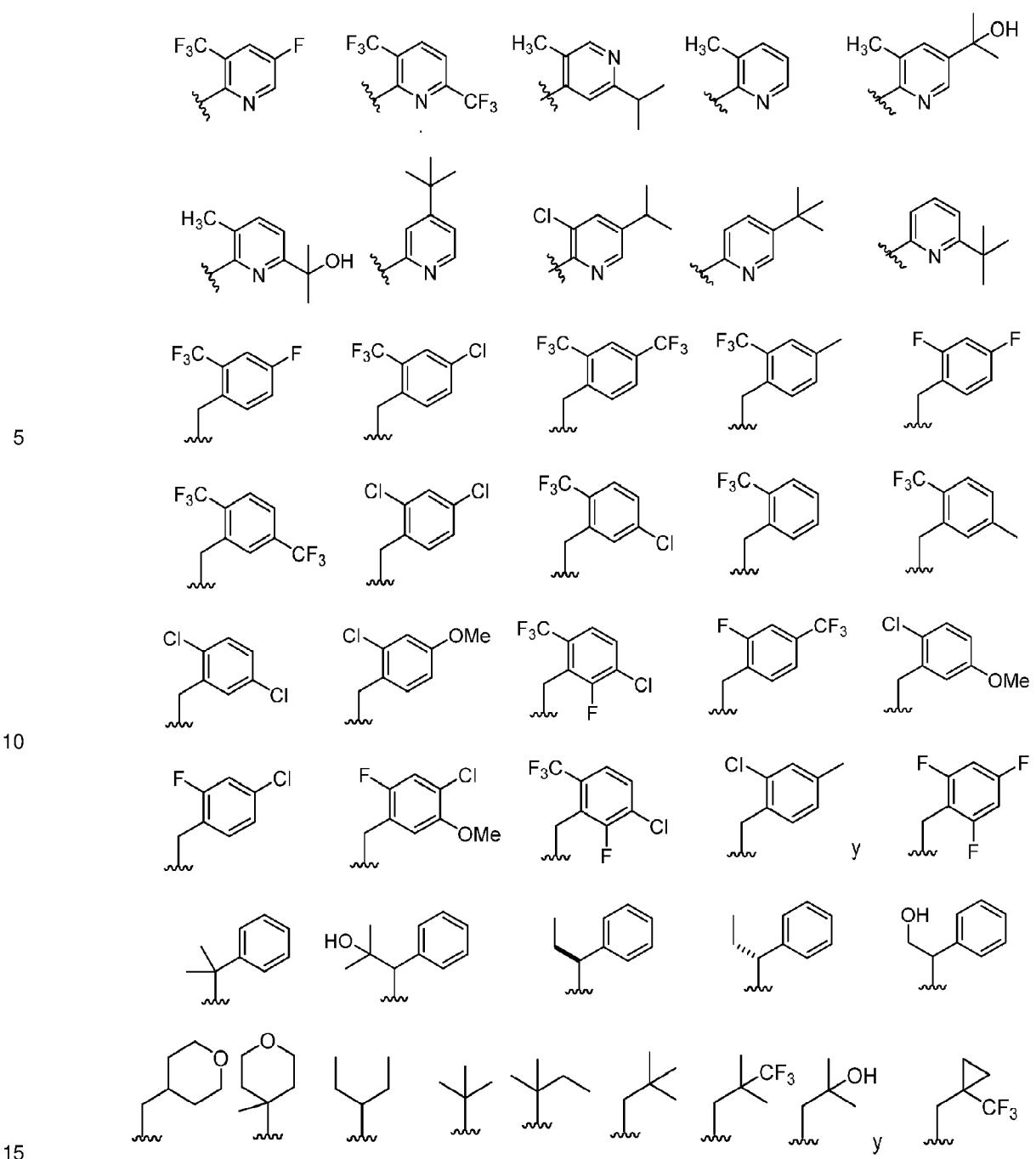
25



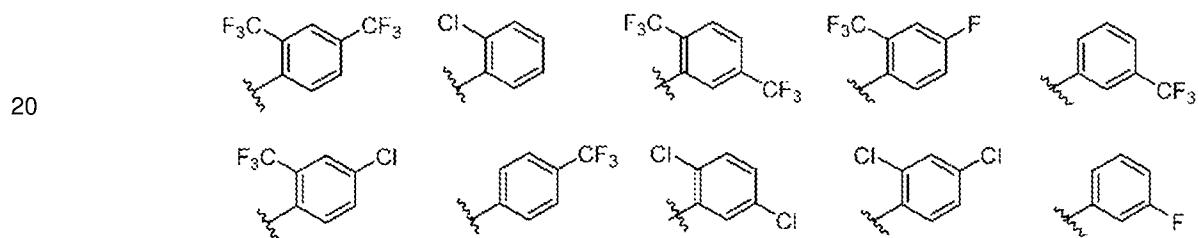
30

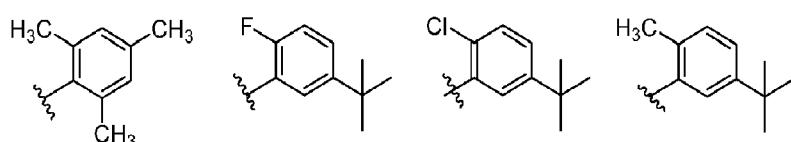
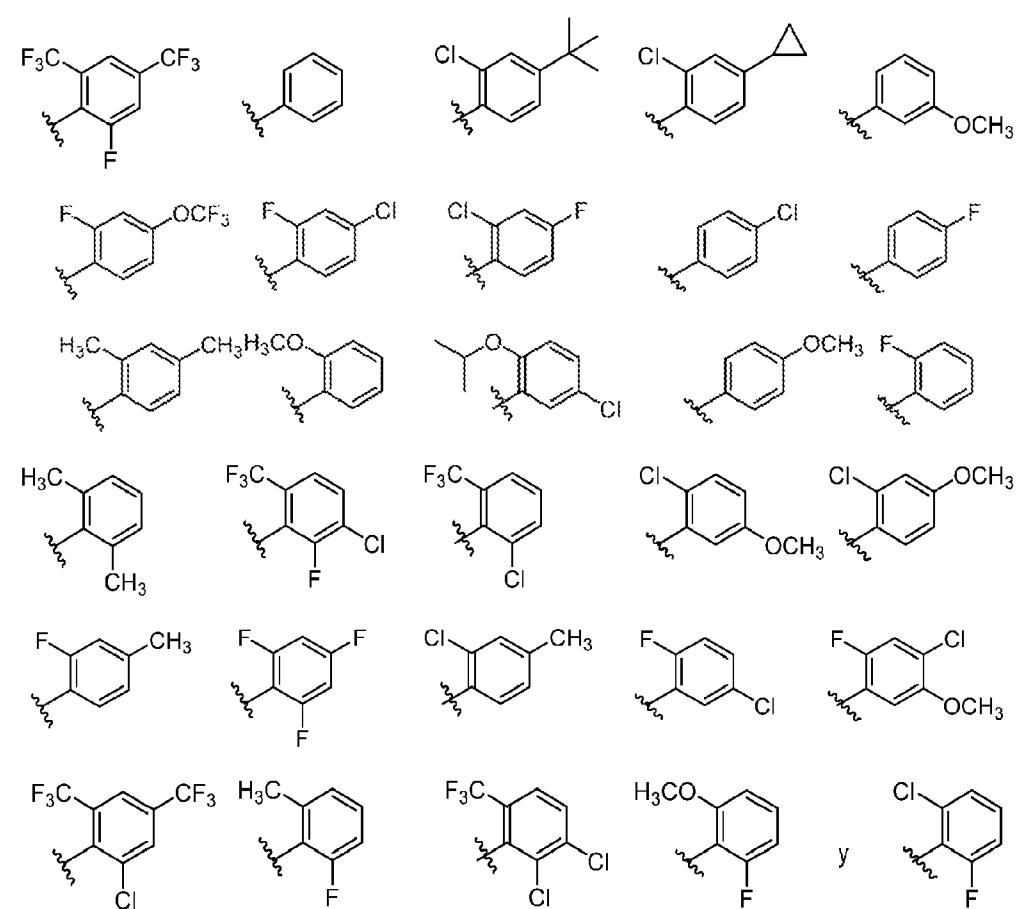
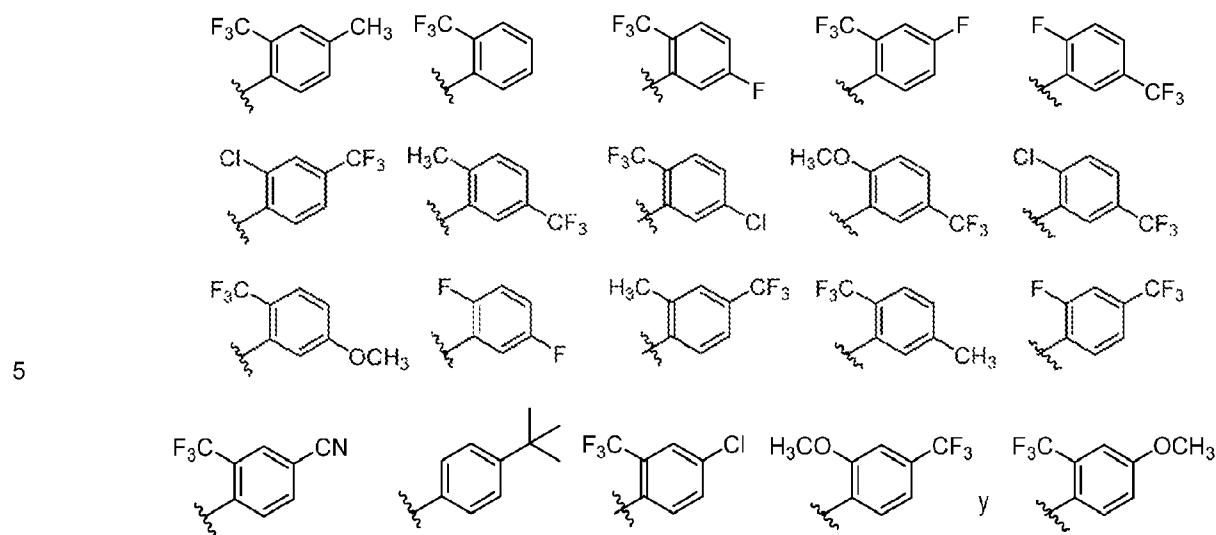
35

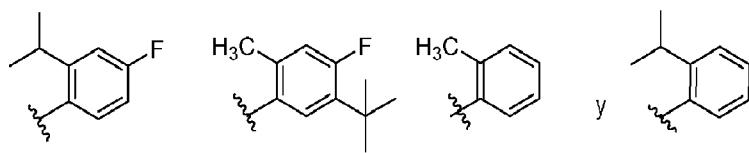
En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, -X¹-R¹ se selecciona del grupo que consiste en:



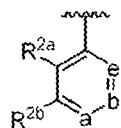
En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R¹ se selecciona del grupo que consiste en:







5 Con referencia a los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente, en algunas realizaciones adicionales, el grupo



se selecciona del grupo que consiste en

- 10
- 15 Con referencia a los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente, en algunas realizaciones adicionales, n es 0.
- 20 Con referencia a los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IIA), (IIB), (IIC), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente, en algunas realizaciones adicionales, el subíndice n es 2 y los dos grupos R³ están en el mismo átomo de carbono y se combinan para formar oxo (=O).

25 En algunas realizaciones, el compuesto de la presente divulgación es un compuesto descrito en la sección de ejemplos y las tablas adjuntas.

Preparación de compuestos

30 Ciertos compuestos de la invención pueden prepararse siguiendo la metodología descrita en la sección de ejemplos de este documento. Además, también se describen las síntesis de ciertos compuestos intermedios que son útiles en la preparación de compuestos de la invención.

Composiciones farmacéuticas

35 Además de los compuestos proporcionados anteriormente, las composiciones para modular la actividad C5a en humanos y animales contendrán normalmente un portador o diluyente farmacéutico.

40 El término "composición" tal como se usa en el presente documento pretende abarcar un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de una combinación de los componentes especificados en las cantidades especificadas. Con "farmacéuticamente aceptable" quiere decirse que el portador, diluyente o excipiente tiene que ser compatible con los otros componentes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

45 Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos ampliamente conocidos en la técnica de la farmacia y la administración de fármacos. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el portador que constituye uno o más componentes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando de manera uniforme e íntima el principio activo con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido o ambos, y entonces, si es necesario, conformando el producto para dar la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o el estado de las enfermedades.

- Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones y autoemulsificaciones tal como se describe en la solicitud de patente estadounidense 2002-0012680, cápsulas duras o blandas, jarabes, elixires, disoluciones, parche bucal, gel oral, goma de mascar, comprimidos masticables, polvo efervescente y comprimidos efervescentes. Las composiciones previstas para uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, antioxidantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como celulosa, dióxido de silicio, óxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, glucosa, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y de disagregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, PVP, celulosa, PEG, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse, entéricamente o de otro modo, mediante técnicas conocidas para retardar la disagregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida a lo largo de un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.
- También pueden recubrirse mediante las técnicas descritas en las patentes estadounidenses n.^{os} 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para una liberación controlada.
- Las formulaciones para uso oral pueden presentarse también como cápsulas de gelatina duras en las que el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo está mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Adicionalmente, pueden prepararse emulsiones con un componente no miscible con agua tal como aceites y estabilizarse con tensioactivos tales como monodiglicéridos, ésteres de PEG y similares.
- Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfático que se produce de manera natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquíleno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitano. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo, etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.
- Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.
- Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agentes de suspensión y uno o más conservantes. Agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante aquellos mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.
- Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en forma de emulsiones de aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de los mismos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se producen de manera natural, por ejemplo, goma arábiga o goma tragacanto, fosfátidos que se producen de manera natural, por ejemplo, haba de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y aromatizantes.
- Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un emoliente, un conservante y agentes aromatizantes y

colorantes. Las disoluciones orales pueden prepararse en combinación con, por ejemplo, ciclodextrina, PEG y tensioactivos.

- 5 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuoso u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos, estériles, como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.
- 10 15 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a las temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles. Adicionalmente, los compuestos pueden administrarse por medio de administración ocular por medio de disoluciones o pomadas. Todavía adicionalmente, puede llevarse a cabo una administración transdérmica de los compuestos objeto 20 25 por medio de parches ionotróficos y similares. Para el uso tópico se emplean cremas, pomadas, gelatinas, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. Tal como se usa en el presente documento, la aplicación tópica pretende incluir también el uso de enjuagues bucales y productos para gargarismo.
- 30 35 Los compuestos de esta invención pueden acoplarse también a un portador que sea polímeros adecuados como portadores farmacológicos seleccionables como diana. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspartamida-fenol o polí(óxido de etileno)-polilisina sustituida con residuos palmitoílo. Además, los compuestos de la invención pueden acoplarse a un portador que sea una clase de polímeros biodegradables útiles a la hora de conseguir una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, polioroésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoaclarilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles. Los polímeros y las matrices poliméricas semipermeables pueden conformarse para dar artículos conformados, tales como válvulas, endoprótesis, tubos, prótesis y similares. En una realización de la invención, el compuesto de la invención está acoplado a un polímero o una matriz polimérica semipermeable que se forma como endoprótesis o dispositivo endoprótesis recubierto.

- 40 Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden formularse con uno o más agentes terapéuticos adicionales. El uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en corticosteroides, esteroides, inmunosupresores, agonistas de inmunoglobulina G, inhibidores de dipeptidil peptidasa IV, antagonistas de receptor de antígeno de función linfocitaria 3, ligandos de interleucina-2, inhibidores de ligandos de interleucina-1 beta, inhibidores de la subunidad alfa de receptor de IL-2, estimuladores génicos de HGF, antagonistas de IL-6, antagonistas de IL-5, estimuladores de alfa-1-antitripsina, antagonistas de receptores de cannabinoides, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de proteína cinasa AKT, inhibidores de CD20, inhibidores de tirosina cinasa Abl, inhibidores de tirosina cinasa JAK, inhibidores de ligandos alfa de TNF, moduladores de hemoglobina, antagonistas de TNF, inhibidores del proteasoma, moduladores de CD3, inhibidores de la familia Hsp 70, agonistas de inmunoglobulina, antagonistas de CD30, antagonistas de tubulina, agonistas de receptor de esfingosina-1-fosfato 1, inhibidores de ligado de factor de crecimiento de tejido conjuntivo, inhibidores de caspasa, ligandos de hormona adrenocorticotrópica, inhibidores de tirosina cinasa Btk, inhibidores del subcomponente Cls del complemento, 45 agonistas del receptor de eritropoyetina, inhibidores de ligandos estimuladores de linfocitos B, inhibidores de cinasa dependiente de ciclina 2, estimuladores de ligandos de glicoproteínas 1 de selectina P, inhibidores de mTOR, inhibidores del factor de elongación 2, inhibidores de moléculas de adhesión celular, agonistas de factor XIII, inhibidores de calcineurina, agonistas de inmunoglobulina G1, inhibidores de inosina monofosfato deshidrogenasa, inhibidores del subcomponente Cls del complemento, moduladores de timidina cinasa, moduladores de proteína 4 de linfocitos T citotóxicos, antagonistas del receptor de angiotensina II, moduladores del receptor de angiotensina II, 50 55 antagonistas del receptor 12A de la superfamilia de TNF, antagonistas de CD52, inhibidores de adenosina desaminasa, inhibidores de antígeno CD6 de diferenciación de células T, ligandos FGF-7, inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa, inhibidores de tirosina cinasa Syk, antagonistas de receptor de interferón tipo I, inhibidores de ligado alfa de interferón, inhibidores del factor inhibidor de migración de macrófagos, antagonistas de integrina alfa-V/beta-6, estimuladores de cisteína proteasa, inhibidores de MAP cinasa p38, inhibidores del gen TP53, inhibidores de toxina I similar a Shiga, estimuladores de fucosiltransferasa 6, ligandos de interleucina 22, inhibidores del gen IRS1, estimuladores de proteína cinasa C, inhibidores de proteína cinasa C alfa, antagonistas de CD74, antagonistas de receptor Fc de inmunoglobulina gamma IIB, inhibidores de antígeno CD7 de células T, antagonistas de CD95, estimuladores de N-acetylmanosamina cinasa, ligandos de cardiotropina-1, inhibidores de elastasa leucocitaria, antagonistas de receptor de ligando CD40, moduladores de ligando CD40, antagonistas de IL-17, antagonistas de TLR-2, inhibidores de lectina y serina proteasa-2 de unión a manano (MASP-2), inhibidores de factor B, inhibidores de factor D, moduladores de C3aR, moduladores de C5aR2, antagonistas de receptor de células T, inhibidores de PD-1,

inhibidores de PD-L1, inhibidores de TIGIT, inhibidores de TIM-3, inhibidores de LAG-3, inhibidores de VISTA, agonistas de STING, inhibidores de IDO, moduladores de receptor de adenosina, inhibidores de CD39, inhibidores de CD73, antagonistas de los receptores de quimiocina, especialmente CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR7, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR7, CCR9, CX3CR1 y CXCR6, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en obinutuzumab, rituximab, ocrelizumab, ciclofosfamida, prednisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, acetato de cortisona, pivalato de tixocortol, prednisolona, metilprednisolona, acetónido de triamcinolona, alcohol de triamcinolona, mometasona, amcinonida, budesonida, desonida, fluocinonida, acetónido de fluocinolona, halcinonida, betametasona, fosfato sódico de betametasona, dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, fluocortolona, hidrocortisona-17-valerato, halometasona, dipropionato de alclometasona, beclometasona, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, prednicarbato, clobetasona-17-butirato, clobetasol-17-propionato, caproato de fluocortolona, pivalato de fluocortolona, acetato de fluprednideno, hidrocortisona-17-butirato, hidrocortisona-17-aceponato, hidrocortisona-17-buteprato, ciclesonida y prednicarbato, GB-0998, immuglo, begelomab, alefacept, aldesleucina, gevokizumab, daclizumab, basiliiximab, inolimomab, beperminogén perplásrido, sirukumab, tocilizumab, clazakizumab, mepolizumab, fingolimod, panobinostat, triciribina, nilotinib, imatinib, tofacitinib, momelotinib, peficitinib, itacitinib, infliximab, PEG-bHb-CO, etanercept, ixazomib, bortezomib, muromonab, otelixizumab, gusperimús, brentuximab vedotina, Ponesimod, KRP-203, FG-3019, emricasán, corticotropina, ibrutinib, cinryze, conestat, metoxipolietenglicol-epoetina beta, belimumab, blisibimod, atacicept, seliciclib, neihulizumab, everolimús, sirolimús, denileucina diftitox, LMB-2, natalizumab, catrideracacog, ciclosporina, tacrolimús, voclosporina, canakinumab, micofenolato, mizoribina, CE-1145, TK-DLI, abatacept, belatacept, olmesartán medoxomil, esparsentán, TXA-127, BIIB-023, alemtuzumab, pentostatina, itolizumab, palifermina, leflunomida, PRO-140, cenicriviroc, fostamatinib, anifrolumab, sifalimumab, BAX-069, BG-00011, losmapimod, QPI-1002, ShigamAbs, TZ-101, F-652, reparixina, ladarixina, PTX-9908, aganirsén, APH-703, sotraxtaurina, sotraxtaurina, milatuzumab, SM-101, T-Guard, APG-101, DEX-M74, cardiotrofina-1, tiprelestat, ASKP-1240, BMS-986004, HPH-116, KD-025, OPN-305, TOL-101, defibrotida, pomalidomida, timoglobulina, laquinimod, remestemcel-L, inmunoglobulina antitimocítica equina, Stempeucel, LIV-Gamma, Octagam 10%, t2c-001, 99mTc-sestamibi, Clairyg, Prosorba, pomalidomida, laquinimod, teplizumab, FCRx, solnatida, foralumab, ATIR-101, BPX-501, ACP-01, ALLO-ASC-DFU, irbesartán + propagermanio, ApoCell, cannabidiol, RGI-2001, saratina, conjugado de anticuerpo bivalente anti-CD3-toxina de la difteria, NOX-100, LT-1951, OMS721, ALN-CC5, ACH-4471, AMY-101, gel Acthar, y células T reguladoras CD4+CD25+, MEDI7814, P32, P59, pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, CCX354, CCX721, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX587, CCX624, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX758, CCX771, CCX662, CCX650 y combinaciones de los mismos. Discusiones adicionales de la terapia de combinación se incluyen en la sección de "Métodos de uso" de esta solicitud.

Compuestos para su uso

Las referencias en el presente documento a métodos terapéuticos deben entenderse como relativas a los compuestos y las composiciones de la presente invención para su uso en tales métodos.

Los compuestos de la invención pueden usarse como agonistas, (preferiblemente) antagonistas, agonistas parciales, agonistas inversos o receptores de C5a en una variedad de contextos, tanto *in vitro* como *in vivo*. En una realización, los compuestos de la invención son antagonistas de C5aR que pueden usarse para inhibir la unión del ligando de receptor de C5a (por ejemplo, C5a) al receptor de C5a *in vitro* o *in vivo*. En general, tales métodos comprenden la etapa de poner en contacto un receptor de C5a con una cantidad suficiente de uno o más moduladores de receptor de C5a tal como se proporciona en el presente documento, en presencia de ligando de receptor de C5a en disolución acuosa y en condiciones por lo demás adecuadas para la unión del ligando al receptor de C5a. El receptor de C5a puede estar presente en suspensión (por ejemplo, en una preparación celular o membrana aislada), en una célula cultivada o aislada, o en un tejido u órgano.

Preferiblemente, la cantidad de modulador de receptor de C5a que se pone en contacto con el receptor debe ser suficiente para inhibir la unión de C5a al receptor de C5a *in vitro* tal como se mide, por ejemplo, usando un ensayo de unión a radioligando, ensayo de movilización de calcio o ensayo de quimiotaxis tal como se describe en el presente documento.

En una realización de la invención, los moduladores de C5a de la invención se usan para modular, preferiblemente inhibir, la actividad de transducción de señales de un receptor de C5a, por ejemplo, poniendo en contacto uno o más compuestos de la invención con un receptor de C5a (ya sea *in vitro* o *in vivo*) en condiciones adecuadas para la unión del/de los modulador(es) al receptor. El receptor puede estar presente en disolución o suspensión, en una célula cultivada o aislada preparación o dentro de un paciente. Cualquier modulación de la actividad de transducción de señales puede evaluarse detectando un efecto sobre la movilización de calcio como ion calcio o detectando un efecto sobre la quimiotaxis celular mediada por el receptor de C5a. En general, una cantidad efectiva de modulador(es) de C5a es una cantidad suficiente para modular la actividad de transducción de señales del receptor de C5a *in vitro* dentro de un ensayo de movilización de calcio o quimiotaxis celular mediada por el receptor de C5a dentro de un ensayo de migración.

- 5 Cuando los compuestos de la invención se usan para inhibir la quimiotaxis celular mediada por el receptor de C5a, preferiblemente quimiotaxis de leucocitos (por ejemplo, neutrófilos), en un ensayo de quimiotaxis *in vitro*, tales métodos comprenden poner en contacto glóbulos blancos (particularmente glóbulos blancos de primate, especialmente glóbulos blancos humanos) con uno o más compuestos de la invención. Preferiblemente la concentración es suficiente para inhibir la quimiotaxis de glóbulos blancos en un ensayo de quimiotaxis *in vitro*, de modo que los niveles de quimiotaxis observados un ensayo de control son significativamente mayores, tal como se describió anteriormente, que los niveles observados en un ensayo al que se ha añadido un compuesto de la invención.
- 10 En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden usarse adicionalmente para tratar pacientes que sufren de estados que son responden a la modulación del receptor de C5a. Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" abarca tanto un tratamiento que modifica la enfermedad como un tratamiento sintomático, cualquiera de los cuales puede ser profiláctico (es decir, antes de la aparición de síntomas, con el fin de prevenir, retardar o reducir la gravedad de los síntomas) o terapéutico (es decir, tras la aparición de síntomas, con el fin de reducir la gravedad y/o duración de los síntomas). Tal como se usa en el presente documento, un estado se considera "que responde a una modulación del receptor de C5a" si la modulación de la actividad del receptor de C5a da como resultado la reducción de una actividad inapropiada de un receptor de C5a. Tal como se usa en el presente documento, el término "pacientes" incluye primates (especialmente humanos), animales de compañía domesticados (tales como perros, gatos, caballos y similares) y ganado (tal como vacas, cerdos, ovejas y similares), con dosificaciones tal como se describen en el presente documento.
- 15 20 Estados que pueden tratarse mediante la modulación de C5a:
- 25 Trastornos autoinmunes-- por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Guillain-Barre, pancreatitis, nefritis por lupus, glomerulonefritis por lupus, psoriasis, enfermedad de Crohn, vasculitis, síndrome del intestino irritable, dermatomiositis, esclerosis múltiple, asma bronquial, enfermedad por depósitos densos, pénfigo, penfigoide, esclerodermia, miastenia grave, estados hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunes, síndrome de Goodpasture (y hemorragia pulmonar y glomerulonefritis asociada), glomerulopatía C3, glomerulonefritis C3, glomerulonefritis membranoproliferativa, enfermedad de Kawasaki, nefropatía por Ig, inmunovasculitis, rechazo de injerto tisular, enfermedad de injerto frente a huésped, rechazo hiperagudo de órganos trasplantados; y similares.
- 30 35 Trastornos inflamatorios y estados relacionados-- por ejemplo, neutropenia, sepsis, choque séptico, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, neutrofilia, accidente cerebrovascular, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), inflamación asociada con quemaduras graves, lesión pulmonar, y lesión por isquemia-reperfusión, osteoartritis, así como síndrome de dificultad respiratoria aguda (en el adulto) (ARDS), trastorno obstructivo pulmonar crónico (COPD), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), dermatitis atópica, psoriasis, urticaria crónica y síndrome de disfunción multiorgánica (MODS), síndrome urémico hemolítico, síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS). También se incluyen secuelas patológicas asociadas con diabetes mellitus insulinodependiente (incluyendo retinopatía diabética), nefropatía por lupus, nefritis de Heyman, nefritis membranosa y otras formas de glomerulonefritis, respuestas de sensibilidad por contacto e inflamación resultante del contacto de la sangre con superficies artificiales
- 40 45 50 que puede provocar una activación del complemento, tal como sucede, por ejemplo, durante la circulación extracorpórea de la sangre (por ejemplo, durante la hemodiálisis o por medio de una máquina cardiopulmonar, por ejemplo, en asociación con cirugía vascular tal como injerto de derivación de arteria coronaria o reemplazo de la válvula cardíaca), o en asociación con el contacto con otro vaso artificial o superficies de recipientes (por ejemplo, dispositivos de asistencia ventricular, máquinas cardíacas artificiales, tubos de transfusión, bolsas de almacenamiento de sangre, plasmaféresis, plaquetoféresis y similares). También se incluyen enfermedades relacionadas con lesión por isquemia/reperfusión, tal como aquellas que resultan de trasplantes, incluyendo trasplante de órganos sólidos, y síndromes tales como lesión por reperfusión isquémica, colitis isquémica e isquemia cardiaca. Los compuestos de la presente invención pueden ser también útiles en el tratamiento de degeneración macular relacionada con la edad (Hageman *et al*, P.N.A.S.102: 7227-7232, 2005).
- 55 60 Trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares--por ejemplo, infarto de miocardio, trombosis coronaria, oclusión vascular, reoclusión vascular posquirúrgica, aterosclerosis, lesión traumática del sistema nervioso central y enfermedad cardíaca isquémica. En una realización, una cantidad efectiva de un compuesto de la invención puede administrarse a un paciente que corre riesgo de infarto de miocardio o trombosis (es decir, un paciente que tiene uno o más factores de riesgo reconocidos para infarto de miocardio o trombosis, tales como, pero sin limitarse a, obesidad, tabaquismo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, historial previo o genético de infarto de miocardio o trombosis) con el fin de reducir el riesgo de infarto de miocardio o trombosis.
- 65 Enfermedades o trastornos oncológicos--por ejemplo, melanoma, cáncer de pulmón, linfoma, sarcoma, carcinoma, fibrosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, angiosarcoma, linfangiosarcoma, sinovioma, mesotelioma, meningo, leucemia, linfoma, leiomiosarcoma, rhabdomiosarcoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma papilar, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células transicionales, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, adenoma pleomórfico, papiloma de células hepáticas, adenoma tubular renal, cistadenoma, papiloma, adenoma, leiomoma, rhabdomioma, hemangioma, linfangioma, osteoma, condroma, lipoma y fibroma.

- Enfermedades de vasculitis - Las enfermedades vasculíticas están caracterizadas por la inflamación de los vasos. La infiltración de leucocitos conduce a la destrucción de las paredes de los vasos, y se cree que la ruta del complemento desempeña un papel principal en el inicio de la migración de leucocitos así como el daño resultante manifestado en el sitio de inflamación (Vasculitis, segunda edición, editado por Ball y Bridges, Oxford University Press, págs. 47-53, 2008). Los compuestos proporcionados en la presente invención pueden usarse para tratar vasculitis leucocitoclástica, vasculitis asociada a anticuerpos citoplásmicos anti-neutrófilos (ANCA), vasculitis inmune, granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica, síndrome de Churg-Strauss, púrpura de Henoch-Schonlein, poliarteritis nodosa, glomerulonefritis rápidamente progresiva (RPGN), crioglobulinemia, arteritis de células gigantes (GCA), enfermedad de Behcet y arteritis de Takayasu (TAK).
- Infección por VIH y SIDA-- Los moduladores de receptor de C5a proporcionados en el presente documento pueden usarse para inhibir la infección por VIH, retardar la progresión del SIDA o disminuir la gravedad de los síntomas o la infección por VIH y SIDA.
- Trastornos neurodegenerativo y enfermedades relacionadas-- Dentro de aspectos adicionales, los antagonistas de C5a proporcionados en el presente documento pueden usarse para tratar enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple y deterioro de la función cognitiva asociado con cirugía de derivación cardiopulmonar y procedimientos relacionados.
- En una realización de la invención, los compuestos de la invención pueden usarse para el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en sepsis (y trastornos asociados), COPD, artritis reumatoide, nefritis por lupus y esclerosis múltiple.
- Los métodos de tratamiento proporcionados en el presente documento incluyen, en general, la administración a un paciente de una cantidad efectiva de uno o más compuestos proporcionados en el presente documento. Los pacientes adecuados incluyen aquellos pacientes que sufren de o son susceptibles a (es decir, tratamiento profiláctico) un trastorno o una enfermedad identificada en el presente documento. Los pacientes típicos para el tratamiento tal como se describe en el presente documento incluyen mamíferos, particularmente primates, especialmente humanos. Otros pacientes adecuados incluyen animales de compañía domesticados tales como un perro, gato, caballo y similar, o un animal de ganado tal como vaca, cerdo, oveja y similar.
- En general, los métodos de tratamiento proporcionados en el presente documento comprenden administrar a un paciente una cantidad efectiva de un compuesto, uno o más compuestos proporcionados en el presente documento. En una realización preferida, el/los compuesto(s) de la invención se administra(n) preferiblemente a un paciente (por ejemplo, un humano) por vía oral o por vía tópica. La cantidad efectiva puede ser una cantidad suficiente para modular la actividad del receptor de C5a y/o una cantidad suficiente para reducir o aliviar los síntomas presentados por el paciente. Preferiblemente, la cantidad administrada es suficiente para dar una concentración en plasma del compuesto (o su metabolito activo, si el compuesto es un profármaco) suficientemente alta para inhibir de manera detectable la quimiotaxis de glóbulos blancos (por ejemplo, neutrófilos) *in vitro*. Los regímenes de tratamiento pueden variar dependiendo del compuesto usado y del estado particular que deba tratarse; para el tratamiento de la mayoría de los trastornos se prefiere una frecuencia de administración de 4 veces al día o menos. En general, se prefiere más un régimen de dosificación de 2 veces al día, prefiriéndose particularmente una dosificación de una vez al día. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis y el régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerán de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, momento de administración, vía de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos (es decir, otros fármacos que estén administrándose al paciente) y la gravedad de la enfermedad particular que esté sometiéndose a terapia, así como la evaluación del profesional médico que lo prescriba. En general, se prefiere el uso de la dosis mínima suficiente para proporcionar una terapia efectiva. Los pacientes pueden monitorizarse generalmente para la efectividad terapéutica usando criterios médicos o veterinarios adecuados para el estado que esté tratándose o previniéndose.
- Niveles de dosificación del orden de desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 140 mg por kilogramo de peso corporal por día son útiles en el tratamiento o las prevenciones de estados que implican actividad de C5a patogénica (de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente humano por día). La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir a una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y del modo de administración particular. Las formas unitarias de dosificación contendrán generalmente entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg de un principio activo. Para los compuestos administrados por vía oral, transdérmica, intravenosa o subcutánea se prefiere que se administre una cantidad suficiente del compuesto para conseguir una concentración en suero de 5 ng (nanogramos)/ml-10 µg (microgramos)/ml de suero, más preferiblemente debería administrarse compuesto suficiente para conseguir una concentración en suero de 20 ng-1 µg/ml de suero, lo más preferiblemente debería administrarse compuesto suficiente para conseguir una concentración en suero de 50 ng/ml-200 ng/ml de suero. Para una inyección directa a la sinovia (para el tratamiento de artritis) deberían administrarse compuestos suficientes para conseguir una concentración local de aproximadamente 1 micromolar.

La frecuencia de dosificación puede variar también dependiendo del compuesto usado y de la enfermedad particular tratada. Sin embargo, para el tratamiento de la mayoría de los trastornos se prefiere un régimen de dosificación de 4 veces al día, tres veces al día, o menos, prefiriéndose particularmente un régimen de dosificación de una vez al día o 2 veces al día. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, momento de administración, vía de administración y tasa de excreción, combinación de fármacos (es decir, otros fármacos que estén administrándose al paciente), la gravedad de la enfermedad particular que esté sometiéndose a terapia, y otros factores, incluyendo la evaluación del profesional médico que lo prescriba.

10 Terapia de combinación

Los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden usarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales que se usan en el tratamiento, la prevención, la supresión o la mejora de las enfermedades o estados para los que son útiles los compuestos y las composiciones de la presente invención. Uno o más agentes terapéuticos adicionales de este tipo pueden administrarse, mediante una vía y en una cantidad usada comúnmente para ello, de manera contemporánea o secuencial con un compuesto o una composición de la presente invención. Cuando un compuesto o una composición de la presente invención se usa de manera contemporánea con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contenga tales otros fármacos además del compuesto o de la composición de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen también uno o más de otros principios activos o agentes terapéuticos, además de un compuesto o una composición de la presente invención.

Ejemplos del uno o más agentes terapéuticos adicionales son corticosteroides, esteroides, inmunosupresores, 25 agonistas de inmunoglobulina G, inhibidores de dipeptidil peptidasa IV, antagonistas de receptor de antígeno de función linfocitaria 3, ligandos de interleucina-2, inhibidores de ligandos de interleucina-1 beta, inhibidores de la subunidad alfa de receptor de IL-2, estimuladores génicos de HGF, antagonistas de IL-6, antagonistas de IL-5, estimuladores de alfa-1-antitripsina, antagonistas de receptores de cannabinoides, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de proteína cinasa AKT, inhibidores de CD20, inhibidores de tirosina cinasa Abl, inhibidores de tirosina cinasa JAK, inhibidores de ligandos alfa de TNF, moduladores de hemoglobina, antagonistas de TNF, inhibidores del proteasoma, moduladores de CD3, inhibidores de la familia Hsp 70, agonistas de inmunoglobulina, antagonistas de CD30, antagonistas de tubulina, agonistas de receptor de esfingosina-1-fosfato 1, inhibidores de ligado de factor de crecimiento de tejido conjuntivo, inhibidores de caspasa, ligandos de hormona adrenocorticotrópica, inhibidores de tirosina cinasa Btk, inhibidores del subcomponente C1s del complemento, agonistas del receptor de eritropoyetina, 30 inhibidores de ligandos estimuladores de linfocitos B, inhibidores de cinasa dependiente de ciclina 2, estimuladores de ligandos de glicoproteínas 1 de selectina P, inhibidores de mTOR, inhibidores del factor de elongación 2, inhibidores de moléculas de adhesión celular, agonistas de factor XIII, inhibidores de calcineurina, agonistas de inmunoglobulina G1, inhibidores de inosina monofosfato deshidrogenasa, inhibidores del subcomponente C1s del complemento, moduladores de timidina cinasa, moduladores de proteína 4 de linfocitos T citotóxicos, antagonistas del receptor de angiotensina II, moduladores del receptor de angiotensina II, antagonistas del receptor 12A de la superfamilia de TNF, 35 antagonistas de CD52, inhibidores de adenosina desaminasa, inhibidores de antígeno CD6 de diferenciación de células T, ligandos FGF-7, inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa, inhibidores de tirosina cinasa Syk, antagonistas de receptor de interferón tipo I, inhibidores de ligado alfa de interferón, inhibidores del factor inhibidor de migración de macrófagos, antagonistas de integrina alfa-V/beta-6, estimuladores de cisteína proteasa, inhibidores de MAP cinasa p38, inhibidores del gen TP53, inhibidores de toxina I similar a Shiga, estimuladores de fucosiltransferasa 40 6, ligandos de interleucina 22, inhibidores del gen IRS1, estimuladores de proteína cinasa C, inhibidores de proteína cinasa C alfa, antagonistas de CD74, antagonistas de receptor Fc de inmunoglobulina gamma IIB, inhibidores de antígeno CD7 de células T, antagonistas de CD95, estimuladores de N-acetilmanosamina cinasa, ligandos de cardiotropina-1, inhibidores de elastasa leucocitaria, antagonistas de receptor de ligando CD40, moduladores de ligando CD40, antagonistas de IL-17, antagonistas de TLR-2, inhibidores de lectina y serina proteasa-2 de unión a manano (MASP-2), inhibidores de factor B, inhibidores de factor D, moduladores de C3aR, moduladores de C5aR2, 45 antagonistas de receptor de células T, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de TIM-3, inhibidores de LAG-3, inhibidores de VISTA, antagonistas de STING, inhibidores de IDO, moduladores de receptor de adenosina, inhibidores de CD39, inhibidores de CD73, antagonistas de los receptores de quimiocina, especialmente CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR7, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR7, CCR9, CX3CR1 y CXCR6, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional usado en los métodos terapéuticos en el presente documento, se selecciona del grupo que consiste en obinutuzumab, rituximab, ocrelizumab, ciclofosfamida, prednisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, acetato de cortisona, pivalato de tixocortol, prednisolona, metilprednisolona, acetónido de triamcinolona, alcohol de triamcinolona, mometasona, amcinonida, budesonida, desonida, fluocinonida, acetónido de fluocinolona, halcinonida, betametasona, fosfato sódico de betametasona, dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, fluocortolona, hidrocortisona-17-valerato, halometasona, dipropionato de alclometasona, beclometasona, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, prednicarbato, clobetasona-17-butirato, clobetasol-17-propionato, caproato de fluocortolona, pivalato de fluocortolona, acetato de fluprednideno, hidrocortisona-17-butirato, hidrocortisona-17-aceponato, hidrocortisona-17-buteprato, 55 ciclesonida y prednicarbato, GB-0998, immuglo, begelomab, alefacept, aldesleucina, gevokizumab, daclizumab,

basiliximab, inolimomab, beperminogén perplásrido, sirukumab, tocilizumab, clazakizumab, mepolizumab, fingolimod, panobinostat, triciribina, nilotinib, imatinib, tofacitinib, momelotinib, peficitinib, itacitinib, infliximab, PEG-bHb-CO, etanercept, ixazomib, bortezomib, muromonab, otelixizumab, gusperimús, brentuximab vedotina, Ponesimod, KRP-203, FG-3019, emricasán, corticotropina, ibrutinib, cinryze, conestat, metoxi-polietilenglicol-epoetina beta, belimumab, blisibimod, atacicept, seliciclib, neihulizumab, everolimús, sirolimús, denileucina diftitox, LMB-2, natalizumab, catidecacog, ciclosporina, tacrolimús, voclosporina, voclosporina, canakinumab, micofenolato, mizoribina, CE-1145, TK-DLI, abatacept, belatacept, olmesartán medoxomil, esparsentán, TXA-127, BIIB-023, alemtuzumab, pentostatina, itolizumab, palifermina, leflunomida, PRO-140, cenicriviroc, fostamatinib, anifrolumab, sifalimumab, BAX-069, BG-00011, losmapimod, QPI-1002, ShigamAbs, TZ-101, F-652, reparixina, ladaxirina, PTX-9908, aganirsén, APH-703, 10 sotraustaurina, sotraustaurina, milatuzumab, SM-101, T-Guard, APG-101, DEX-M74, cardiotrofina-1, tipelestat, ASKP-1240, BMS-986004, HPH-116, KD-025, OPN-305, TOL-101, defibrotida, pomalidomida, timoglobulina, laquinimod, remestemcel-L, inmunoglobulina antitimocítica equina, Stempeucel, LIV-Gamma, Octagam 10%, t2c-001, 99mTc-ssestamibi, Clairyg, Prosorba, pomalidomida, laquinimod, teplizumab, FCRx, solnatida, foralumab, ATIR-101, BPX-501, ACP-01, ALLO-ASC-DFU, irbesartán + propagermanio, ApoCell, cannabidiol, RGI-2001, saratina, conjugado de anticuerpo bivalente anti-CD3-toxina de la difteria, NOX-100, LT-1951, OMS721, ALN-CC5, ACH-4471, AMY-101, gel Acthar, y células T reguladoras CD4+CD25+, MEDIT814, P32, P59, pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, CCX354, CCX721, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX587, CCX624, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX758, CCX771, CCX662, CCX650 y combinaciones de los mismos.

- 20 La enfermedad o el trastorno que esté tratándose determinará qué agente terapéutico o agentes terapéuticos adicionales se administran de la manera más apropiada en combinación con los compuestos de la presente invención - tal determinación puede hacerse por parte de un experto en la técnica.
- 25 La relación en peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo principio activo puede variarse y dependerá de la dosis efectiva de cada componente. Generalmente se usará una dosis efectiva de cada uno. Por tanto, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un AINE, la relación en peso del compuesto de la presente invención con respecto al AINE oscilará generalmente entre aproximadamente 1000:1 y aproximadamente 1:1000, preferiblemente entre aproximadamente 200:1 y aproximadamente 1:200. Las 30 combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros principios activos estarán generalmente también dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso debería usarse una dosis efectiva de cada principio activo.

Aplicaciones no farmacéuticas

- 35 En otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención pueden usarse en una variedad de aplicaciones *in vitro* e *in vivo* no farmacéuticas. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden etiquetarse y usarse como sondas para la detección y localización del receptor de C5a (preparaciones celulares o muestras de secciones tisulares). Los compuestos de la invención pueden usarse también como controles positivos en ensayos para la actividad del receptor 40 de C5a, es decir, como patrones para determinar la capacidad de un agente candidato para unirse al receptor de C5a, o como radiotrazadores para la obtención de imágenes por tomografía de emisión de positrones (PET) o para tomografía computarizada de emisión de un solo fotón (SPECT). Tales métodos pueden usarse para caracterizar los receptores de C5a en sujetos vivos. Por ejemplo, un modulador de receptor de C5a puede etiquetarse usando cualquiera de una variedad de técnicas ampliamente conocidas (por ejemplo, radioetiquetado con un radionúclido tal como tritio), e incubarse con una muestra durante un tiempo de incubación adecuado (por ejemplo, determinado sometiendo a ensayo en primer lugar un transcurso de tiempo de unión). Tras la incubación, el compuesto no unido se elimina (por ejemplo, mediante lavado) y el compuesto unido se detecta usando cualquier método adecuado para la etiqueta empleada (por ejemplo, autorradiografía o recuento de centelleo para compuestos radioetiquetados; pueden usarse métodos espectroscópicos para detectar grupos luminiscentes y grupos fluorescentes). Como control, una muestra coincidente que contiene compuesto etiquetado y una cantidad mayor (por ejemplo, 10 veces mayor) de compuesto no etiquetado puede procesarse de la misma manera. Una cantidad mayor de etiqueta detectable restante en la muestra de prueba que en el control indica la presencia de receptor de C5a en la muestra. Los ensayos de detección, incluyendo autorradiografía de receptor (mapeo de receptor) del receptor de C5a en células cultivadas o muestras de tejido pueden realizarse tal como se describe por Kuhar en las secciones 8.1.1 a 8.1.9 de Current Protocols in Pharmacology (1998) John Wiley & Sons, Nueva York.

55 Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden usarse también dentro de una variedad de métodos de separación de células ampliamente conocidos. Por ejemplo, pueden ligarse moduladores a la superficie interior de una placa de cultivo de tejido u otro soporte, para su uso como ligandos de afinidad para inmovilizar y de ese modo aislar receptores de C5a (por ejemplo, aislar células que expresan el receptor) *in vitro*. En una aplicación preferida, un modulador ligado a un marcador fluorescente, tal como fluoresceína, se pone en contacto con las células, que entonces se analizan (o aislan) mediante clasificación celular activada por fluorescencia (FACS).

EJEMPLOS

- 65 Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar, la invención reivindicada.

Los reactivos y disolventes usados a continuación pueden obtenerse de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE. UU.). Los espectros de ^1H -RMN se registraron en un espectrómetro de RMN Varian Mercury 400 MHz. Se proporcionan picos significativos en relación con TMS y se tabulan en el orden: 5 multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete) y número de protones. Los resultados de la espectrometría de masas se notifican como la relación de masa con respecto a carga, seguido de la abundancia relativa de cada ion (en paréntesis). En los ejemplos, se notifica un único valor m/e para el ion $\text{M}+\text{H}$ (o, tal como se indica, $\text{M}-\text{H}$) que contiene la mayoría de los isótopos atómicos más comunes. Los patrones de isótopos corresponden 10 la fórmula esperada en todos los casos. Se realizó un análisis de espectrometría de masas con ionización por electrospray (ESI) en un espectrómetro de masa por electrospray Hewlett-Packard MSD usando la HP1100 HPLC para el suministro de muestras. Normalmente el analito se disolvía en metanol a 0,1 mg/ml y se infundió 1 microlitro con el disolvente de suministro al espectrómetro de masas, que hacía un barrido de desde 100 hasta 1500 daltons. 15 Todos los compuestos pudieron analizarse en el modo ESI positivo, usando acetonitriloagua con ácido fórmico al 1% como disolvente de suministro. Los compuestos proporcionados a continuación pudieron analizarse también en el modo ESI negativo, usando NH_4OAc 2 mM en acetonitriloagua como sistema de suministro.

Las siguientes abreviaturas se usan en los ejemplos y por toda la descripción de la invención:

EtOH: etanol

20 EtONa: etóxidos de sodio

THF: tetrahidrofurano

25 TLC: cromatografía en capa fina

MeOH: metanol

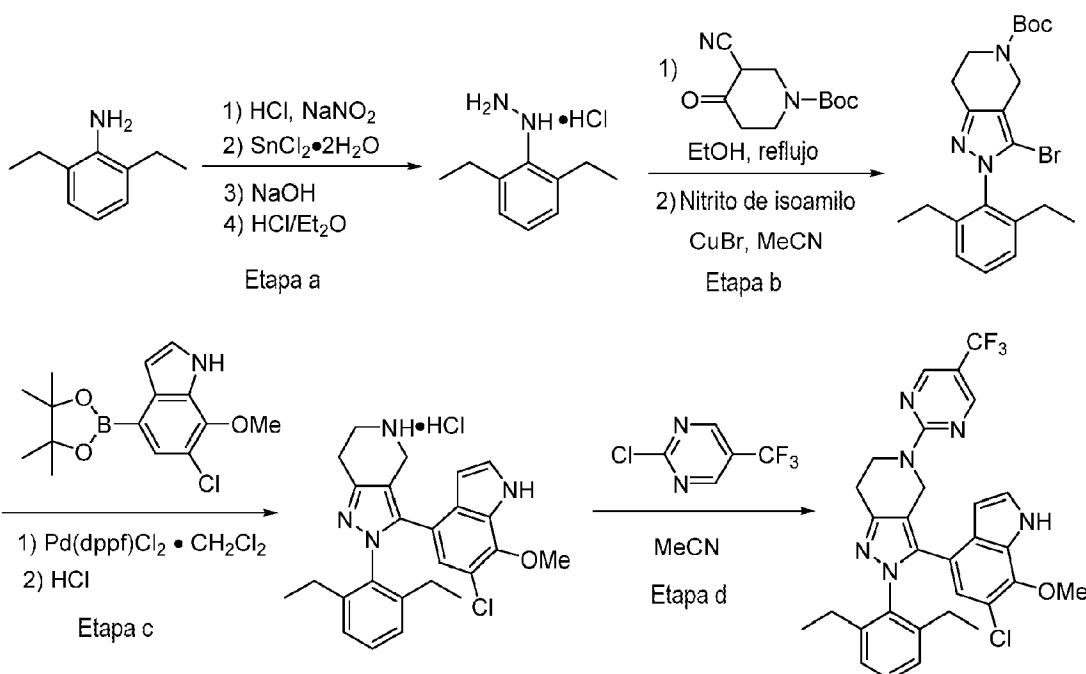
30 Los compuestos dentro del alcance de esta invención pueden sintetizarse tal como se describe a continuación, usando una variedad de reacciones conocidas por el experto en la técnica. Un experto en la técnica reconocerá también que pueden emplearse métodos alternativos para sintetizar los compuestos diana de esta invención, y que los planteamientos descritos dentro del cuerpo de este documento no son exhaustivos, sino que proporcionan rutas ampliamente aplicables y prácticas para los compuestos de interés.

35 Ciertas moléculas reivindicadas en esta patente pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas y todas de tales variantes de estos compuestos se reivindican.

La descripción detallada de los procedimientos experimentales usados para sintetizar compuestos clave en este texto conduce a moléculas que se describen mediante los datos físicos que las identifican así como mediante las 40 representaciones estructurales asociadas con las mismas.

45 Los expertos en la técnica reconocerán también que durante los procedimientos de tratamiento final estándar en química orgánica se usan frecuentemente ácidos y bases. En ocasiones se producen sales de los compuestos parentales, si presentan la acidez o basicidad intrínseca básica, durante los procedimientos experimentales descritos en esta patente.

Síntesis del producto intermedio 1: 3-(6-Cloro-7-metoxi-1H-indol-4-il)-2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina



Precaución: ¡La formación de diazonio podría ser potencialmente peligrosa, manipular con cuidado y usar equipo protector personal apropiado!

- 5 Etapa a: A un matraz de 250 ml cargado con 90 ml de ácido clorhídrico concentrado con agitación magnética se le añadió 2,6-dietilanilina (10,0 g, 67,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min y se enfrió con un baño de hielo-sal hasta que la temperatura interna alcanzó -5°C. Una disolución de nitrito de sodio (5,5 g, 80,0 mmol) en agua (60 ml) se añadió lentamente a la mezcla anterior al tiempo que se mantenía la temperatura interna por debajo de 5°C.
- 10 Por separado, se añadió cloruro de estaño(II) dihidratado (31,6 g, 140,0 mmol) a un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml cargado con ácido clorhídrico concentrado (60 ml) con agitación mecánica. La disolución resultante se enfrió entonces con un baño de hielo.
- 15 La suspensión de diazónio se filtró entonces al matraz de 500 ml que contenía la disolución de cloruro de estaño enfriada con agitación vigorosa. Tras 90 min, la mezcla de reacción se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 500 ml y el matraz se enjuagó con agua (20 ml) y cloroformo (8 ml). La mezcla combinada se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Toda la fase líquida se decantó para dar un sólido húmedo. El material recuperado se secó *in vacuo* durante un día y entonces se transfirió a un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml equipado con un agitador mecánico superior y se agitó con éter (180 ml). La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo, y se añadió lentamente disolución de NaOH (10 N, 30 ml) a la mezcla anterior al tiempo que se mantenía la temperatura interna por debajo de 12°C. Tras la adición, se permitió que la mezcla reposara durante 2 h sobre hielo. La fase de éter se decantó a un matraz de 500 ml y se burbujeó una corriente de gas de cloruro de hidrógeno a la disolución de éter mientras se agitaba. El precipitado resultante se recogió mediante filtración para dar hidrocloruro de (2,6-dietilfenil)hidrazina. MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₀H₁₇N₂ [M+H]⁺ 165,1, hallado 165,1.
- 20 Etapa b: Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (8 ml, 46,0 mmol) a una mezcla de hidrocloruro de (2,6-dietilfenil)hidrazina (8 g, 39,9 mmol), 3-ciano-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5 g, 22,3 mmol) y EtOH (60 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml con agitación magnética. La mezcla resultante se agitó a refluro durante 3 h. Se añadió ácido acético glacial (12 ml, 208 mmol) y la mezcla se agitó a refluro durante otras 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con disolución de NaOH (2 N), salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 5 al 55% en hexanos) para dar 3-amino-2-(2,6-dietilfenil)-6,7-dihidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridina-5(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₃₁N₄O₂ [M+H]⁺ 371,2, hallado 371,2.
- 25 *Precaución: ¡La formación de diazonio podría ser potencialmente peligrosa, manipular con cuidado y usar equipo protector personal apropiado!*
- 30 Se añadió lentamente nitrito de isopentilo (4 ml, 28,6 mmol) a temperatura ambiente a una mezcla de 3-amino-2-(2,6-dietilfenil)-6,7-dihidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridina-5(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (3 g, 8,1 mmol), CuBr (4 g, 27,9 mmol) y MeCN (50 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml con agitación magnética. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite, se lavó con disolución de NH₄Cl

saturada y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 2 al 25% en hexanos) para dar 3-bromo-2-(2,6-dietilfenil)-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₂₉BrN₃O₂ [M+H]⁺ 434,1, hallado 434,2.

5 Etapa c: Se añadió yodometano (1,5 ml, 24 mmol) a una suspensión de 4-bromo-2-cloro-6-nitrofenol (3,2 g, 12,7 mmol) y K₂CO₃ (3 g, 21,7 mmol) en DMF (40 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml con agitación magnética. La mezcla resultante se agitó a 45°C durante 4 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 2 al 25% en hexanos) para dar 5-bromo-1-cloro-2-metoxi-3-nitrobenceno. MS: (ES) *m/z* calculado para C₇H₆BrClNO₃ [M+H]⁺ 265,9, hallado 265,9.

10 Una disolución de bromuro de vinilmagnesio en THF (1 M, 40 ml, 40 mmol) se añadió rápidamente a una disolución de 5-bromo-1-cloro-2-metoxi-3-nitrobenceno (3,2 g, 12 mmol) en THF anhídrico (40 ml) bajo N₂ y agitación vigorosa a -60°C. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta -30°C a lo largo de 1,5 h. La reacción se extinguío con disolución de NH₄Cl acuosa saturada y se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente a lo largo de 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 2 al 20% en hexanos) para dar 4-bromo-6-cloro-7-metoxi-1*H*-indol. MS: (ES) *m/z* calculado para C₉H₈BrCINO [M +H]⁺ 259,9, hallado 259,9.

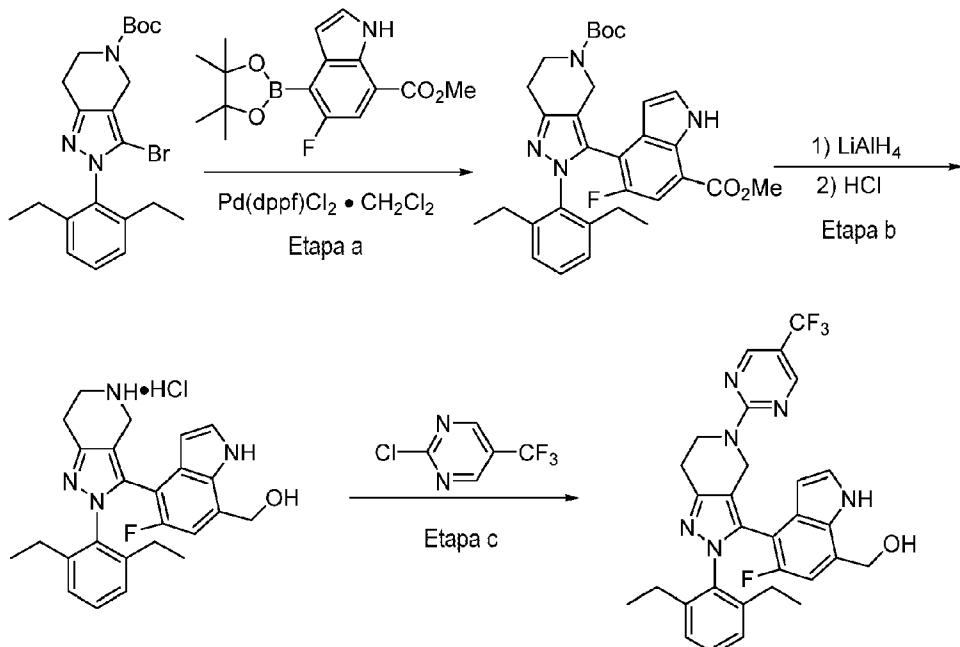
15 A una suspensión de 4-bromo-6-cloro-7-metoxi-1*H*-indol (1,2 g, 4,6 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,4 g, 9,5 mmol) y KOAc (2,3 g, 23,4 mmol) en DMSO (10 ml) se le añadió complejo de Pd(dppf)Cl₂ con diclorometano (600 mg, 0,73 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (N₂) durante 2 min y se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 5 al 20% en hexanos) para dar 6-cloro-7-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol. MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₅H₂₀BCINO₃ [M +H]⁺ 308,1, hallado 308,1.

20 30 A una suspensión de 3-bromo-2-(2,6-dietilfenil)-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 1,4 mmol), 6-cloro-7-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (550 mg, 1,8 mmol) y K₂CO₃ (500 mg, 3,6 mmol) en *p*-dioxano (6 ml) y H₂O (1 ml) se le añadió complejo de Pd(dppf)Cl₂ con diclorometano (300 mg, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (N₂) durante 2 min y se agitó bajo N₂ a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 5 al 20% en hexanos) para dar 3-(6-cloro-7-metoxi-1*H*-indol-4-il)-2-(2,6-dietilfenil)-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₀H₃₆CIN₄O₃ [M +H]⁺ 535,2,1, hallado 535,2.

35 40 El 3-(6-cloro-7-metoxi-1*H*-indol-4-il)-2-(2,6-dietilfenil)-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo anterior se disolvió en diclorometano (5 ml) y se cargó con HCl 4 N en dioxano (5 ml, 20 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, el disolvente se evaporó *in vacuo* para dar hidrocloruro de 3-(6-cloro-7-metoxi-1*H*-indol-4-il)-2-(2,6-dietilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₅H₂₉CIN₄O [M+H]⁺ 435,2, hallado 435,2.

45 45 Etapa d: Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,15 mmol) a una suspensión de hidrocloruro de 3-(6-cloro-7-metoxi-1*H*-indol-4-il)-2-(2,6-dietilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (100 mg, 0,21 mmol), 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (45 mg, 0,25 mmol) y Li₂CO₃ (20 mg, 0,27 mmol) en MeCN (10 ml) con agitación magnética. La mezcla resultante se agitó a 75°C durante 30 min. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc al 40% en hexanos) seguido de trituración en MeOH para dar 3-(6-cloro-7-metoxi-1*H*-indol-4-il)-2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.06-7.27 (m, 4H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.42-6.49 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.36 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.10-2.40 (m, 4H), 0.80-1.08 (m, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₀H₂₉ClF₃N₆O [M +H]⁺ 581,2, hallado 581,2.

Síntesis del producto intermedio 2: [4-[2-(2,6-Dietilfenil)-5-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-5-fluoro-1*H* indol-7-il]metanol



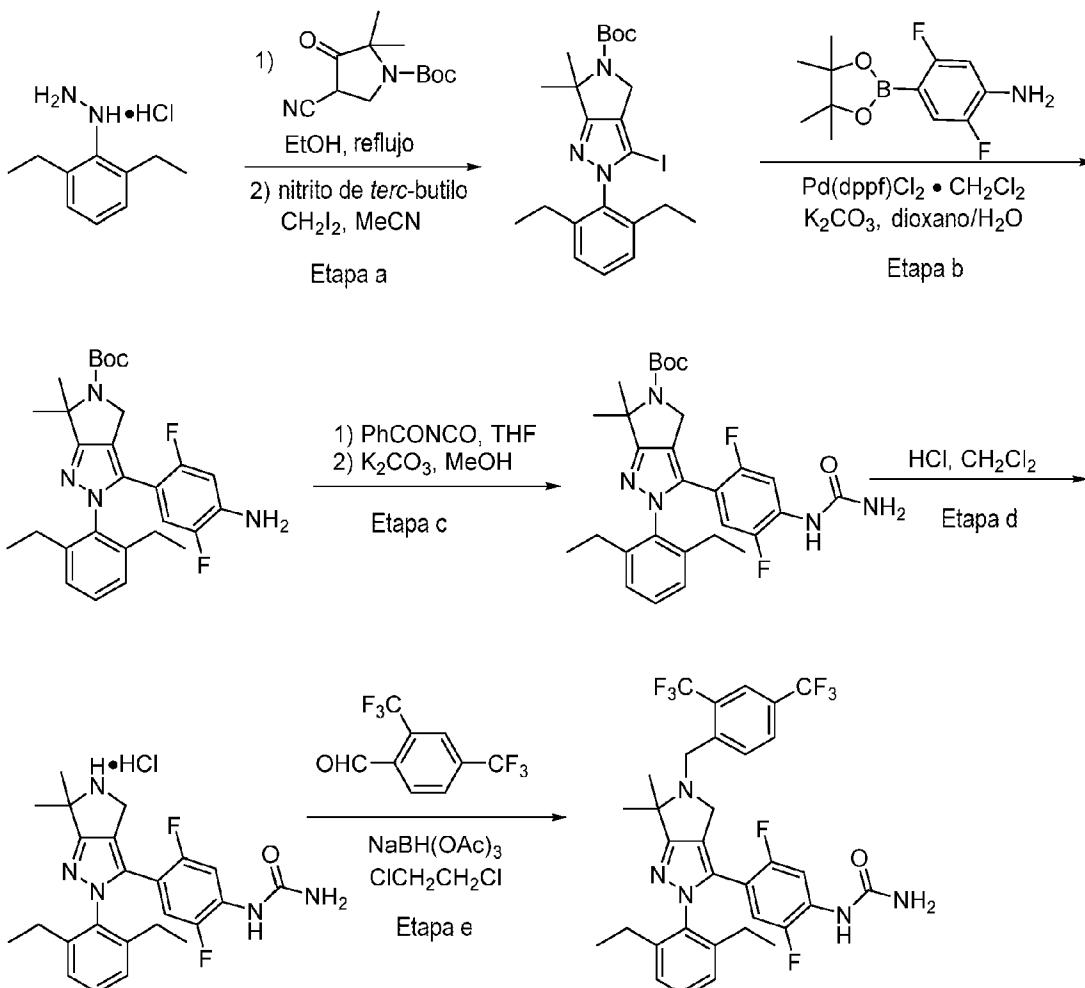
Etapa a: Se añadió disolución de bromuro de vinilmagnesio en THF (1 M, 341 ml, 341 mmol) a una disolución de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-nitrobenzoico (15,0 g, 56,8 mmol) en THF anhidro (200 ml) bajo N_2 a -50°C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura y se permitió que se calentara hasta -40°C a lo largo de 1,5 h. La mezcla de reacción se extinguíó con disolución de NH_4Cl acuosa saturada y se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente a lo largo de 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso 1 N, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo bruto.

- 5 Etapa b: El residuo bruto anterior se agitó en una mezcla de H_2SO_4 (25 ml) en MeOH (250 ml) a refljo durante 5 h. Entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con EtOAc y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 , se concentró a presión reducida y se purificó mediante chromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 0 al 50% en hexanos) para dar 4-bromo-5-fluoro-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo. MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrFNO}_2$ [M + H]⁺ 271,9, hallado 271,9.
- 10 Etapa c: A una suspensión de 4-bromo-5-fluoro-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (0,900 g, 3,3 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,51 g, 5,94 mmol) y KOAc (1,62 g, 16,5 mmol) en DMSO (19 ml) se le añadió complejo de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ con diclorometano (400 mg, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (N_2) durante 2 min y se agitó a 115°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante chromatografía ultrarrápida en gel de sílice (CH_2Cl_2 del 0 al 100%/hexanos) para dar 5-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo. MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BFNO}_4$ [M + H]⁺ 320,1, hallado 320,1.
- 15 Etapa d: A una suspensión de 3-bromo-2-(2,6-dietilfenil)-6,7-dihidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridina-5(4*H*)-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,31 mmol), 5-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxilato de metilo (740 mg, 2,31 mmol) y K_2CO_3 (1,28 g, 9,24 mmol) en *p*-dioxano (14 ml) y agua (2,5 ml) se le añadió complejo de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ con diclorometano (400 mg, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (N_2) durante 2 min y se agitó bajo N_2 a 100°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 acuoso y se secó sobre Na_2SO_4 .
- 20 El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante chromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 0 al 70% en hexanos) para dar 2-(2,6-dietilfenil)-3-(5-fluoro-7-metoxicarbonil-1*H*-indol-4-il)-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{FN}_4\text{O}_4$ [M + H]⁺ 547,2, hallado 547,2.
- 25 Etapa e: El 2-(2,6-dietilfenil)-3-(5-fluoro-7-metoxicarbonil-1*H*-indol-4-il)-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo anterior (1,00 g, 1,83 mmol) se disolvió en THF (35 ml) y se cargó con una disolución de LiAlH_4 en éter (1 M, 2,7 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 40 min. Entonces se extinguíó con agua, se diluyó con IPA/ CHCl_3 (1 : 3), se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante chromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 0 al 90% en hexanos) para dar 2-(2,6-dietilfenil)-3-[5-fluoro-7-(hidroximetil)-1*H*-indol-4-il]-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo. MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{FN}_4\text{O}_3$ [M + H]⁺ 519,2, hallado 519,2.

El 2-(2,6-dietilfenil)-3-(5-fluoro-7-(hidroximetil)-1H-indol-4-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo anterior (650 mg, 1,25 mmol) se disolvió en diclorometano (13 ml) y se cargó con HCl 4 N en dioxano (35 ml, 140 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Tras completarse la reacción, el disolvente se evaporó *in vacuo* para dar hidrocloruro de [4-[2-(2,6-dietilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-5-fluoro-1H-indol-7-il]metanol. MS: (ES) *m/z* calculado para $C_{25}H_{28}FN_4O$ [M + H]⁺ 419,2, hallado 419,2.

Etapa c: Se añadió trietilamina (1,50 ml, 10,7 mmol) a una suspensión de hidrocloruro de [4-[2-(2,6-dietilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-5-fluoro-1H-indol-7-il]metanol (600 mg, 1,32 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (350 mg, 1,9 mmol) en MeCN (70 ml). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 30 min. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante chromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 0 al 90% en hexanos) para dar [4-[2-(2,6-dietilfenil)-5-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-5-fluoro-1H-indol-7-il]metanol. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (br s, 1H), 8.47 (br s, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 7.26 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.37 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.88 (m, 3H), 4.68 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.38-2.58 (m, 3H), 2.17 (sextete, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.94 (sextete, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). MS: (ES) *m/z* calculado para $C_{30}H_{29}F_4N_6O$ [M + H]⁺ 565,2, hallado 565,2.

Síntesis del producto intermedio 3: 1-(4-(5-(2,4-Bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)urea

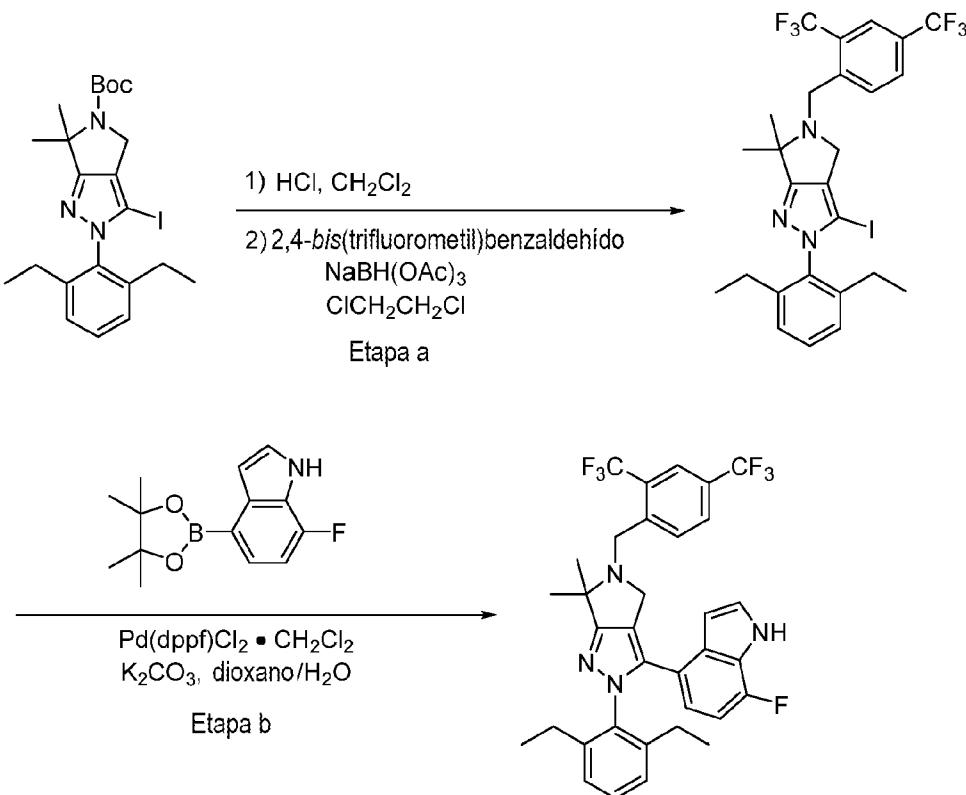


Etapa a: Se añadió piridina (4,0 ml, 49,5 mmol) a una mezcla de hidrocloruro de (2,6-dietilfenil)hidrazina (5,0 g, 24,9 mmol), 4-ciano-2,2-dimetil-3-oxopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,0 g, 21,0 mmol) y EtOH (60 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml con agitación magnética. La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 24 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con disolución de ácido cítrico acuosa, disolución de NaHCO₃ acuosa saturada, salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se cristalizó en ciclohexano para dar 3-amino-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo. MS: (ES) *m/z* calculado para $C_{22}H_{33}N_4O_2$ [M + H]⁺ 385,2, hallado 385,2.

Precaución: ¡La formación de diazonio podría ser potencialmente peligrosa, manipular con cuidado y usar equipo protector personal apropiado!

- 5 Se añadió lentamente nitrito de *terc*-butilo (0,5 ml, 3,8 mmol) a temperatura ambiente a una mezcla de 3-amino-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 2,6 mmol), diyodometano (1,5 ml, 18,6 mmol) y MeCN (15 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml con agitación magnética. La mezcla resultante se agitó a 45°C durante 3 h antes de diluirse con tolueno, se lavó con disolución de NH₄Cl saturada/NH₄OH (3:1), salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 2 al 25% en hexanos) para dar 2-(2,6-dietilfenil)-3-yodo-6,6-dimetil-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₃₁IN₃O₂ [M + H]⁺ 496,1, hallado 496,2.
- 10 Etapa b: Una mezcla de 4-bromo-2,5-difluoroanilina (1,5 g, 7,2 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,2 g, 8,7 mmol), KOAc (1,8 g, 18,3 mmol) y complejo de Pd(dppf)Cl₂ con diclorometano (580 mg, 0,7 mmol) en dioxano (12 ml) se agitó a 95°C durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se filtró sobre Celite. El filtrado se recogió, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 0 al 50% en hexanos) para dar 2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₂H₁₇BF₂NO₂ [M + H]⁺ 256,1, hallado 256,2.
- 15 20 A una suspensión de 2-(2,6-dietilfenil)-3-yodo-6,6-dimetil-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,7 g, 1,4 mmol), 2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,7 g, 2,7 mmol), K₂CO₃ (1,3 g, 7,2 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se le añadió complejo de Pd(dppf)Cl₂ con diclorometano (300,0 mg, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó (N₂) durante 2 min y se agitó bajo N₂ a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 2 al 10% en hexanos) para dar 3-(4-amino-2,5-difluorofenil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₈H₃₅F₂N₄O₂ [M + H]⁺ 497,3, hallado 497,5.
- 25 30 Etapa c: Una mezcla de 3-(4-amino-2,5-difluorofenil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,5 g, 1,0 mmol) e isocianato de benzoílo (0,5 g, 3,4 mmol) en THF (10 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener 3-(4-(3-benzoilureido)-2,5-difluorofenil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo.
- 35 40 Etapa d: Una mezcla de 3-(4-(3-benzoilureido)-2,5-difluorofenil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo (~1,0 mmol, de antes) y K₂CO₃ (1,3 g, 7,2 mmol) en MeOH (15 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente seguido de 20 min a 50°C. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 10 al 50% en hexanos) para dar 2-(2,6-dietilfenil)-3-(2,5-difluoro-4-ureidofenil)-6,6-dimetil-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₉H₃₆F₂N₅O₃ [M + H]⁺ 540,3, hallado 540,3.
- 45 50 Etapa e: El 2-(2,6-dietilfenil)-3-yodo-6,6-dimetil-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo anterior se disolvió en diclorometano (10 ml) y se cargó con HCl 4 N en dioxano (5 ml, 20 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Tras completarse, el disolvente se evaporó *in vacuo* para dar hidrocloruro de 1-(4-(2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)urea. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₄H₂₈F₂N₅O [M + H]⁺ 440,2, hallado 440,3.
- 55 60 Etapa f: Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,2 mmol) a una suspensión de hidrocloruro de 1-(4-(2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)urea (0,1 g, 0,2 mmol) y 2,4-bis(trifluorometil)benzaldehído (0,2 g, 0,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) con agitación magnética. Tras agitar a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió NaBH(OAc)₃ (0,3 g, 1,4 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a 45°C durante 2 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con disolución de NaHCO₃ acuosa, salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc al 50% en hexanos) seguido de HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar 1-(4-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)urea. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.88-7.98 (m, 2H), 7.75-7.83 (m, 1H), 7.31 (*t*, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.79-6.85 (br, 1H), 6.40 (dd, *J* = 6.5, 12.1 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.20-2.34 (m, 4H), 1.51 (s, 6H), 1.06 (*t*, *J* = 7.6 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₃H₃₂F₈N₅O [M + H]⁺ 666,2, hallado 666,2.

Síntesis del producto intermedio 4: 4-(5-(2,4-Bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol



Etapa a: El 2-(2,6-dietilfenil)-3-yodo-6,6-dimetil-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo anterior se disolvió en diclorometano (10 ml) y se cargó con HCl 4 N en dioxano (5 ml, 20 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Tras completarse, el disolvente se evaporó *in vacuo* para dar hidrocloruro de 2-(2,6-dietilfenil)-3-yodo-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol. MS: (ES) *m/z* calculado para $C_{17}H_{23}IN_3$ [M + H]⁺ 396,1, hallado 396,2.

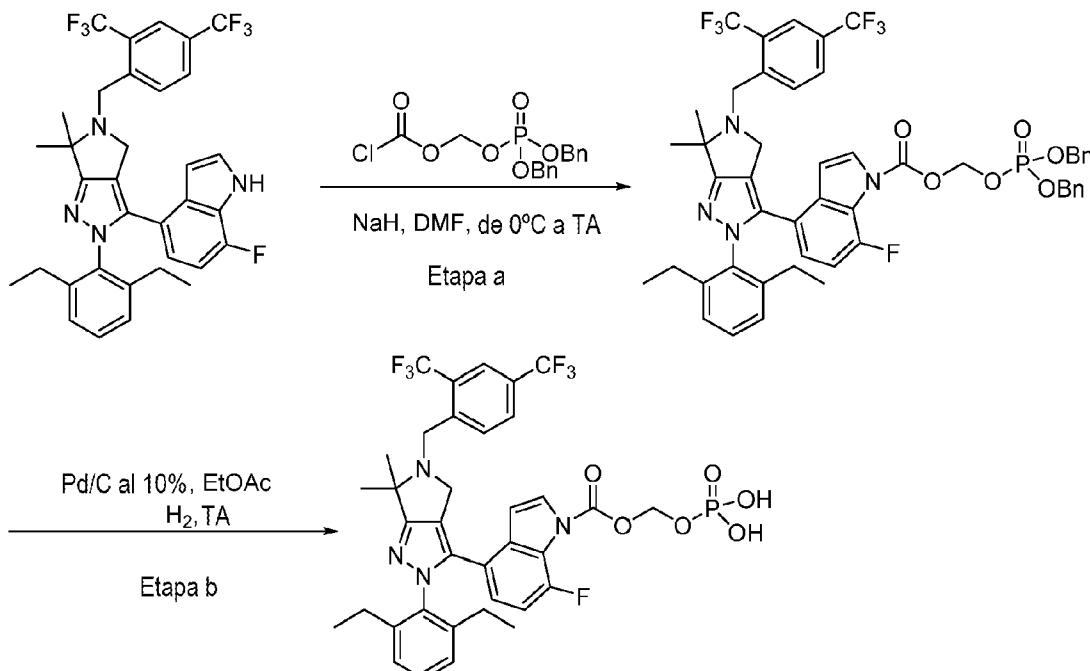
5 Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,3 ml, 1,73 mmol) a una suspensión de hidrocloruro de 2-(2,6-dietilfenil)-3-yodo-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol (680 mg, 1,57 mmol) y 2,4-*bis*(trifluorometil)benzaldehído (800 mg, 3,3 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) con agitación magnética. Tras agitar a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió NaBH(OAc)₃ (800 mg, 3,77 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a 45°C durante 2 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con disolución de NaHCO₃ acuosa, salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 2 al 25% en hexanos) para dar 5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-3-yodo-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol. MS: (ES) *m/z* calculado para $C_{26}H_{27}F_6IN_3$ [M + H]⁺ 622,1, hallado 622,1.

10 Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,3 ml, 1,73 mmol) a una suspensión de hidrocloruro de 2-(2,6-dietilfenil)-3-yodo-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol (680 mg, 1,57 mmol) y 2,4-*bis*(trifluorometil)benzaldehído (800 mg, 3,3 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) con agitación magnética. Tras agitar a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió NaBH(OAc)₃ (800 mg, 3,77 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a 45°C durante 2 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con disolución de NaHCO₃ acuosa, salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 2 al 25% en hexanos) para dar 5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-3-yodo-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol. MS: (ES) *m/z* calculado para $C_{26}H_{27}F_6IN_3$ [M + H]⁺ 622,1, hallado 622,1.

15 Etapa b: A una suspensión de 4-bromo-7-fluoro-1*H*-indol (1,00 g, 4,67 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,31 g, 5,14 mmol) y KOAc (1,15 g, 11,7 mmol) en dioxano (15 ml) se le añadió complejo de Pd(dppf)Cl₂ con diclorometano (416 mg, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 2 min y se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de Celite. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 0 al 30% en hexanos) para dar 7-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol. MS: (ES) *m/z* calculado para $C_{14}H_{18}BFNO_2$ [M + H]⁺ 262,1, hallado 262,1.

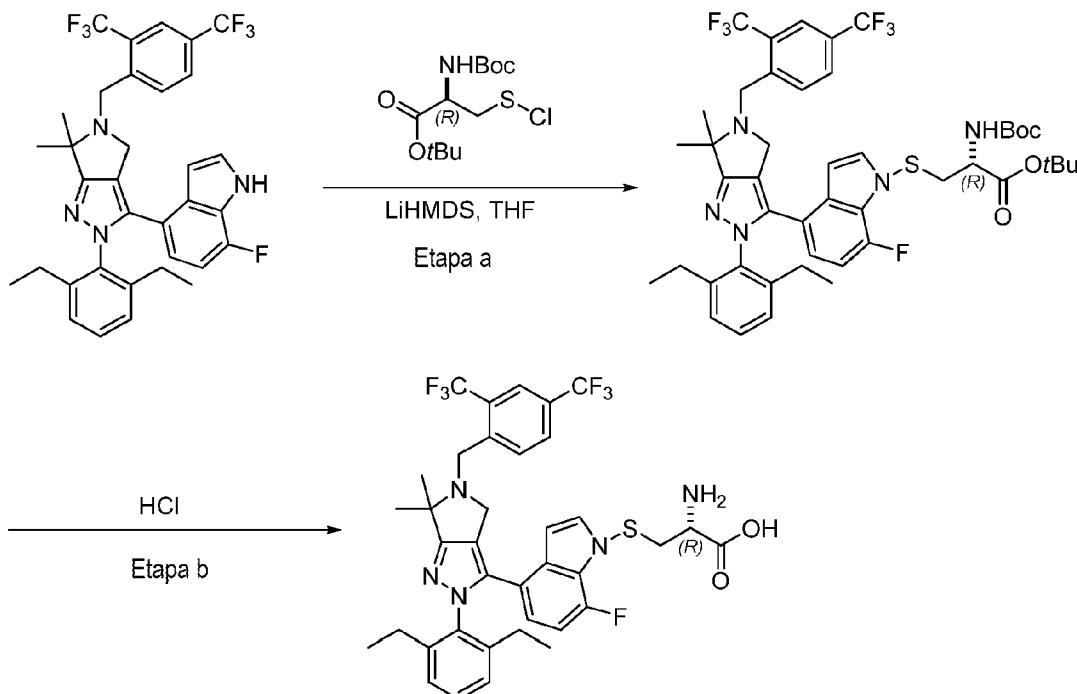
20 Una mezcla de 5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-3-yodo-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol (200 mg, 0,32 mmol), 7-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (150 mg, 0,57 mmol), K₂CO₃ (276 mg, 2,0 mmol) y complejo de Pd(dppf)Cl₂ con diclorometano (60 mg, 0,07 mmol) en dioxano (6 ml) y agua (1 ml) se agitó a 100°C durante 5 h bajo N₂. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un tapón de Celite. El filtrado se recogió, se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 0 al 50% en hexanos) para dar 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (m, 1H), 6.47 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para $C_{34}H_{32}F_7N_4$ [M + H]⁺ 629,2, hallado 629,2.

Ejemplo 1: Síntesis de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de (fosfonooxi)metilo



- 5 Etapa a: A una disolución agitada de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol (240 mg, 0,35 mmol) en DMF se le añadió NaH (60%, 60 mg, 1,5 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min, seguido de la adición de carbonocloridato de dibenciloxifosforiloximeto (263 mg, 0,71 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó y se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente a lo largo de 30 min. Tras completarse la reacción, la reacción se extinguío con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Mg₂SO₄ y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc a del 10 al 50% en hexanos) para dar 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de ((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₅₀H₄₇F₇N₄O₆P [M + H]⁺ 963,3, hallado 963,3.
- 10 Etapa b: A una disolución de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de ((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metilo (79 mg, 0,08 mmol) en acetato de etilo (40 ml) se le añadió Pd/C al 10% (100 mg) y se hidrogenó a 45 psi durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se enjuagó con EtOAc/MeOH 1:1 (15 ml) y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de (fosfonooxi)metilo. ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.95 (dd, *J* = 8.6, 12.1 Hz, 1H), 6.56-6.66 (m, 2H), 5.70 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.35 (br, 2H), 2.14-2.22 (m, 4H), 1.47 (s, 6H), 0.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₆H₃₅F₇N₄O₆P [M + H]⁺ 783,2, hallado 783,2.

Ejemplo 2: Síntesis de (*S*)-(4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-il)-L-cisteína

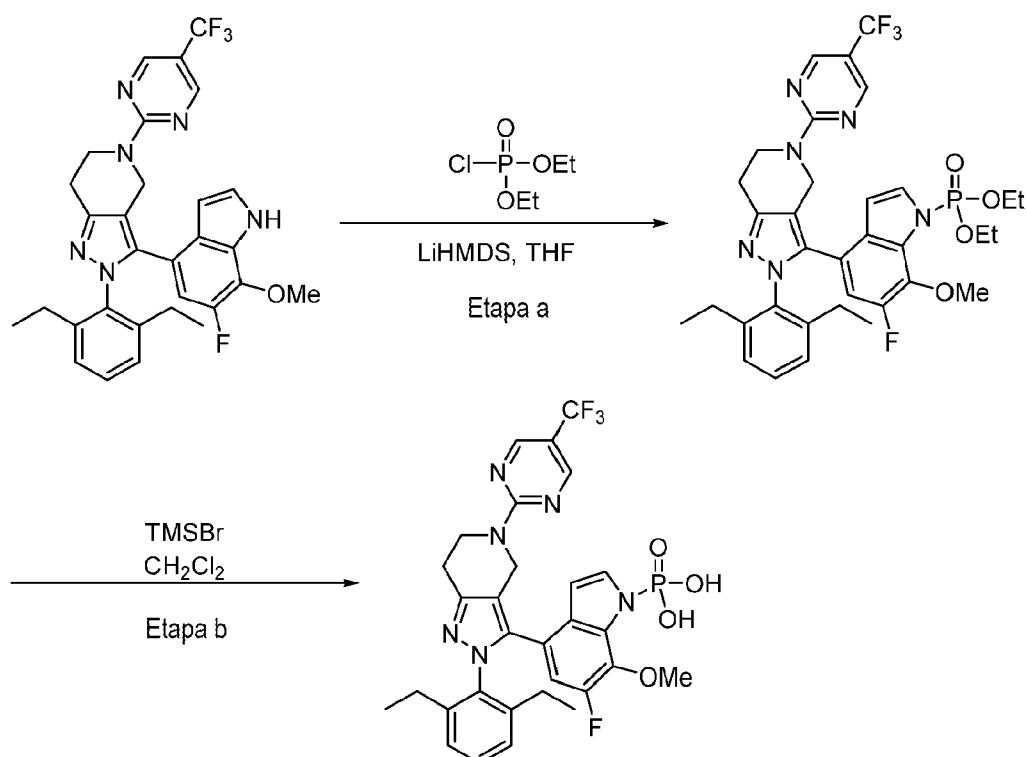


Etapa a: A una disolución agitada de 3,3'-disulfanodiiil(2*R,2'R*)-bis(2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato) de *terc*-butilo (830 mg, 1,5 mmol) en dicloroetano (6 ml) a 0°C se le añadió cloruro de tionilo (0,14 ml, 1,9 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min para formar *N*-(terc-butoxicarbonil)-S-cloro-L-cisteinato de *terc*-butilo que se usó directamente en la siguiente etapa.

A una disolución agitada de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol (240 mg, 0,35 mmol) en THF (10 ml) bajo N₂ a -45°C se le añadió disolución de LiHMDS 1 M en THF (0,8 ml, 0,8 mmol). Tras agitar durante 15 min a -45°C, se añadió el *N*-(terc-butoxicarbonil)-S-cloro-L-cisteinato de *terc*-butilo formado anteriormente (~1,5 mmol). La mezcla resultante se agitó y se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente a lo largo de 30 min. Tras completarse, la reacción se extinguíó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc a del 10 al 50% en hexanos) para dar (*S*)-(4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)-*N*-(terc-butoxicarbonil)-L-cisteinato de *terc*-butilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₆H₅₃F₇N₅O₄S [M + H]⁺ 904,4, hallado 904,5.

Etapa b: A una disolución de (*S*)-(4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)-*N*-(terc-butoxicarbonil)-L-cisteinato de *terc*-butilo (220 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (6 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (5 ml, 20 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras completarse, la mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar (*S*)-(4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)-L-cisteína. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.98-8.10 (m, 2H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.22-7.37 (m, 2H), 6.97-7.03 (m, 1H), 6.63-6.68 (m, 1H), 6.43-6.47 (m, 1H), 4.71-4.86 (m, 5H), 4.07-4.27 (m, 3H), 3.14-3.33 (m, 2H), 2.37-2.49 (m, 2H), 2.02-2.26 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 6H), 1.25-1.42 (m, 3H), 0.77-0.84 (m, 3H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₇H₃₇F₇N₅O₂S [M + H]⁺ 748,3, hallado 748,2.

Ejemplo 3: Síntesis de ácido (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-il)fosfónico

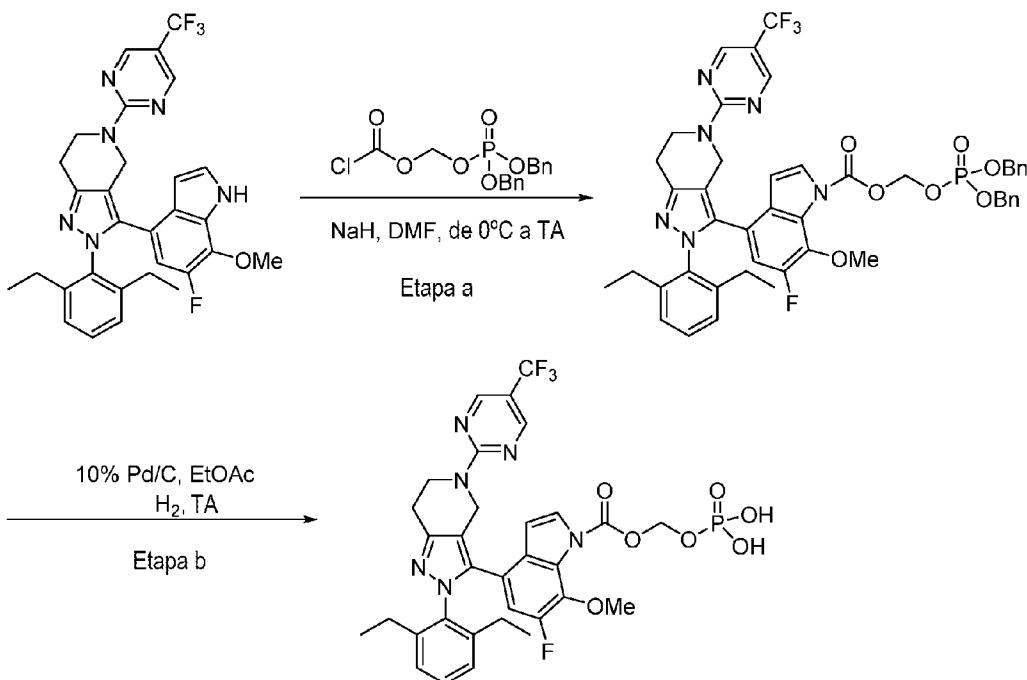


Etapa a: A una disolución agitada de 2-(2,6-dietilfenil)-3-(6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-4-il)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (230 mg, 0,4 mmol) en THF (10 ml) bajo N_2 a -70°C se le añadió disolución de LiHMDS 1 M en THF (0,6 ml, 0,6 mmol). Tras agitar 15 min a -70°C , se añadió fosforocloridato de dietilo (0,1 ml, 0,8 mmol). Se permitió que la mezcla resultante se calentara hasta temperatura ambiente a lo largo de 1 h. Tras completarse, la mezcla se extinguíó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con disolución de NaHCO_3 acuosa saturada, se secó sobre MgSO_4 y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc a del 5 al 25% en hexanos) para dar (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-il)fosfonato de dietilo. MS: (ES) *m/z* calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_4\text{P} [\text{M} + \text{H}]^+$ 701,3, hallado 701,3.

Etapa b: A una disolución de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-il)fosfonato de dietilo (75 mg, 0,11 mmol) en diclorometano (6 ml) a 0°C se le añadió TMSBr (0,2 ml, 1,5 mmol). Se permitió que la mezcla resultante se calentara hasta temperatura ambiente a lo largo de 1 h y entonces se agitó a 40°C durante la noche. Tras completarse, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante HPLC ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, con TFA al 0,1%) para dar ácido (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-il)fosfónico.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (s, 2H), 7.68 (dd, $J = 2.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.16 (br, 2H), 6.49-6.57 (m, 2H), 4.82-4.90 (m, 4H), 4.39 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.98 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.05-2.42 (m, 4H), 0.78-1.25 (m, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_4\text{P} [\text{M} + \text{H}]^+$ 645,2, hallado 645,4.

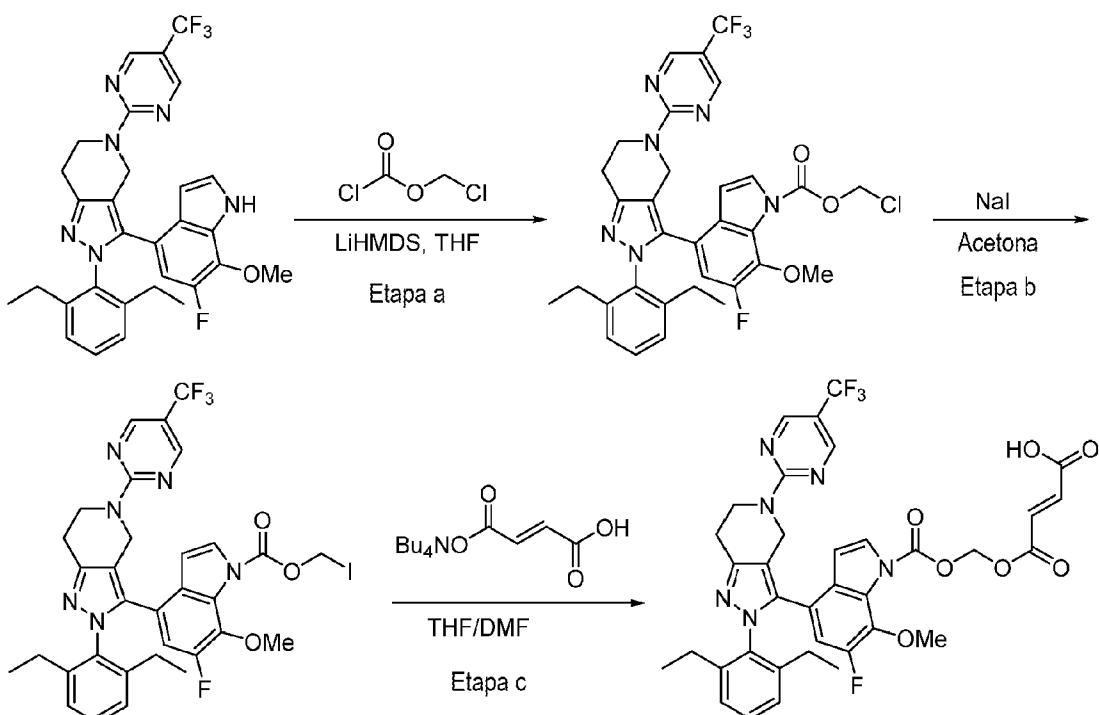
Ejemplo 4: Síntesis de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de (fosfonooxi)metilo



Etapa a: A una disolución agitada de 2-(2,6-dietilfenil)-3-(6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-4-il)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridina (570 mg, 1,0 mmol) en DMF se le añadió NaH (60%, 60 mg, 1,5 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min, seguido de la adición de carbonocloridato de dibencílofosforiloximetilo (526 mg, 1,42 mmol). La mezcla resultante se agitó y se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente a lo largo de 30 min. Tras completarse, la mezcla se extinguío con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc a del 10 al 100% en hexanos) para dar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de ((bis(bencíloxi)fosforil)oxi)metilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₆H₄₄F₄N₆O₇P [M + H]⁺ 899,3, hallado 899,3.

Etapa b: A una disolución de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de ((bis(bencíloxi)fosforil)oxi)metilo (120 mg, 0,13 mmol) en acetato de etilo (45 ml) se le añadió Pd/C al 10% (200 mg) y se hidrogenó a 50 psi durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se enjuagó con EtOAc/MeOH 1:1 (15 ml), se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de (fosfonooxi)metilo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.58 (s, 2H), 7.87 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (br s, 2H), 6.59-6.64 (m, 2H), 5.87 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 4.74-4.86 (m, 4H), 4.39 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.98 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.05-2.42 (m, 4H), 0.76-1.28 (m, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₂H₃₂F₄N₆O₇P [M + H]⁺ 719,2, hallado 719,2.

Ejemplo 5: Síntesis de ácido (*E*)-4-(((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carbonil)oxi)metoxi)-4-oxobut-2-enoico

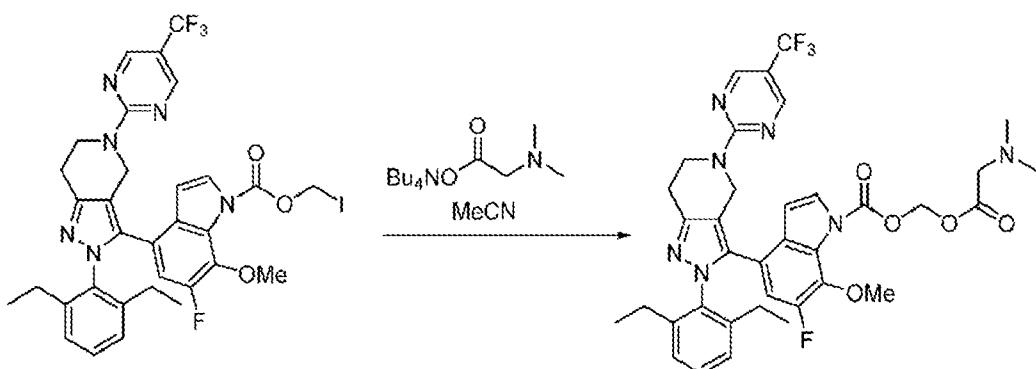


Etapa a: A una disolución agitada de 2-(2,6-dietilfenil)-3-(6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridina (280 mg, 0,5 mmol) en THF (10 ml) a -78°C se le añadió disolución de LiHMDS 1 M en THF (0,8 ml, 0,8 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 15 min, seguido de la adición de carbonocloridato de clorometilo (80 μl , 0,9 mmol). La mezcla resultante se agitó y se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente a lo largo de 30 min. Tras completarse, la mezcla se extinguíó con disolución NH_4Cl acuosa saturada, se extrajo con EtOAc , se secó sobre Mg_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para dar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de clorometilo, que se usó directamente en la siguiente etapa. MS: (ES) *m/z* calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{ClF}_4\text{N}_6\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 657,2, hallado 657,2.

Etapa a: Se añadió NaI (350 mg, 2,33 mmol) a una disolución agitada de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de clorometilo (300 mg, 0,46 mmol) en acetona (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 45°C durante la noche. Tras completarse, la mezcla se extinguíó con salmuera, se extrajo con EtOAc , se secó sobre MgSO_4 y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc a del 5 al 25% en hexanos) para dar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de yodometilo. MS: (ES) *m/z* calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{F}_4\text{IN}_6\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 749,1, hallado 749,2.

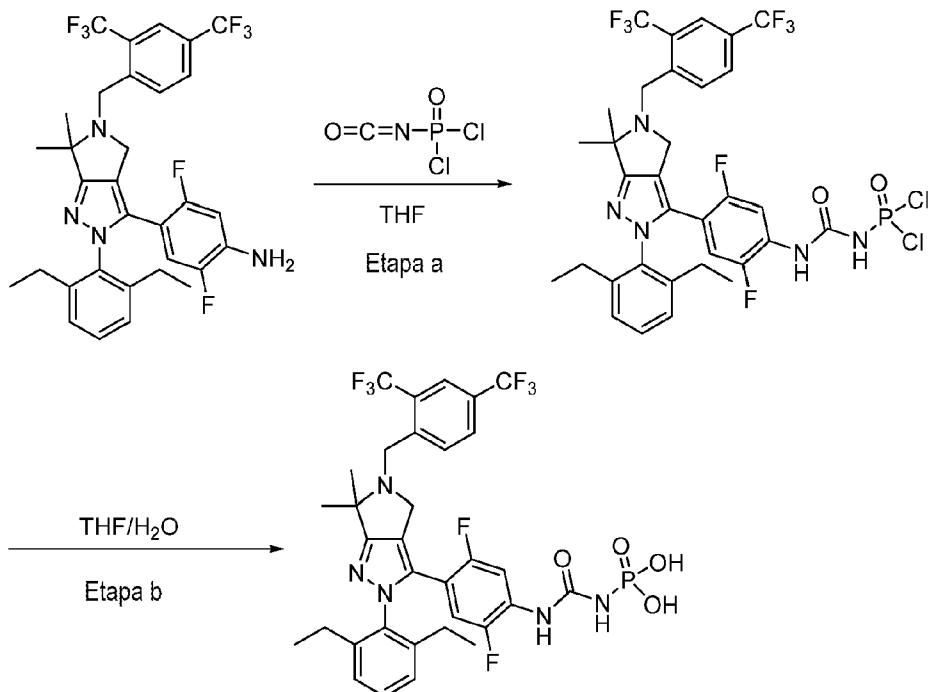
Etapa c: A una disolución de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de yodometilo (50 mg, 0,07 mmol) en THF (5 ml) a 0°C se le añadió sal de tetrabutilamonio de ácido fumárico (25 mg, 0,07 mmol) en DMF (1 ml). Se permitió que la mezcla resultante se calentara hasta temperatura ambiente a lo largo de 1 h. Tras completarse, la mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante HPLC ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, con TFA al 0,1%) para dar ácido (*E*)-4-(((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carbonil)oxi)-4-oxobut-2-enoico. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (s, 2H), 7.87 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.16 (br s, 2H), 6.59-6.64 (m, 2H), 5.87 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H), 4.74-4.86 (m, 4H), 4.39 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.98 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.05-2.42 (m, 4H), 0.76-1.28 (m, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_7$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ 737,2, hallado 737,2.

Ejemplo 6: Síntesis de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de ((dimetilglicil)oxi)metilo



A una disolución de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de yodometilo (40 mg, 0,06 mmol) en MeCN (5 ml) a 0°C se le añadió 5 dimetilglicinato de tetrabutilamonio (20 mg, 0,06 mmol) en DMF (1 ml). Se permitió que la mezcla resultante se calentara hasta temperatura ambiente a lo largo de 1 h. Tras completarse, la mezcla se extinguíó con HCl 1 N (0,1 ml, 0,1 mmol) y se purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de ((dimetilglicil)oxi)metoil como sal de TFA. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.59 (s, 2H), 7.92 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (br s, 2H), 6.63-6.74 (m, 2H), 5.83 (s, 2H), 4.81-4.88 (br s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.45 (s, 5H), 2.95-3.03 (m, 5H), 2.05-2.42 (m, 4H), 0.76-1.28 (m, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₆H₃₈F₄N₇O₅ [M + H]⁺ 724,2, hallado 724,2.

Ejemplo 7: Síntesis de ácido ((4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)fosforamídico



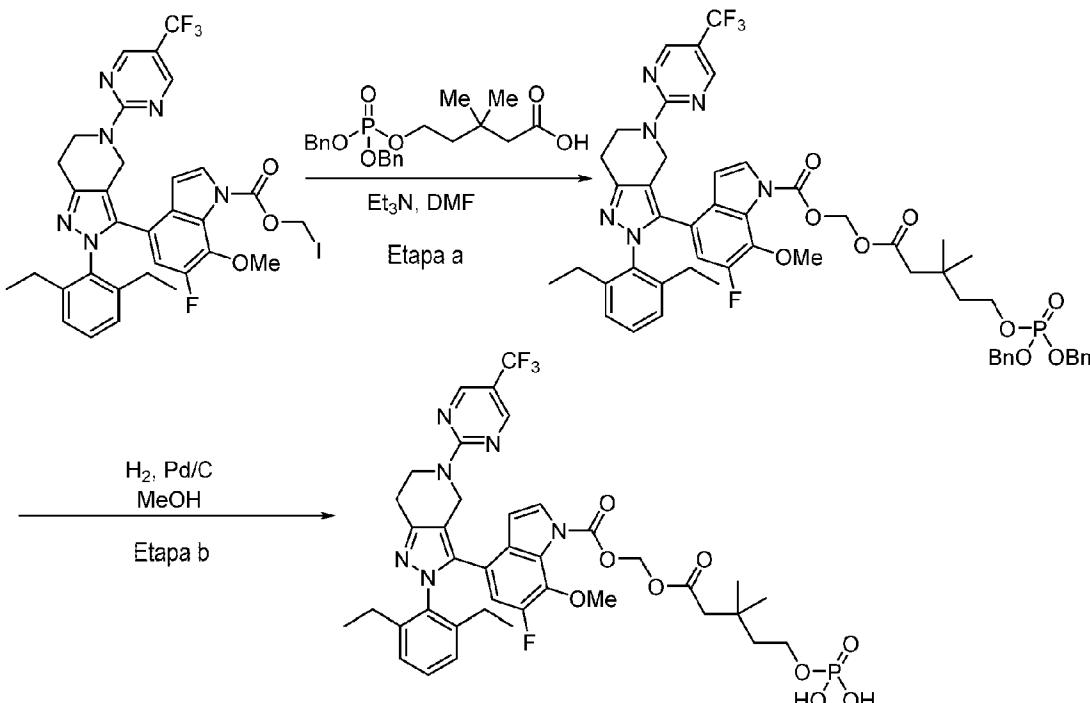
Etapa a: A una disolución de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenilamina (100 mg, 0,16 mmol) en THF (6 ml) a -50°C se le añadió dichloruro fosforisocianatídico (0,04 ml, 0,41 mmol). Se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente a lo largo de 1 h y entonces se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con hexanos para dar dichloruro ((4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)fosforamídico que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa b: A una disolución del dichloruro ((4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)fosforamídico anterior (-0,16 mmol) en THF (6 ml) a temperatura ambiente se le añadió agua (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, seguido de la adición de NaOH 1 N (0,5 ml, 0,5 mmol). La mezcla se agitó durante otras 2 h. Tras completarse, la mezcla se

purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar ácido ((4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)fosforamídico. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.60 (br, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.92-8.08 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.45 (dd, *J* = 6.7, 11.9 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3,24-3.48 (br, 2H), 2.16 (q, *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.42 (s, 6H), 0.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₃H₃₃F₆N₅O₄P [M + H]⁺ 746,2, hallado 746,2.

Ejemplo 8: Síntesis de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de ((3,3-dimetil-5-(fosfonooxi)pentanoil)oxi)metilo

10



Etapa a: A un matraz que contenía 4,4-dimetildihidro-2*H*-piran-2,6(3*H*)-diona (5 g, 35 mmol) en THF (140 ml) se le añadió gota a gota una disolución 1 M de LiAlH₄ en THF (35 ml, 35 mmol). La mezcla se calentó a 75°C durante 2 h. Tras completarse, la reacción se extinguío con H₂O y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró para dar 3,3-dimetilpentano-1,5-diol.

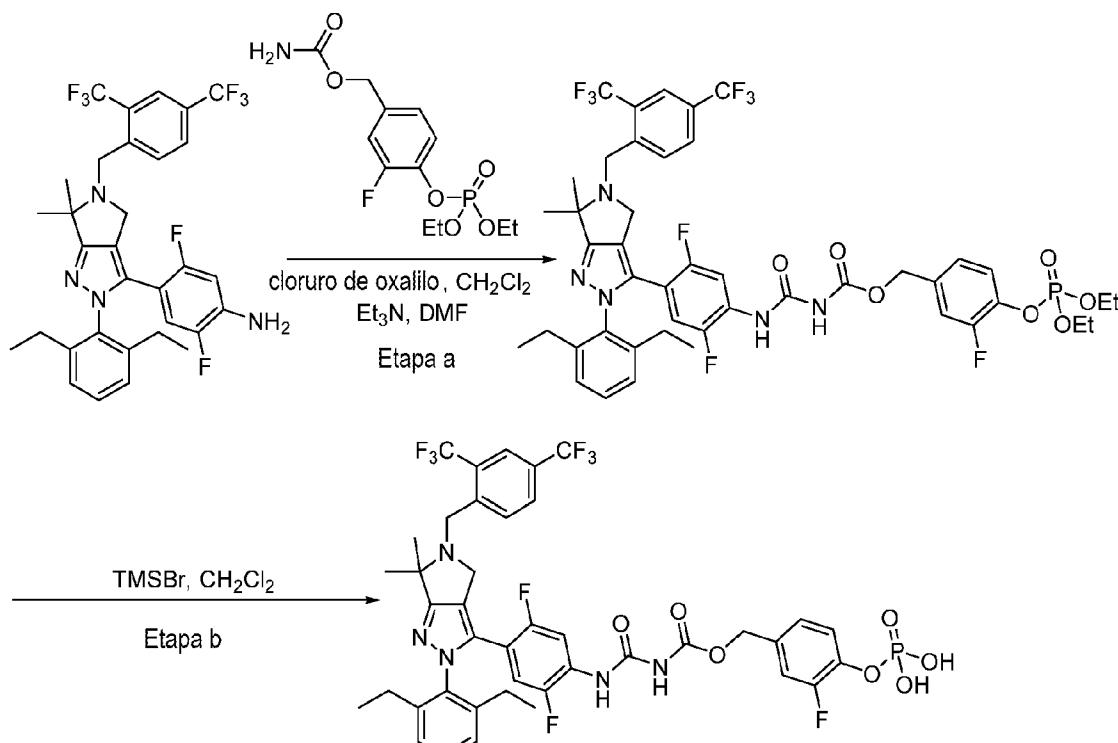
A una disolución de 3,3-dimetilpentano-1,5-diol (1 g, 7,6 mmol) en THF (15,6 ml) se le añadió gota a gota una disolución 1 M de tBuOK (8,3 ml, 8,3 mmol) seguido de tetrabencildifosfato (4,2 g, 7,8 mmol). Tras calentar a 70°C durante 16 h, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para dar (5-hidroxi-3,3-dimetilpentil)fosfato de dibencilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₂₉O₅P [M + H]⁺ 393,2, hallado 393,1.

A una disolución de (5-hidroxi-3,3-dimetilpentil)fosfato de dibencilo (400 mg, 1 mmol), en DMF (10 ml) se le añadió dicromato de piridinio (2,3 g, 6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente de 2 h, entonces se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos). El residuo purificado se disolvió en 10 ml de una disolución 1:1 de tBuOH y H₂O. A la disolución se le añadió NaH₂PO₄ (0,61 g, 5 mmol), seguido de clorito de sodio (0,46 g, 5 mmol) y una disolución 2 M de 2-metil-2-buteno (5 ml, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse, la mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para proporcionar ácido 5-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-3,3-dimetilpentanoico. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₂₇O₆P [M + H]⁺ 407,2, hallado 407,1.

A una disolución de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de yodometilo (70 mg, 0,09 mmol) en 0,2 ml de DMF se le añadió ácido 5-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-3,3-dimetilpentanoico (54 mg, 0,13 mmol) seguido de Et₃N (0,02 ml, 0,14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, entonces se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para producir 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de (((5-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-3,3-dimetilpentanoil)oxi)metilo).

Etapa b: A una disolución de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de ((5-((bis(bencilogoxi)fosforil)oxi)-3,3-dimetilpentanoil)oxi)metilo (50 mg, 0,05 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió Pd/C al 10% (6 mg, 0,005 mmol). La mezcla se agitó bajo un globo H₂ durante 1 h, entonces se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de ((3,3-dimetil-5-(fosfonooxi)pentanoil)oxi)metilo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 2H), 7.63 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.59 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.60 (br s, 2H), 4.76 (bs, 2H), 4.38 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.03 (dd, *J* = 14.1, 7.1 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.10 (t, *J* = 3.1 Hz, 2H), 2.35 (s, 2H), 2.20 (br s, 4H), 1.74 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.05 (br s, 12H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₉H₄₃FN₆O₉P [M + H]⁺ 847,3, hallado 847,2.

Ejemplo 9: Síntesis de *N*-(4-((4-((2,4-bis(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4*H*-pirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)carbamato de (3-fluoro-4-fosfonooxifenil)metilo



Etapa a: A una disolución de 3-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (5 g, 35,7 mmol) en diclorometano (36 ml) se le añadió Et₃N (7,5 ml, 53,8 mmol) seguido de dietilclorofosfato (5,7 ml, 39,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, entonces se extinguió con H₂O. Las fases orgánicas y acuosa se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna para dar (2-fluoro-4-formilfenil)fosfato de dietilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₁H₁₄FO₅P [M + H]⁺ 277,1, hallado 277,0.

A una disolución de (2-fluoro-4-formilfenil)fosfato de dietilo (8,99 g, 32,5 mmol) en THF (32,5 ml) a -78°C se le añadió NaBH₄ (3,6 g, 97,3 mmol). Tras agitar a -78°C durante 1 h, la reacción se extinguió con H₂O. Las fases orgánicas y acuosa se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 85 al 100% en hexanos) para producir (2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)fosfato de dietilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₁H₁₆FO₅P [M + H]⁺ 279,1, hallado 279,0.

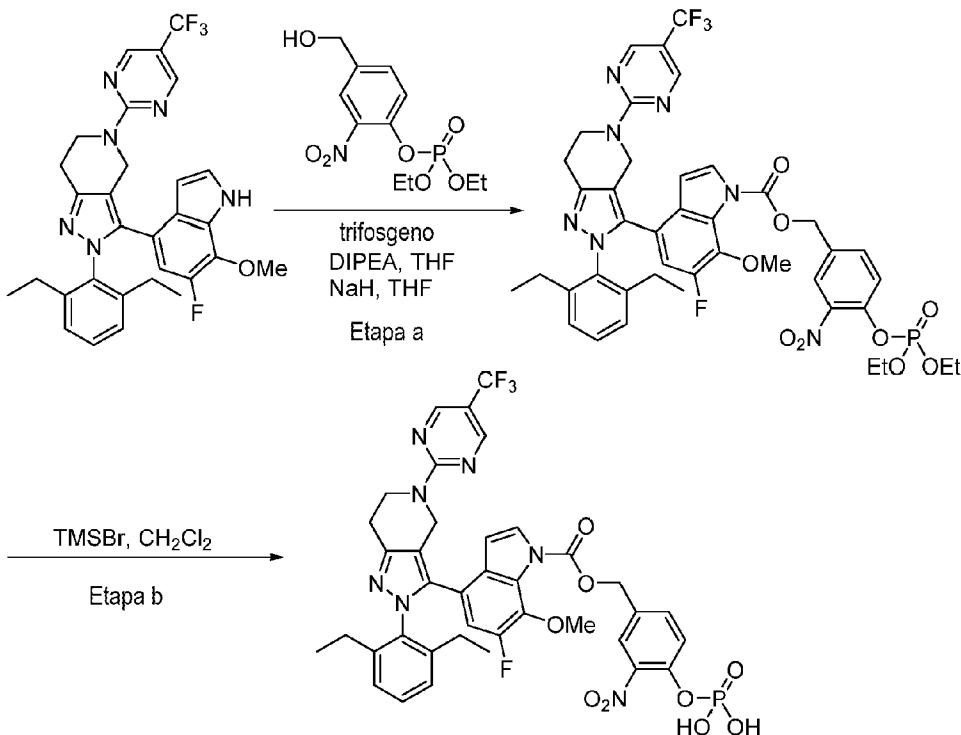
A una disolución de (2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)fosfato de dietilo (1 g, 3,6 mmol) en THF (8,7 ml) a 0°C se le añadió diisopropiletilamina (0,76 ml, 4,4 mmol) y trifosgeno (0,53 g, 1,8 mmol). Tras agitar a 0°C durante 1 h, se añadió NH₄OH (1,6 ml, 41 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, entonces se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para proporcionar carbamato de 4-((dietoxifosforil)oxi)-3-fluorobencilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₂H₁₇FNO₆P [M + H]⁺ 322,1, hallado 322,0.

A una disolución de carbamato de 4-((dietoxifosforil)oxi)-3-fluorobencilo (155 mg, 0,48 mmol) en diclorometano (4,8 ml) a 0°C se le añadió cloruro de oxalilo (0,06 ml, 0,71 mmol). La mezcla se calentó a 40°C durante 16 h, entonces se

concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en THF (2 ml) y se añadió a una disolución de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluoroanilina (100 mg, 0,16 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, entonces se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para dar N-((4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)fénil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamato de (4-dietoxifosforiloxi-3-fluorofenil)metilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₅H₄₅F₉N₅O₇P [M + H]⁺ 970,3, hallado 970,0.

Etapa b: A una disolución de N-((4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)fénil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamato de (4-dietoxifosforiloxi-3-fluorofenil)metilo (77 mg, 0,08 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió gota a gota TMSBr (0,13 ml, 0,10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, entonces se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó sobre HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar N-((4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)fénil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamato de (3-fluoro-4-fosfonooxifenil)metilo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08-8.15 (m, 2H), 7.46 (dd, *J* = 7.6, 7.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.2, 8.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 6.5, 11.5 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.24 (q, *J* = 7.7 Hz, 4H), 1.89 (s, 6H), 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₁H₃₇F₉N₅O₇P [M + H]⁺ 914,2, hallado 914,1.

Ejemplo 10: Síntesis de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de 3-nitro-4-(fosfonooxi)bencílo



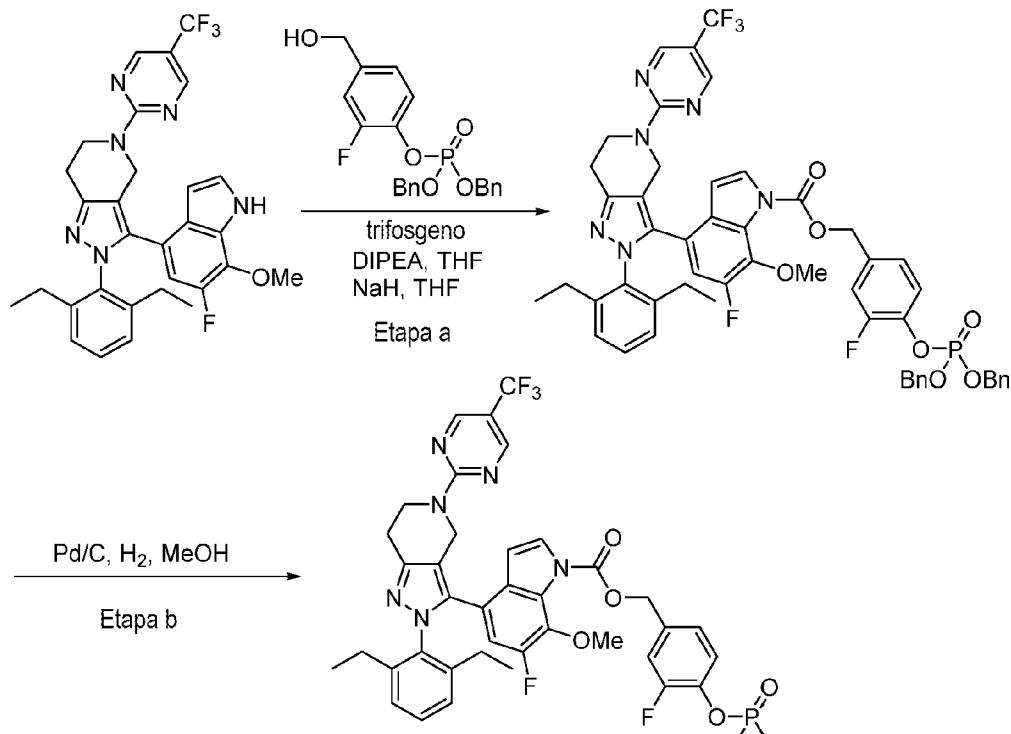
Etapa a: A una disolución de 4-hidroxi-3-nitrobenzaldehído (1 g, 6,0 mmol) en diclorometano (6 ml) se le añadió Et₃N (1,25 ml, 9,0 mmol) y dietilclorofosfato (0,95 ml, 6,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, entonces se extinguío con H₂O. Las fases orgánicas y acuosa se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para dar (4-formil-2-nitrofenil)fosfato de dietilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₁H₁₄NO₇P [M + H]⁺ 304,1, hallado 304,0.

A una disolución de (4-formil-2-nitrofenil)fosfato de dietilo (1,36 g, 4,5 mmol) en THF (4,5 ml) a -78°C se le añadió NaBH₄ (500 mg, 13,5 mmol). Tras agitar a -78°C durante 1 h, la reacción se extinguio con H₂O. Las fases orgánicas y acuosa se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para proporcionar (4-(hidroximetil)-2-nitrofenil)fosfato de dietilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₁H₁₆NO₇P [M + H]⁺ 306,1, hallado 306,0.

A una disolución de (4-(hidroximetil)-2-nitrofenil)fosfato de dietilo (100 mg, 0,33 mmol) en THF (1,6 ml) a 0°C se le añadió diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,40 mmol) y trifosgeno (50 mg, 0,17 mmol). Tras agitar a 0°C durante 1 h, la

reacción se extinguió con H_2O . Las fases orgánicas y acuosa se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto intermedio de cloroformiato bruto.

- 5 A una disolución de 2-(2,6-dietilfenil)-3-(6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-4-il)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridina (93 mg, 0,16 mmol) en THF (1 ml) a 0°C se le añadió NaH (13 mg, 0,32 mmol). Tras agitar a 0°C durante 30 min, se añadió una disolución del cloroformiato bruto (preparado anteriormente) en THF (0,5 ml) a la mezcla. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se extinguió con H_2O . Las fases orgánicas y acuosa se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para producir 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de 4-((dietetoxifosforil)oxi)-3-nitrobencilo.
- 10 15 Etapa b: A una disolución de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de 4-((dietetoxifosforil)oxi)-3-nitrobencilo (128 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (1,4 ml) se le añadió gota a gota TMSBr (0,11 ml, 0,86 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 5 h, se añadió una cantidad adicional de TMSBr (0,11 ml, 0,86 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró *in vacuo* y se purificó mediante HPLC (MeCN/ H_2O , con TFA al 0,1%) para dar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de 3-nitro-4-(fosfonooxi)bencilo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 2H), 8.12 (dd, J = 0.9, 2.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 1.1, 8.5 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (br s, 2H), 6.62 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.30 (br s, 2H), 3.83 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.16 (br s, 4H), 2.04 (s, 2H), 0.91 (br s, 6H). MS: (ES) m/z calculado para $C_{38}\text{H}_{34}\text{FN}_7\text{O}_9\text{P}$ [M + H]⁺ 840,2, hallado 840,0.
- 20 25 Ejemplo 11: Síntesis de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de 3-fluoro-4-(fosfonooxi)bencilo



- 30 Etapa a: A una disolución de 3-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (1 g, 7,1 mmol) en THF (32 ml) se le añadió una disolución 1 M de *t*BuOK en THF (7,6 ml, 7,6 mmol). La mezcla se calentó hasta 70°C y se añadió tetrabencilfosfato (4,0 g, 7,4 mmol). Tras 1 h a 70°C, se añadieron hexanos a la mezcla y se filtraron los contenidos. El filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para producir (2-fluoro-4-formilfenil)fosfato de dibencilo. MS: (ES) m/z calculado para $C_{21}\text{H}_{18}\text{FO}_5\text{P}$ [M + H]⁺ 401,1, hallado 401,1.
- 35 40 A una disolución de (2-fluoro-4-formilfenil)fosfato de dibencilo (2,68 g, 6,7 mmol) en THF (6,7 ml) a -78°C se le añadió NaBH4 (0,76 g, 20,5 mmol). Tras agitar a -78°C durante 1 h, la mezcla se extinguió con H_2O . Las fases orgánicas y

acuosa se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante columna de gel de sílice (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para proporcionar (2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)fosfato de dibencilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₂₀FO₅P [M + H]⁺ 403,1, hallado 403,0.

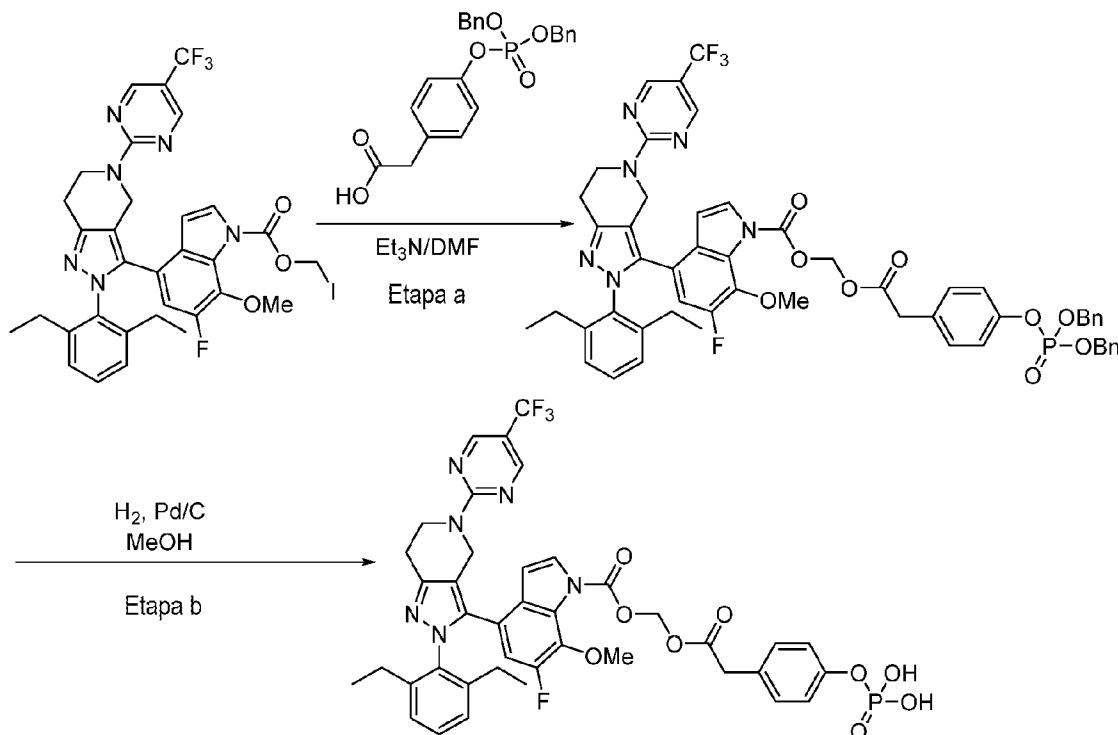
5 A una disolución de (2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)fosfato de dibencilo (200 mg, 0,50 mmol) en THF (2,4 ml) a 0°C se le añadió diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,57 mmol) y trifosgeno (72 mg, 0,24 mmol). Tras agitar a 0°C durante 1 h, la reacción se extinguío con H₂O. Las fases orgánicas y acuosa se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto intermedio de cloroformiato bruto.

10 A una disolución de 2-(2,6-dietilfenil)-3-(6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-4-il)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (70 mg, 0,12 mmol) en THF (1,2 ml) a 0°C se le añadió NaH (10 mg, 0,24 mmol). Tras agitar a 0°C durante 30 min, se añadió una disolución del cloroformiato bruto (preparado anteriormente) en THF (1,2 ml) a la mezcla. La disolución se agitó a 0°C durante 1 h, entonces se extinguío con H₂O. Las fases orgánicas y acuosa se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para producir 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de 4-((*bis*(benciloxi)fosforil)oxi)-3-fluorobencilo. de 4-

20 ((*bis*(benciloxi)fosforil)oxi)-3-fluorobencilo.

Etapa b: A una disolución de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de 4-((*bis*(benciloxi)fosforil)oxi)-3-fluorobencilo (100 mg, 0,10 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió Pd/C al 10% (10 mg, 0,01 mmol). La mezcla se agitó bajo un balón de H₂ durante 1 h, entonces se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de 3-fluoro-4-(fosfonooxi)bencilo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.52-7.38 (m, 2H), 7.37-7.25 (m, 2H), 7.11 (br s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.90 (bs, 2H), 2.16 (br s, 4H), 2.04 (br s, 2H), 0.90 (br s, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₈H₃₄F₅N₆O₇P [M + H]⁺ 813,2, hallado 813,2.

Ejemplo 12: Síntesis de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de (2-(4-(fosfonooxi)fenil)acetoxi)metilo



35 Etapa a: A un matraz que contenía 2-(4-hidroxifenil)acetato de etilo (1 g, 5,6 mmol) en THF (11 ml) se le añadió gota a gota una disolución 1 M de tBuOK en THF (5,9 ml, 5,9 mmol) y tetrabencildifosfato (3 g, 5,6 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante 2 h. Se añadió una cantidad adicional de tBuOK 1,0 M (1,2 ml, 1,2 mmol) y tetrabencildifosfato (0,6 g, 1,1 mmol). La mezcla se calentó durante 3 h adicionales. Tras completarse, se añadieron hexanos y se filtraron

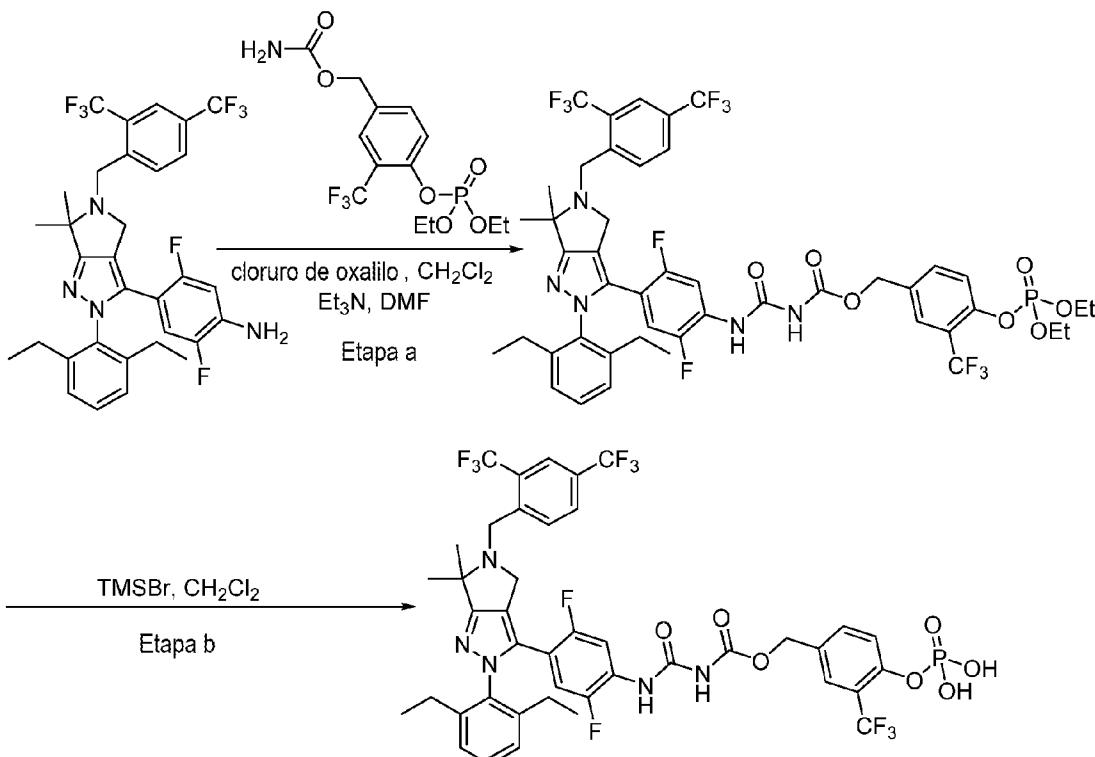
los contenidos. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para dar 2-(4-((bis(bencíloxi)fosforil)oxi)fenil)acetato de etilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₄H₂₅O₆P [M + H]⁺ 441,1, hallado 441,1.

- 5 A una disolución de 2-(4-((bis(bencíloxi)fosforil)oxi)fenil)acetato de etilo (1,54 g, 3,5 mmol) en THF (9 ml) se le añadió gota a gota una disolución de LiOH (0,32 g, 7,6 mmol) en H₂O (9 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se extinguió con HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para dar ácido 2-(4-((bis(bencíloxi)fosforil)oxi)fenil)acético. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₁O₆P [M + H]⁺ 413,1, hallado 413,1.

- 10 A una disolución de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de yodometilo (100 mg, 13 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió ácido 2-(4-((bis(bencíloxi)fosforil)oxi)fenil)acético (82 mg, 20 mmol) y trietilamina (0,03 ml, 0,20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, entonces se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para proporcionar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de(2-(4-((bis(bencíloxi)fosforil)oxi)fenil)acetoxietilo).

- 20 Etapa b: A una disolución de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de (2-(4-((bis(bencíloxi)fosforil)oxi)fenil)acetoxi)metilo (66 mg, 0,06 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió Pd/C al 10% (7 mg, 0,006 mmol). La mezcla se agitó bajo un balón de H₂ durante 1 h, entonces se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de (2-(4-(fosfonooxi)fenil)acetoxi)metilo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (s, 2H), 7.38 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.01-7.06 (m, 4H), 6.57 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.02 (br s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.36 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.07 (br s, 2H), 2.05-2.35 (m, 4H), 0.99 (br s, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₀H₃₇F₄N₆O₉P [M + H]⁺ 853,2, hallado 853,0.

30 **Ejemplo 13: Síntesis de *N*-(4-(5-((2,4-bis(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil de (4-fosfonooxi-3-(trifluorometil)fenil)metilo**



- 35 Etapa a: A una disolución de 4-hidroxi-3-(trifluorometil)benzaldehído (1 g, 0,53 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió trietilamina (1,1 ml, 0,79 mmol) seguido de dietilclorofosfato (0,84 ml, 0,58 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, entonces se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para dar (4-formil-2-(trifluorometil)fenil)fosfato de dietilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₂H₁₄F₃O₅P [M + H]⁺ 327,1, hallado 327,0.

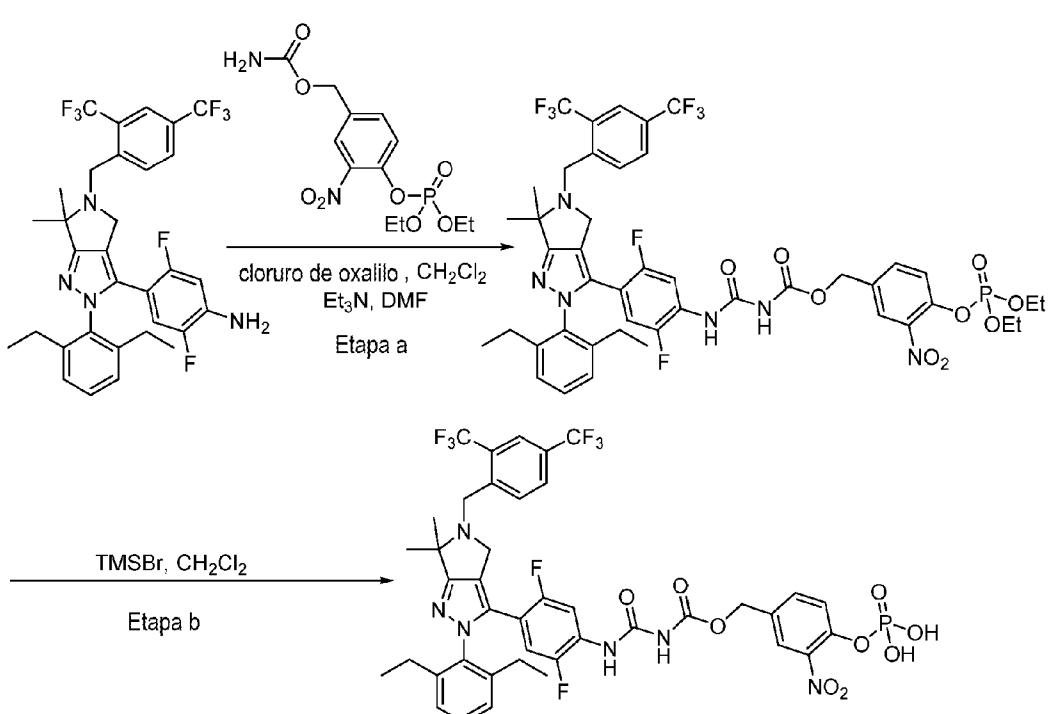
A una disolución de (4-formil-2-(trifluorometil)fenil)fosfato de dietilo (1,43 g, 4,4 mmol) en THF (4,5 ml) a -78°C se le añadió NaBH₄ (0,49 g, 13,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Tras completarse, la reacción se extinguió con H₂O. Las fases orgánicas y acuosa se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 85 al 100% en hexanos) para producir (4-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)fenil)fosfato de dietilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₂H₁₆F₃O₅P [M + H]⁺ 329,1, hallado 329,1.

10 A una disolución de (4-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)fenil)fosfato de dietilo (0,6 g, 1,8 mmol) en THF (4,4 ml) a 0°C se le añadió diisopropiletilamina (0,39 ml, 2,2 mmol) y trifosgeno (0,27 ml, 0,9 mmol). Tras agitar a 0°C durante 1 h, se añadió NH₄OH (0,8 ml, 21 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, entonces se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para proporcionar carbamato de 4-((dietoxifosforil)oxi)-3-(trifluorometil)bencilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₃H₁₇F₃NO₆P [M + H]⁺ 372,1, hallado 372,0.

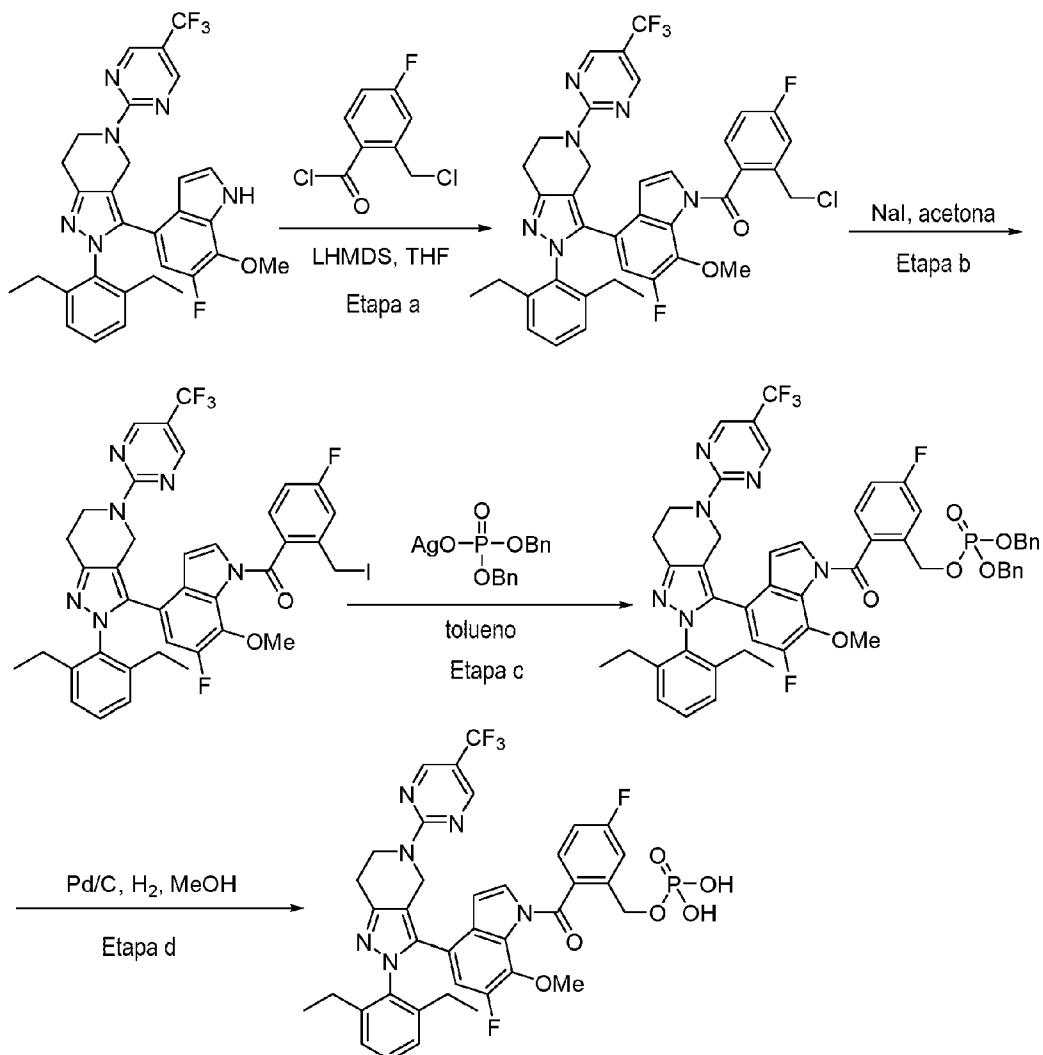
20 A una disolución de carbamato de 4-((dietoxifosforil)oxi)-3-(trifluorometil)bencilo (240 mg, 0,65 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0°C se le añadió cloruro de oxalilo (0,09 ml, 1,0 mmol). La mezcla se calentó a 40°C durante 16 h, entonces se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en 2 ml de THF y se añadió a una disolución de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluoroanilina (200 mg, 0,32 mmol) en THF (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, entonces se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para dar N-((4-(5-((2,4-bis(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)carbamato de (4-dietoxifosforiloxi-3-(trifluorometil)fenil)metilo.

25 Etapa b: A una disolución de N-((4-(5-((2,4-bis(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)carbamato de (4-dietoxifosforiloxi-3-(trifluorometil)fenil)metilo (176 mg, 0,17 mmol) en diclorometano (1,7 ml) se le añadió gota a gota TMSBr (0,29 ml, 2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, entonces se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó sobre HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar N-((4-(5-((2,4-bis(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)carbamato de (4-fosfonooxi-3-(trifluorometil)fenil)metilo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.80 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90-8.15 (m, 3H), 7.73 (bs, 1H), 7.63-7.69 (m, 1H), 7.54-7.61 (m, 1H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 6.49-6.58 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.07-2.23 (m, 4H), 1.30-1.40 (m, 6H), 0.88-1.03 (m, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₂H₃₇F₁₁N₅O₇P [M + H]⁺ 964,2, hallado 964,0.

35 Ejemplo 14: Síntesis de N-((4-(5-((2,4-bis(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)carbamato de (3-nitro-4-fosfonooxifenil)metilo



- 5 Etapa a: A una disolución de 4-hidroxi-3-nitrobenzaldehído (1 g, 6,0 mmol) en diclorometano (6 ml) se le añadió Et₃N (1,25 ml, 9,0 mmol) y dietilclorofosfato (0,95 ml, 6,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, entonces se extinguió con H₂O. Las fases orgánicas y acuosa se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para dar (4-formil-2-nitrofenil)fosfato de dietilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₁H₁₄NO₇P [M + H]⁺ 304,1, hallado 304,0.
- 10 A una disolución de (4-formil-2-nitrofenil)fosfato de dietilo (1,36 g, 4,5 mmol) en THF (4,5 ml) a -78°C se le añadió NaBH₄ (500 mg, 13,5 mmol). Tras agitar a -78°C durante 1 h, la reacción se extinguió con H₂O. Las fases orgánicas y acuosa se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para proporcionar (4-(hidroximetil)-2-nitrofenil)fosfato de dietilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₁H₁₆NO₇P [M + H]⁺ 306,1, hallado 306,1.
- 15 15 A una disolución de (4-(hidroximetil)-2-nitrofenil)fosfato de dietilo (200 mg, 0,66 mmol) en THF (1,6 ml) a 0°C se le añadió diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,80 mmol) y trifosgeno (100 mg, 0,34 mmol). Tras agitar a 0°C durante 1 h, se añadió NH₄OH (0,32 ml, 8,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, entonces se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para proporcionar carbamato de 4-((dietoxifosforil)oxi)-3-nitrobencilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₂H₁₇N₂O₈P [M + H]⁺ 349,1, hallado 349,0.
- 20 20 A una disolución de carbamato de 4-((dietoxifosforil)oxi)-3-(trifluorometil)bencilo (0,4 g, 1,2 mmol) en diclorometano (11,5 ml) a 0°C se le añadió cloruro de oxalilo (0,15 ml, 1,8 mmol). La mezcla se calentó a 40°C durante 16 h, entonces se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en THF (1 ml) y se añadió a una disolución de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluoroanilina (200 mg, 0,32 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, entonces se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para dar N-((4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamato de (4-dietoxifosforiloxi-3-nitrofenil)metilo.
- 25 30 Etapa b: A una disolución de N-((4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamato de (4-dietoxifosforiloxi-3-nitrofenil)metilo (100 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió gota a gota TMSBr (0,09 ml, 0,6 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió una cantidad adicional de TMSBr (0,09 ml, 0,6 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró *in vacuo* y se purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar N-((4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4H-pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamato de (3-nitro-4-fosfonooxifenil)metilo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.01-8.12 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.38 (dd, *J* = 7.6, 11.2 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.25 (q, *J* = 7.7 Hz, 4H), 1.92 (s, 6H), 1.05 (t, *J* = 7.7 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₁H₃₇F₈N₆O₉P [M + H]⁺ 941,2, hallado 941,1
- 35 40 Ejemplo 15: Síntesis de dihidrogenofosfato de 2-(4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carbonil)-5-fluorobencilo



5 Etapa a: Un vial que contenía 5-fluoroisobenzofuran-1(3H)-ona (50 mg, 0,33 mmol), ácido bórico (2 mg, 0,03 mmol) y cloruro de trietilbencilmamonio (6 mg, 0,03 mmol) se calentó a 110°C. A la mezcla se le añadió cloruro de tionilo (0,05 ml, 0,69 mmol). Tras agitar a 110°C durante 16 h, los contenidos se concentraron para dar cloruro de 2-(clorometil)-4-fluorobenzoílo.

A una disolución de 2-(2,6-dietilfenil)-3-(6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-4-il)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (46 mg, 0,08 mmol) en THF (0,5 ml) a -78°C se le añadió una disolución 1 M de LHMDS en THF (0,12 ml, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min, se calentó hasta 0°C y se agitó durante 15 min, entonces se enfrió de vuelta hasta -78°C. Una disolución de cloruro de 2-(clorometil)-4-fluorobenzoilo (0,33 mmol) en THF (0,5 ml) se añadió gota a gota a la mezcla. Tras agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la reacción se extinguió con H₂O. Las fases acuosa y orgánicas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para dar (2-(clorometil)-4-fluorofenil)(4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-il)metanona. MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₈H₃₂C1F₅N₆O₂ [M + H]⁺ 735,2, hallado 735,1.

20 Etapa b: A una disolución de (2-(clorometil)-4-fluorofenil)(4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-il)metanona (48 mg, 0,065 mmol) en acetona (1 ml) se le añadió yoduro de sodio (32 mg, 0,21 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante 1 h, entonces se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante chromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para producir (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-il)(4-fluoro-2-(yodometyl)fenil)metanona. MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₈H₃₂F₅IN₆O₂ [M + H]⁺ 827,2, hallado 827,0.

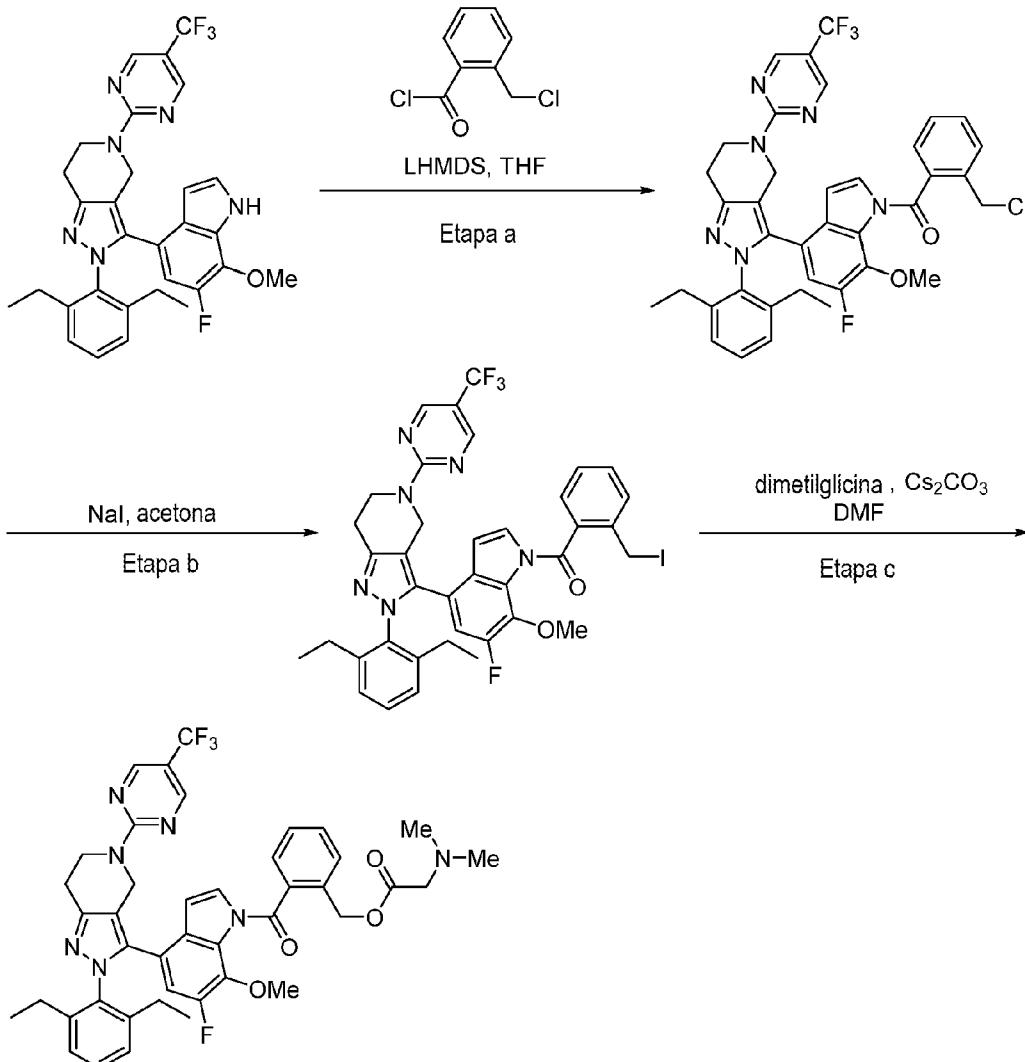
25

Etapa c: A una disolución de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-il)(4-fluoro-2-(yodometil)fenil)metanona (26 mg, 0,031 mmol) en tolueno (1 ml) se le añadió dibencílfosfato de plata (24 mg, 0,062 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante 16 h, entonces se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para proporcionar (2-(4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carbonil)-5-fluorobencíl)fosfato de dibencílo.

Etapa d: A una disolución de (2-(4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carbonil)-5-fluorobencíl)fosfato de dibencílo (17 mg, 0,017 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió Pd/C al 10% (2 mg). La mezcla se agitó bajo un balón de H₂ durante 1 h, entonces se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar dihidrogenofosfato de 2-(4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carbonil)-5-fluorobencíl. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.58 (s, 2H), 7.60 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.49 (br s, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.24 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.25 (br s, 4H), 1.02 (br s, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₈H₃₄F₅N₆O₆P [M + H]⁺ 797,2, hallado 797,1.

Ejemplo 16: Síntesis de dimetilglicinato de 2-(4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carbonil)bencílo

20



Etapa a: A una disolución de 2-(2,6-dietilfenil)-3-(6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (500 mg, 0,9 mmol) en THF (8,8 ml) a -78°C se le añadió una disolución 1 M de LHMDS en THF (0,98 ml, 0,98 mmol). Tras agitar a -78°C durante 30 min, se añadió cloruro de 2-(clorometil)benzoílo (0,25 ml, 1,78 mmol) a la mezcla. Tras agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la reacción se extinguío con H₂O. Las fases acuosa y orgánicas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó

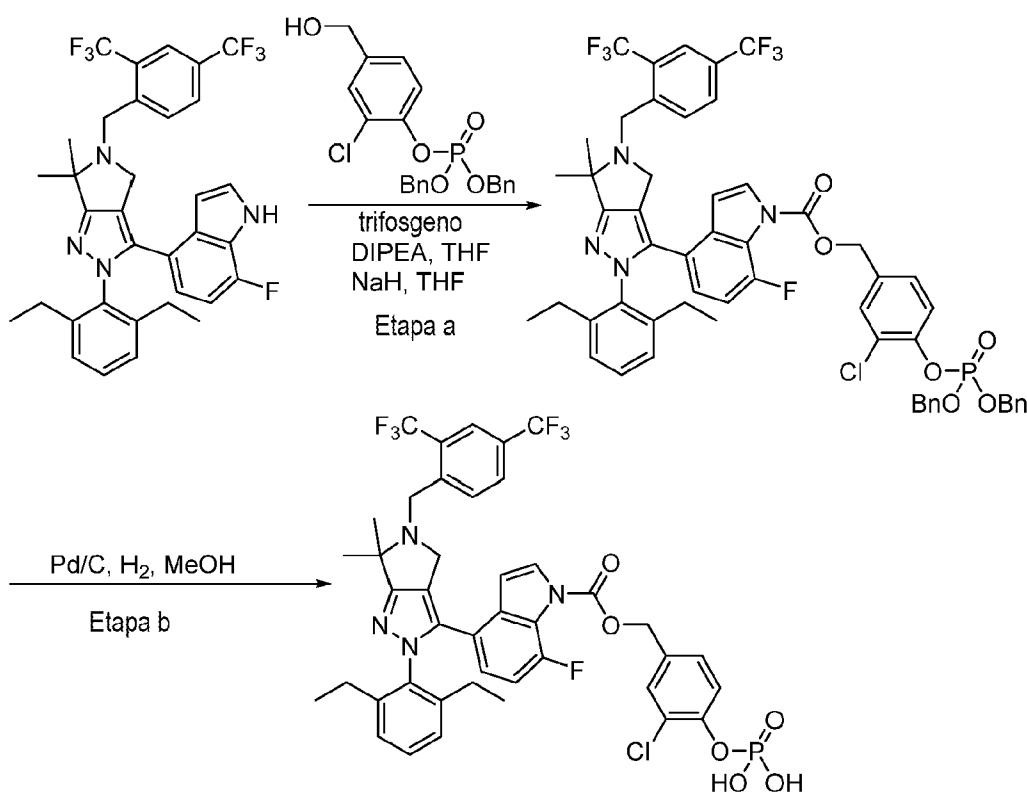
25

mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para dar (2-(clorometil)fenil)(4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-il)metanona. MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₈H₃₃ClF₄N₆O₂ [M + H]⁺ 717,2, hallado 717,0.

5 Etapa b: A una disolución de (2-(clorometil)fenil)(4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-il)metanona (156 mg, 0,22 mmol) en acetona (2,2 ml) se le añadió yoduro de sodio (129 mg, 0,9 mmol). Tras calentar a 70°C durante 1 h, la reacción se extinguío con H₂O. Las fases acuosa y orgánicas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para producir (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-il)(2-(yodometil)fenil)metanona.

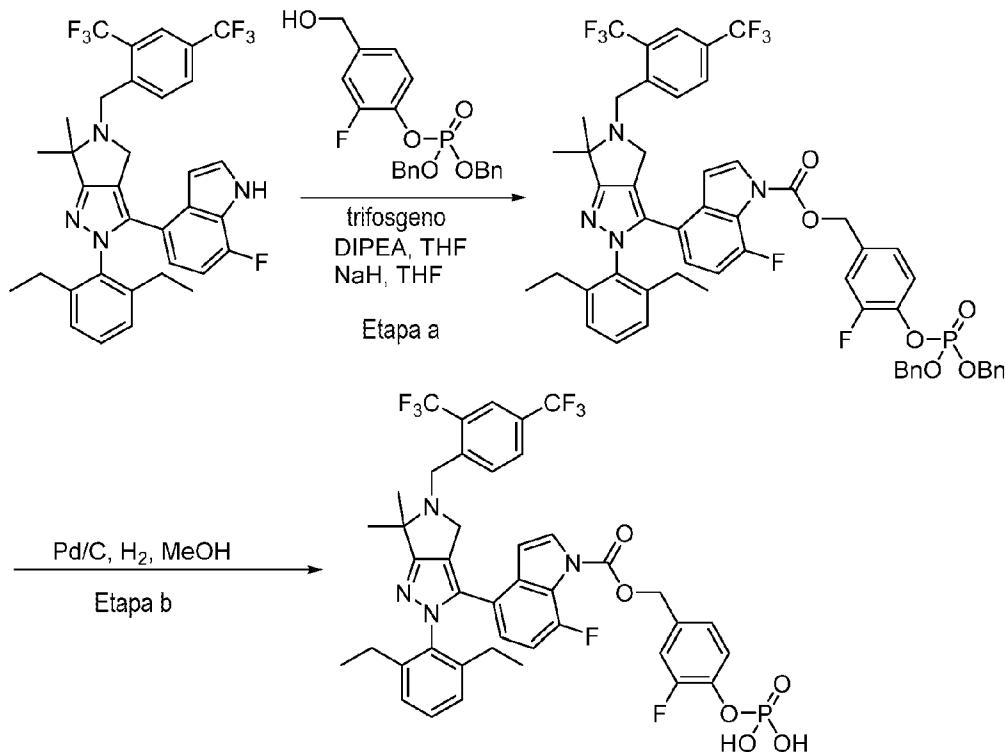
10 Etapa c: A una disolución de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-il)(2-(yodometil)fenil)metanona (76 mg, 0,094 mmol) en DMF (1 ml) a 0°C se le añadió Cs₂CO₃ (31 mg, 0,1 mmol) y dimetilglicina (10 mg, 0,1 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la reacción se extinguió con H₂O. Las fases acuosa y orgánicas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para proporcionar dimetilglicinato de 2-(4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carbonilo)bencílo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 2H), 7.65-7.81 (m, 4H), 7.31 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.11 (br s, 2H), 6.64 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.32 (s, 6H), 3.09 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.08 (br s, 4H), 1.04 (br s, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₂H₄₁F₄N₇O₄ [M + H]⁺ 784,3, hallado 784,2.

25 **Ejemplo 17: Síntesis de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencílo)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de 3-cloro-4-(fosfonooxi)bencílo**



30 Etapa a: A un matraz que contenía ácido 3-cloro-4-hidroxibenzoico (5 g, 29 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (7,4 ml, 102 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 1 h, entonces se concentró *in vacuo*. El residuo bruto se disolvió en THF (100 ml). A la disolución se le añadió LiAlH₄ (4,4 g, 110 mmol). Tras calentar a 65°C durante 1 h, la reacción se extinguió con HCl 1 N. Las fases acuosa y orgánicas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para dar 2-cloro-4-(hidroximetil)fenol.

- 5 A una disolución de 2-cloro-4-(hidroximetil)fenol (2 g, 12,7 mmol) en dioxano (25 ml) se le añadió DDQ (2,87 g, 12,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, entonces se filtró. El filtrado se lavó con H₂O, entonces se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para dar 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído. MS: (ES) *m/z* calculado para C₇H₅ClO₂ [M + H]⁺ 157,0, hallado 157,0.
- 10 A un matraz que contenía 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído (1,4 g, 9,0 mmol) en THF (14,6 ml) se le añadió gota a gota una disolución 1,0 M de tBuOK en THF (9,5 ml, 9,5 mmol) y tetrabencildifosfato (4,8 g, 8,9 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante 2 h. Tras completarse, se añadieron hexanos y se filtraron los contenidos. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para dar (2-cloro-4-formilfenil)fosfato de dibencilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₁₈ClO₅P [M + H]⁺ 417,1, hallado 417,0.
- 15 A una disolución de (2-cloro-4-formilfenil)fosfato de dibencilo (2,75 g, 6,6 mmol) en THF (6,6 ml) a -78°C se le añadió NaBH₄ (0,73 g, 19,7 mmol). Tras agitar a -78°C durante 1 h, la reacción se extinguíó con H₂O. Las fases orgánicas y acuosa se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para producir (2-cloro-4-(hidroximetil)fenil)fosfato de dibencilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₂₀ClO₅P [M + H]⁺ 419,1, hallado 419,0.
- 20 A una disolución de (2-cloro-4-(hidroximetil)fenil)fosfato de dibencilo (250 mg, 0,6 mmol) en THF (3 ml) a 0°C se le añadió diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,69 mmol) y trifosgeno (92 mg, 0,3 mmol). Tras agitar a 0°C durante 1 h, la reacción se extinguíó con H₂O. Las fases orgánicas y acuosa se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el cloroformiato bruto.
- 25 A una disolución de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol (187 mg, 0,30 mmol) en THF (1,5 ml) a 0°C se le añadió NaH (24 mg, 0,60 mmol). Tras agitar a 0°C durante 30 min, se añadió una disolución del cloroformiato bruto (preparado anteriormente) en THF (1,5 ml) a la mezcla. Tras agitar a 0°C durante 1 h, la reacción se extinguíó con H₂O. Las fases orgánicas y acuosa se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para producir 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de 4-((*bis*(benciloxi)fosforil)oxi)-3-clorobencilo.
- 30 Etapa b: A una disolución de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de 4-((*bis*(benciloxi)fosforil)oxi)-3-clorobencilo (298 mg, 0,28 mmol) en MeOH (4 ml) se le añadió Pd/C al 10% (30 mg, 0,03 mmol). La mezcla se agitó bajo un balón de H₂ durante 1 h, entonces se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de 3-cloro-4-(fosfonooxi)bencilo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.12 (s, 1H), 8.04-8.12 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.82 (dd, *J* = 10.2, 10.2 Hz, 1H), 6.67 (br s, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.16-2.29 (m, 4H), 1.93 (br s, 6H), 0.99 (br s, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₂H₃₇ClF₇N₄O₆P [M + H]⁺ 893,2, hallado 893,1.
- 35 Ejemplo 18: Síntesis de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de 3-fluoro-4-(fosfonooxi)bencilo



Etapa a: A un matraz que contenía 3-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (1 g, 7,1 mmol) en THF (32 ml) se le añadió gota a gota una disolución 1,0 M de tBuOK en THF (7,6 ml, 7,6 mmol) y tetrabencildifosfato (4,0 g, 7,4 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante 1 h. Tras completarse, se añadieron hexanos y se filtraron los contenidos. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para dar (2-fluoro-4-formilfenil)fosfato de dibencilo. MS: (ES) m/z calculado para $C_{21}H_{18}FO_5P$ [M + H]⁺ 401,1, hallado 401,1.

- 5 A una disolución de (2-fluoro-4-formilfenil)fosfato de dibencilo (2,68 g, 6,7 mmol) en THF (6,7 ml) a -78°C se le añadió NaBH₄ (0,76 g, 20,5 mmol). Tras agitar a -78°C durante 1 h, la reacción se extinguió con H₂O. Las fases orgánicas y acuosa se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para producir (2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)fosfato de dibencilo. MS: (ES) m/z calculado para $C_{21}H_{20}FO_5P$ [M + H]⁺ 403,1, hallado 403,0.

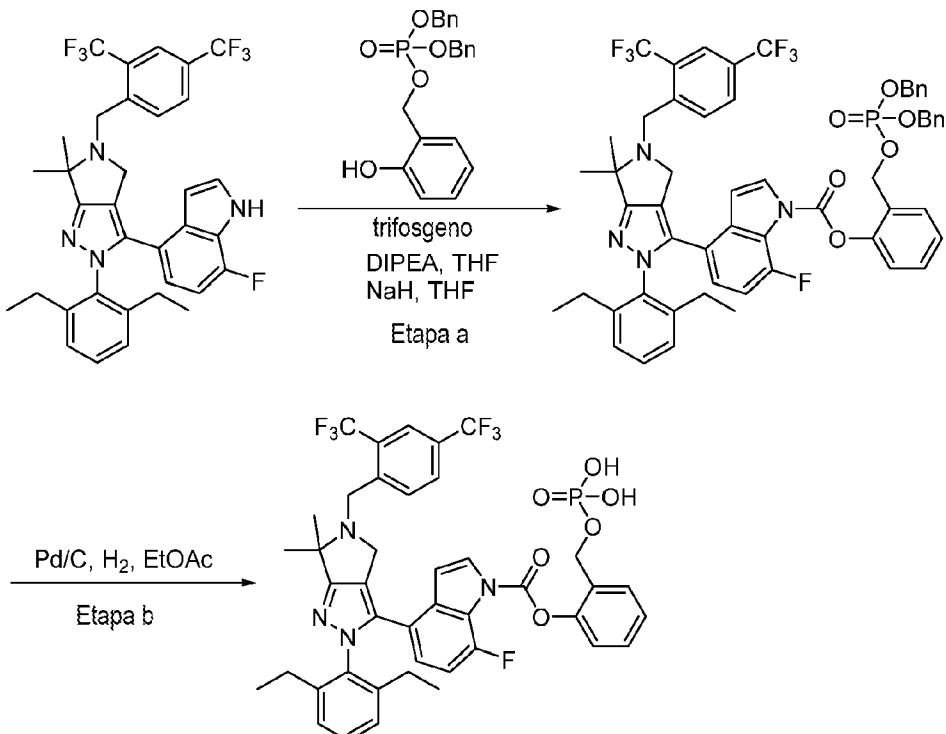
10 A una disolución de (2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)fosfato de dibencilo (250 mg, 0,62 mmol) en THF (3 ml) a 0°C se le añadió diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,69 mmol) y trifosgeno (92 mg, 0,3 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la reacción se extinguió con H₂O. Las fases orgánicas y acuosa se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el cloroformiato bruto.

15 A una disolución de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol (195 mg, 0,31 mmol) en THF (1,5 ml) a 0°C se le añadió NaH (24 mg, 0,60 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió una disolución del cloroformiato bruto (preparado anteriormente) en THF (1,5 ml) a la mezcla. Tras agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la reacción se extinguió con H₂O. Las fases orgánicas y acuosa se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para producir 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de 4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-3-fluorobencilo.

20 Etapa b: A una disolución de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de 4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-3-fluorobencilo (307 mg, 0,29 mmol) en EtOAc (1,5 ml) se le añadió Pd/C al 10% (30 mg, 0,03 mmol). La mezcla se agitó bajo un balón de H₂ durante 3 h, entonces se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilo-fenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de 3-fluoro-4-(fosfonooxi)bencilo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.13 (s, 1H), 8.05-8.11 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17

(d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.83 (dd, $J = 10.4$, 10.4 Hz, 1H), 6.67 (br s, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.15-2.29 (m, 4H), 1.96 (br s, 6H), 0.99 (br s, 6H). MS: (ES) m/z calculado para $C_{42}H_{37}F_8N_4O_6P$ [M + H]⁺ 877,2, hallado 877,1.

5 Ejemplo 19: Síntesis de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de 2-((fosfonooxi)methyl)fenilo

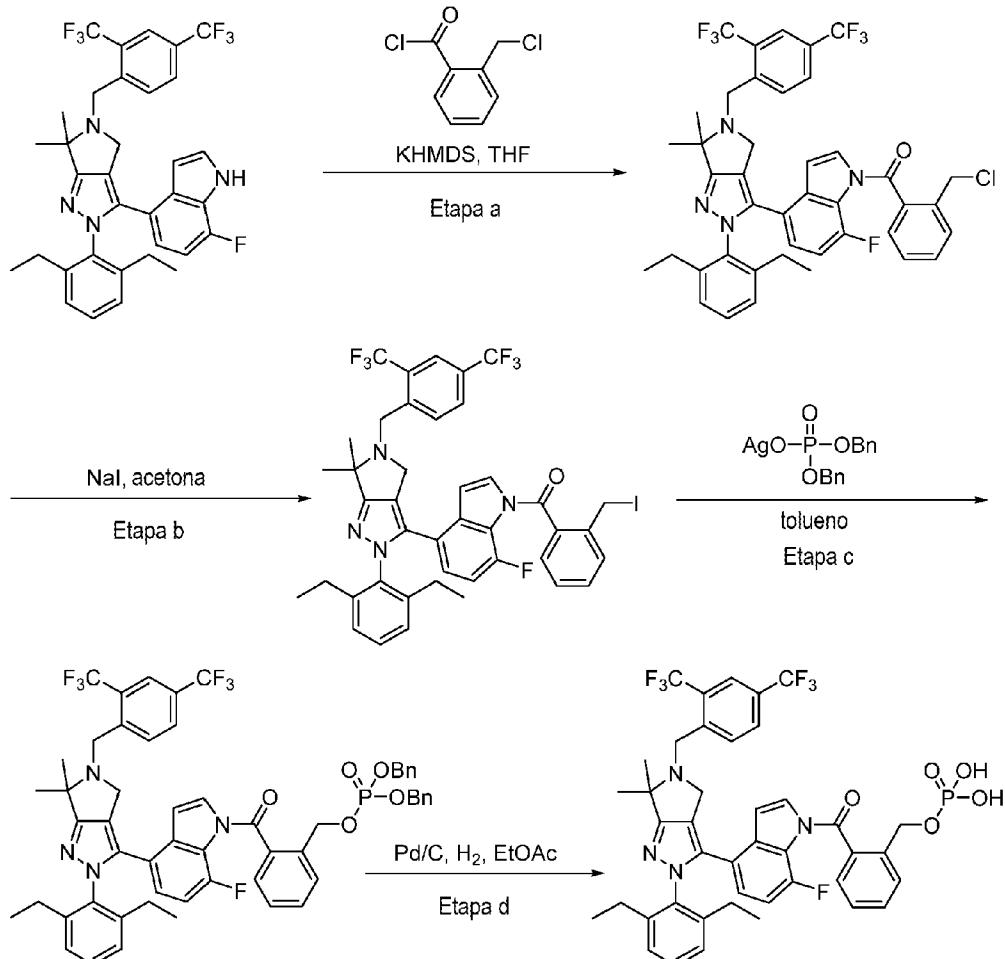


- 10 Etapa a: A un matraz que contenía 2-hidroxibenzaldehido (10 g, 82 mmol) en DMF (82 ml) se le añadió gota a gota imidazol (6,1 g, 90 mmol) y TBDMSCl (13,6 g, 90 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la reacción se extinguío con H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc al 0-100% en hexanos) para dar 2-((terc-butildimetsilsilil)oxi)benzaldehido. MS: (ES) m/z calculado para $C_{13}H_{20}O_2Si$ [M + H]⁺ 237,1, hallado 237,1.
- 15 Etapa b: A una disolución de 2-((terc-butildimetsilsilil)oxi)benzaldehido (16,4 g, 69 mmol) en MeOH (126 ml) se le añadió NaBH₄ (2,55 g, 67,4 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se extinguió con H₂O. La mezcla se concentró *in vacuo*, entonces se extrajo con hexanos. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 10% en hexanos) para producir (2-((terc-butildimetsilsilil)oxi)fenil)metanol.
- 20 A un matraz que contenía (2-((terc-butildimetsilsilil)oxi)fenil)metanol (1 g, 4,2 mmol) en THF (42 ml) se le añadió gota a gota una disolución 1,0 M de tBuOK en THF (4,6 ml, 4,6 mmol) y tetrabencildifosfato (2,5 g, 4,6 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 1 h. Tras completarse, se añadieron hexanos y se filtraron los contenidos. El filtrado se concentró y el residuo se usó sin purificación adicional.
- 25 A una disolución del residuo bruto disuelto en MeCN (42 ml) se le añadió gota a gota HF-piridina (4,2 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para dar (2-hidroxibencil)fosfato de dibencilo. MS: (ES) m/z calculado para $C_{21}H_{21}O_5P$ [M + H]⁺ 385,1, hallado 385,0.
- 30 A una disolución de (2-hidroxibencil)fosfato de dibencilo (366 mg, 0,95 mmol) en THF (4,8 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,0 mmol) y trifluorogénio (139 mg, 0,47 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la reacción se extinguió con H₂O. Las fases orgánicas y acuosa se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron.
- 35 A una disolución de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol (300 mg, 0,48 mmol) en THF (4,8 ml) se le añadió NaH (37 mg, 0,97 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 20 min, se añadió una disolución del cloroformiato bruto (preparado anteriormente) en 1 ml de THF a la mezcla. Tras agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la reacción se extinguió con H₂O. Las
- 40

fases orgánicas y acuosa se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para producir 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de 2-(((*bis*(benciloxi)fosforil)oxi)metil)fenilo.

Etapa b: A una disolución 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de 2-(((*bis*(benciloxi)fosforil)oxi)metil)fenilo (500 mg, 0,48 mmol) en EtOAc (2,4 ml) se le añadió Pd/C al 10% (51 mg). La mezcla se agitó bajo un balón de H₂ durante 2 h, entonces se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de 2-((fosfonooxi)metil)fenilo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.94-8.06 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.07-7.20 (m, 3H), 6.90-6.95 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.15 (br s, 2H), 3.59 (br s, 2H), 2.16 (q, *J* = 7.8 Hz, 4H), 1.48 (br s, 6H), 0.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₂H₃₈F₇N₄O₆P [M + H]⁺ 859,2, hallado 859,2.

Ejemplo 20: Síntesis de dihidrogenofosfato de 2-(4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carbonil)bencilo



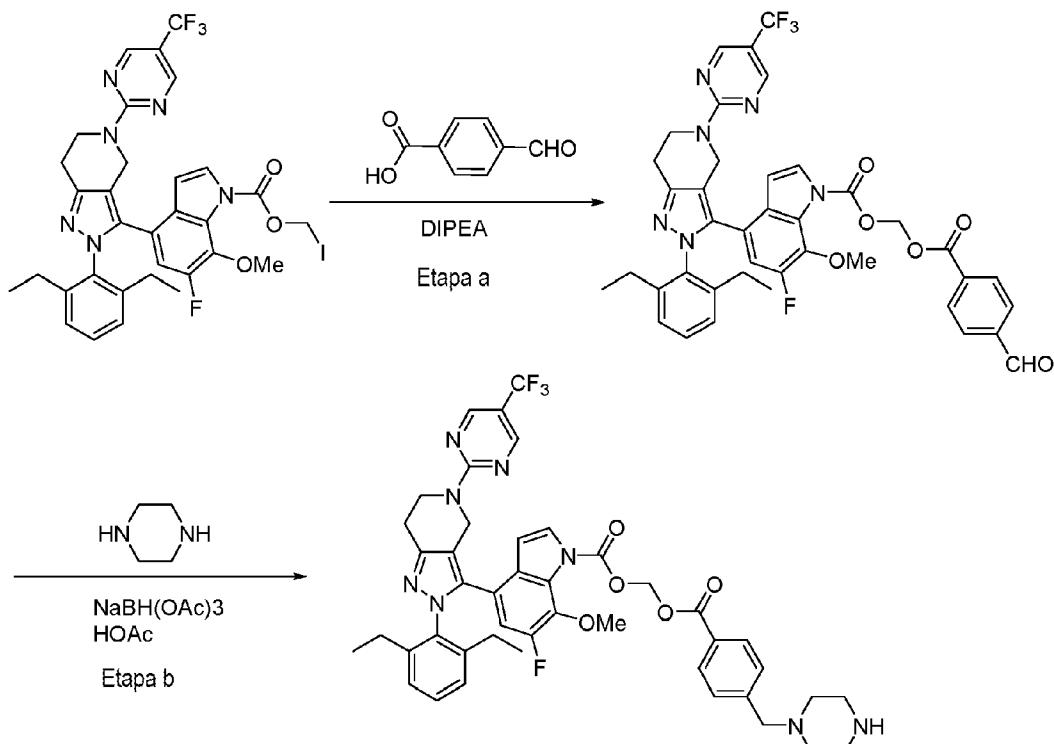
Etapa a: A una disolución de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol (500 mg, 0,80 mmol) en THF (8 ml) a -78°C se le añadió una disolución 0,5 M de KHMDS en THF (2,6 ml, 1,3 mmol). Tras agitar a -78°C durante 30 min, se añadió cloruro de 2-(clorometil)benzoílo (0,28 ml, 1,9 mmol) a la mezcla. Tras agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con disolución de NaHCO₃ acuosa saturada. Las fases acuosa y orgánicas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para dar (4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)(2-(clorometil)fenil)metanona. MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₂H₃₆ClF₇N₄O₄ [M + H]⁺ 781,3, hallado 781,0.

Etapa b: A una disolución de (4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-il)(2-(clorometil)fenil)metanona (194 mg, 0,25 mmol) en acetona (3,1 ml) se le añadió yoduro de sodio (149 mg, 0,99 mmol). Tras calentar a 70°C durante 2 h, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O. Las fases acuosa y orgánicas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir (4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-il)(2-(yodometyl)fenil)metanona, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

Etapa c: A una disolución de (4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-il)(2-(yodometyl)fenil)metanona bruta (0,25 mmol) en tolueno (1 ml) se le añadió dibencílfosfato de plata (190 mg, 0,49 mmol). Tras calentar la mezcla a 110°C durante 3 h, la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante chromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para proporcionar (2-(4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carbonil)bencil)fosfato de dibencilo.

Etapa d: A una disolución de (2-(4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carbonil)bencil)fosfato de dibencilo (96 mg) en EtOAc (1 ml) se le añadió Pd/C al 10% (10 mg, 0,009 mmol). La mezcla se agitó bajo un balón de H₂ durante 4 h, entonces se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar dihidrogenofosfato de 2-(4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carbonil)bencilo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.12 (s, 1H), 8.09 (br s, 2H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 1.4, 7.3, 7.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.4, 7.7 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 1.4, 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.3, 11.3 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 3.8, 8.4 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 1.8, 3.8 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.26 (q, J = 7.5 Hz, 4H), 1.93 (s, 6H), 1.03 (t, J = 7.5 Hz, 6H). MS: (ES) m/z calculado para C₄₂H₃₈F₇N₄O₅P [M + H]⁺ 843,3, hallado 843,2.

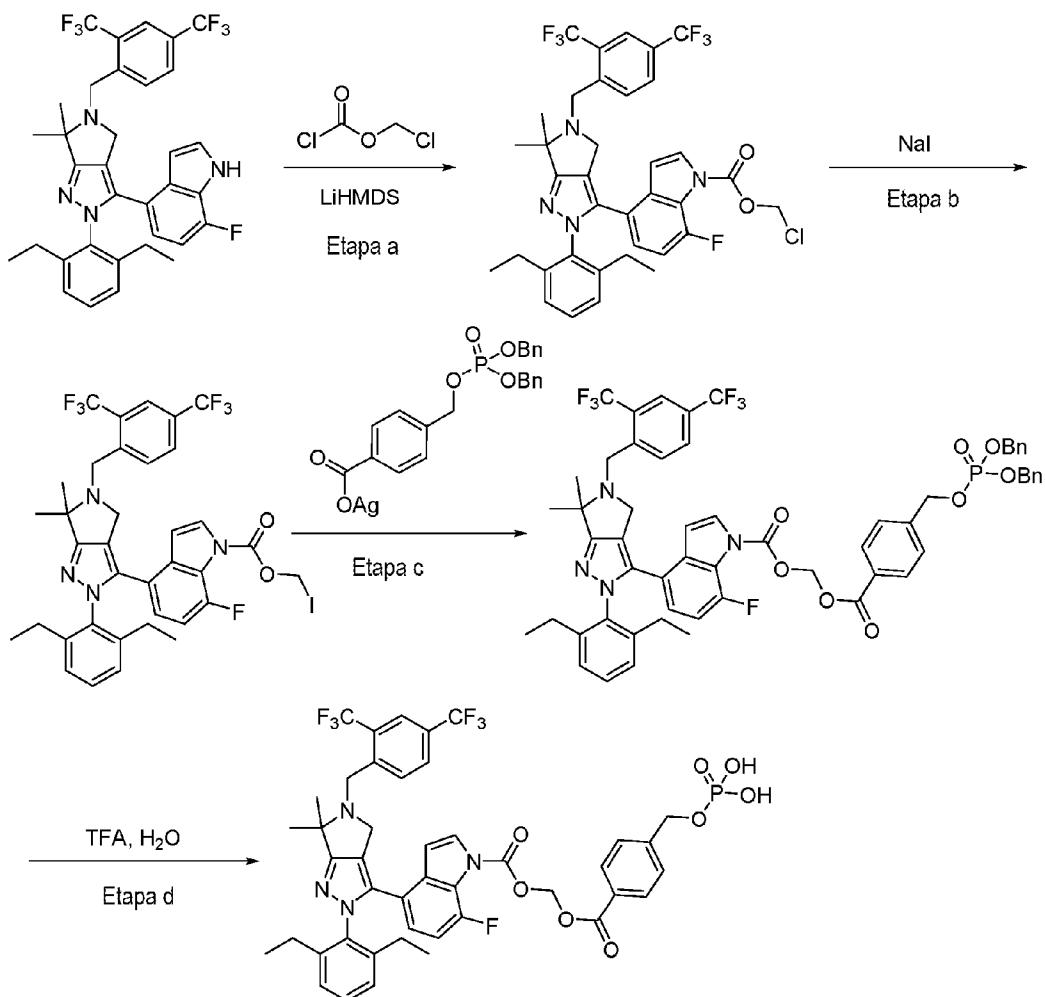
Ejemplo 21: Síntesis de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de ((4-(piperazin-1-ilmetil)benzoil)oxi)metilo



Etapa a: Una mezcla de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de yodometilo (840 mg, 1,12 mmol), ácido 4-formilbenzoico (252 mg, 1,68 mmol) y diisopropiletilamina (0,74 ml, 4,48 mmol) en diclorometano (20 ml) se calentó hasta 50°C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió a disolución de NaHCO₃ acuosa saturada y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó mediante chromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 0 al 60% en hexanos) para dar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de ((4-formilbenzoil)oxi)metilo. MS: (ES) m/z calculado para C₄₀H₃₅F₄N₆O₆[M + H]⁺ 771,2, hallado 771,2.

Etapa b: A un matraz de 200 ml que contenía piperazina (1,0 g, 11,6 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0°C se le añadió secuencialmente ácido acético (40 ml), NaBH(OAc)₃ (1,5 g, 7,0 mmol) y 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de ((4-formilbenzoil)oxi)metilo (0,5 g, 0,65 mmol). Se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se cargó con disolución de HCl 2 M en éter (20 ml, 40 mmol). La mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos seguido de MeOH a del 0 al 60% en CH₂Cl₂). Las fracciones puras se combinaron, se enfriaron hasta 0°C, se cargaron con disolución de HCl 2 M en éter (10 ml, 20 mmol) y se concentraron a presión reducida para dar la sal de HCl de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de ((4-(piperazin-1-il)benzoil)oxi)metilo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.58 (s, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (br s, 2H), 6.59-6.66 (m, 2H), 6.30 (s, 2H), 4.32-4.50 (m, 4H), 3.96 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.40-3.60 (m, 9H), 3.28-3.34 (m, 3H), 2.98 (dd, *J* = 5.8, 5.8 Hz, 2H), 2.25 (br s, 4H), 1.00 (br s, 6H); MS (forma libre): (ES) *m/z* calculado para C₄₄H₄₅F₄N₈O₅[M + H]⁺ 841,3, hallado 841,7.

Ejemplo 22: Síntesis de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de ((4-((fosfonooxi)metil)benzoil)oxi)metilo



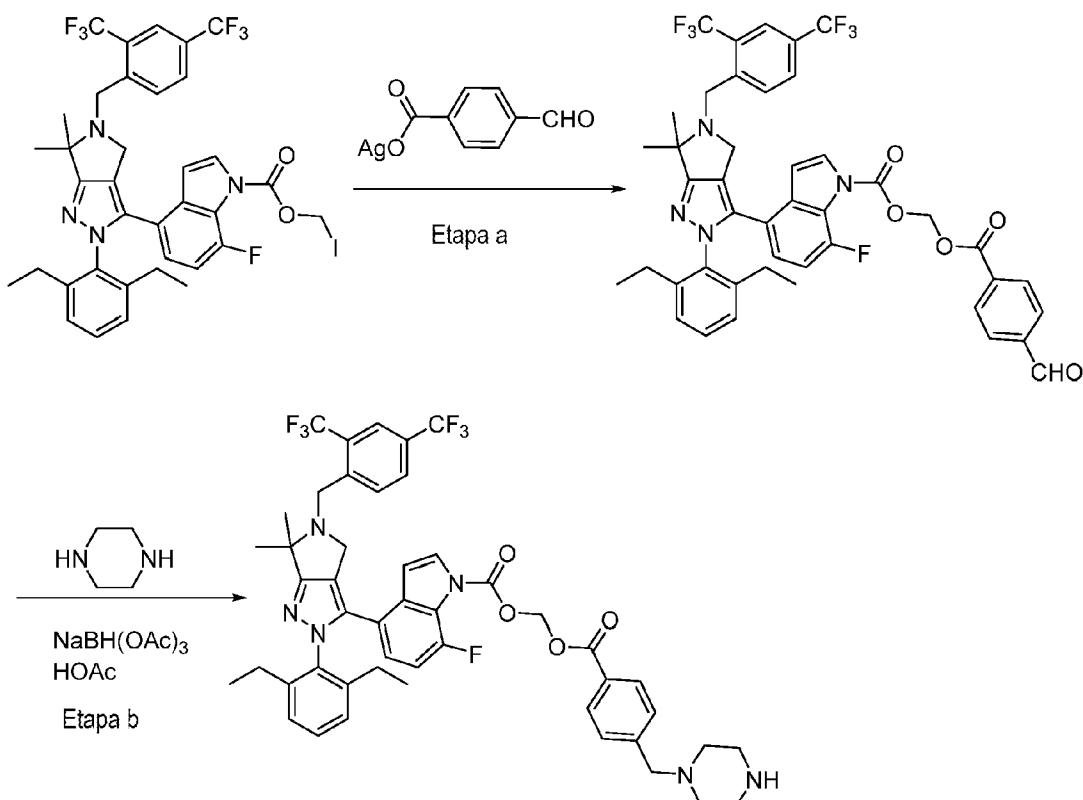
Etapa a: A una disolución de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol (3,0 g, 4,76 mmol) en THF (30 ml) a -78°C se le añadió disolución de LiHMDS 1 M en tolueno (7,61 ml, 7,61 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante unos 15 min adicionales. Se añadió carbonocloridato de clorometilo (0,83 ml, 9,52 mmol) a la mezcla. Se permitió que la mezcla resultante se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. La mezcla se extinguíó con disolución de NH₄Cl acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con disolución de NaHCO₃ acuosa saturada, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 0 al 40% en hexanos) para dar 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de clorometilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₆H₃₃ClF₇N₄O₂[M + H]⁺ 721,1, hallado 721,0.

Etapa b: Una mezcla de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato, de clorometilo (2,5 g, 3,46 mmol) y NaI (6,0 g, 40,0 mmol) en acetona (50 ml) se calentó hasta 45°C durante 7 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió a disolución de NaHCO₃ acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 0 al 40% en hexanos) para dar 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de yodometilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₆H₃₃F₇N₄O₂[M + H]⁺ 813,2, hallado 813,2.

Etapa c: Una mezcla de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de yodometilo (156 mg, 0,19 mmol) y ((4(((bis(benciloxy)fosforil)oxi)metil)benzoil)oxi)plata (100 mg, 0,19 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó hasta 110°C durante 1 h. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió a disolución de NaHCO₃ acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 0 al 60% en hexanos seguido de EtOAc a del 0 al 30% en CH₂Cl₂) para dar 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de ((4(((bis(benciloxy)fosforil)oxi)metil)benzoil)oxi)metilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₅₈H₅₃F₇N₄O₈P[M + H]⁺ 1097,3, solo fragmento de MS parental observado.

Etapa d: Una mezcla de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de ((4(((bis(benciloxy)fosforil)oxi)metil)benzoil)oxi)metilo (0,10 g, 0,09 mmol), TFA (1 ml), diclorometano (1 ml) y agua (1 ml) se calentó hasta 45°C durante 6 h. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de ((4(((fosfonooxi)metil)benzoil)oxi)metilo como sal de TFA. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.01-8.13 (m, 6H), 7.85 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.81-6.88 (m, 1H), 6.66-6.71 (m, 2H), 6.26 (s, 2H), 5.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.70 (br s, 2H), 4.40 (br s, 2H), 3.30 (br s, 2H), 2.16-2.30 (m, 4H), 1.88 (s, 6H), 1.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₄H₄₁F₇N₄O₈P[M + H]⁺ 917,3, hallado 917,1.

Ejemplo 23: Síntesis de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)-bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de ((4-(piperazin-1-il)metil)benzoil)oxi)metilo

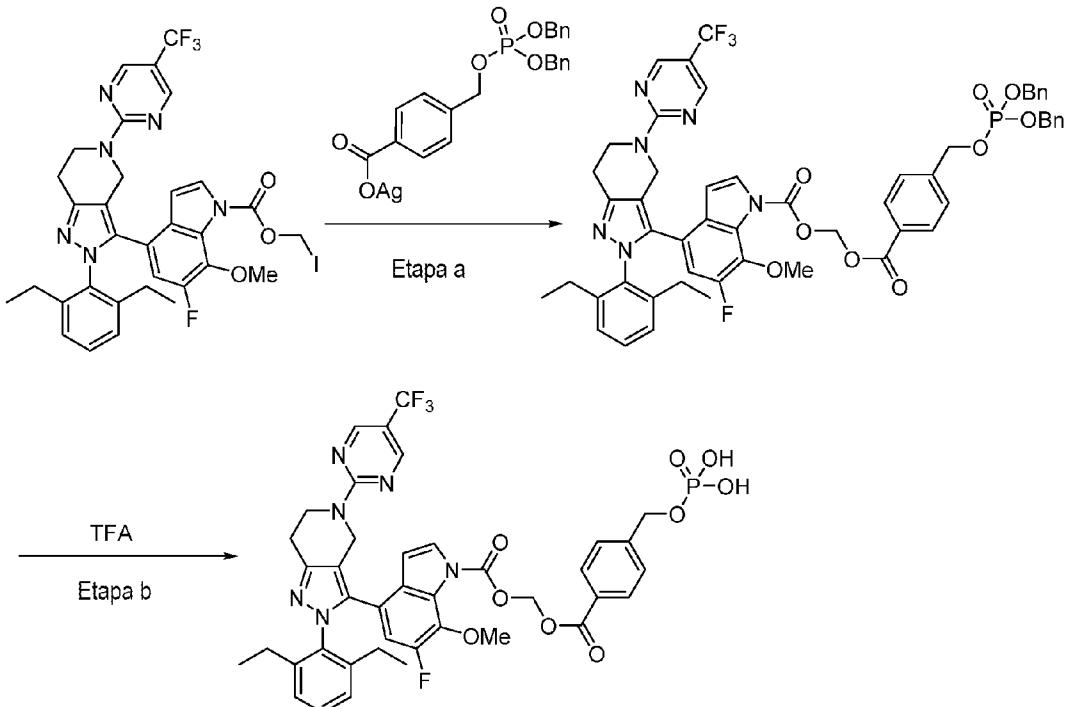


Etapa a: Una mezcla de ácido 4-formilbenzoico (0,5 g, 3,3 mmol) y LiOH monohidratado (0,15 g, 3,7 mmol) en THF (7,5 ml), MeOH (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla se le añadió AgNO₃ (0,65 g, 3,8 mmol). La mezcla se agitó durante unos 15 minutos adicionales y se evaporó hasta sequedad a presión reducida para dar ((4-formilbenzoil)oxi)plata.

Una mezcla de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de yodometilo (0,30 g, 0,37 mmol) y la ((4-formilbenzoi)oxi)plata anterior (0,14 g, 0,55 mmol) en tolueno (5 ml) se calentó hasta 100°C durante 1 h. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió a disolución de NaHCO₃ acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 0 al 60% en hexanos) para dar 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de ((4-formilbenzoi)oxi)metilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₄H₃₈F₇N₄O₅P₄ + H]⁺ 835,3, hallado 835,3.

Etapa c: A un vial que contenía piperazina (0,150 g, 1,74 mmol) en diclorometano (4 ml) a 0°C se le añadió ácido acético (3 ml), NaBH(OAc)₃ (0,400 g, 1,88 mmol) y 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de ((4-formilbenzoi)oxi)metilo (0,060 g, 0,071 mmol) en secuencia. Se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se extinguió con disolución de HCl 2 M en éter (2 ml, 4 mmol). La mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH a del 0 al 100% en CH₂Cl₂). Las fracciones puras se combinaron, se enfriaron hasta 0°C, se cargaron con disolución de HCl 2 M en éter (2 ml, 4 mmol) y se concentraron a presión reducida para dar sal de HCl de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de ((4-(piperazin-1-il)metil)benzoi)oxi)metilo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.04-8.26 (m, 6H), 7.74-7.90 (m, 3H), 7.35 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.80-6.90 (m, 2H), 6.66-6.74 (m, 1H), 6.27 (s, 2H), 4.80-5.00 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.36 (br s, 1H), 3.63 (br s, 10H), 2.23 (br s, 4H), 2.03 (br s, 6H), 0.99 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₈H₄₈F₇N₆O₄[M + H]⁺ 905,3, hallado 905,3.

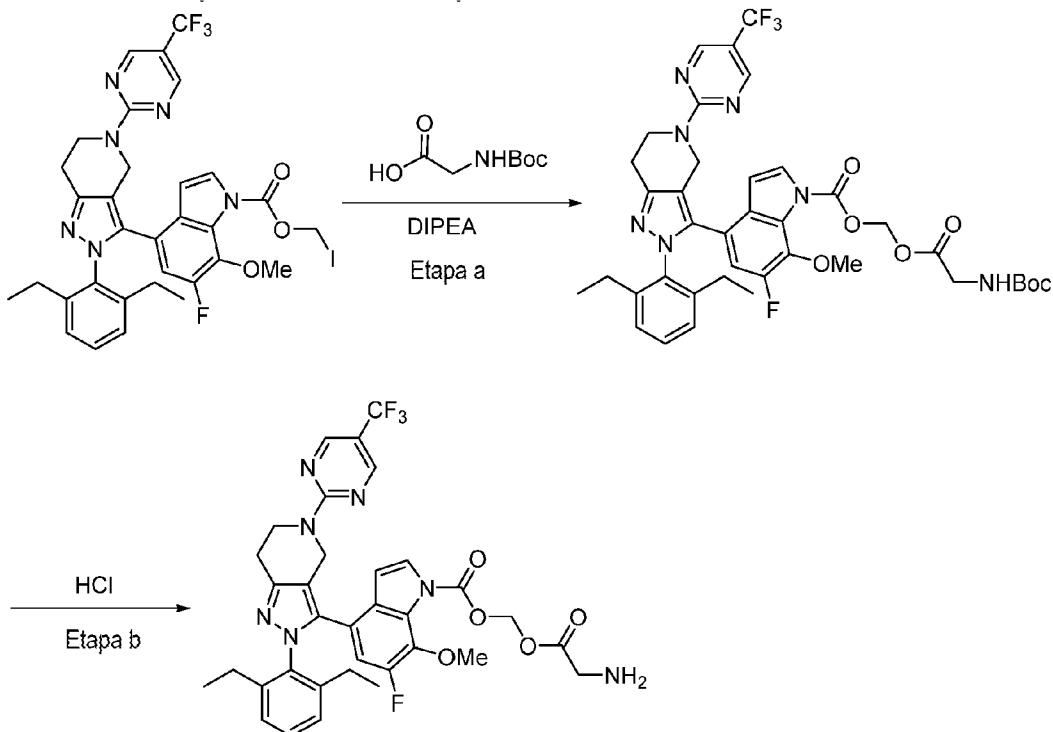
Ejemplo 24: Síntesis de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de ((4-(fosfonooxi)metil)benzoi)oxi)metilo



- Etapa a: Una mezcla de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de yodometilo (0,15 g, 0,20 mmol) y ((4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metil)benzoi)oxi)plata (0,11 g, 0,21 mmol) en tolueno (4 ml) se calentó hasta 110°C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió a disolución de NaHCO₃ acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 0 al 40% en CH₂Cl₂) para dar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de ((4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metil)benzoi)oxi)metilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₅₄H₅₀F₄N₆O₉P[M + H]⁺ 1033,3, solo el fragmento de MS parental observado.
- Etapa b: Una mezcla de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de ((4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metil)benzoi)oxi)metilo (0,08

g, 0,08 mmol), TFA (1 ml), diclorometano (1 ml) y agua (1 ml) se calentó hasta 45°C durante 7 h. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de ((4-((fosfonooxi)metil)benzoil)oxi)metilo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.55 (s, 2H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (br s, 2H), 6.57-6.64 (m, 2H), 6.28 (s, 2H), 5.08 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.81 (br s, 2H), 4.36 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.25-3.34 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 2H), 2.20 (br s, 4H), 1.00 (br s, 6H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₀H₃₈F₄N₆O₉P[M + H]⁺ 853,2, hallado 853,0.

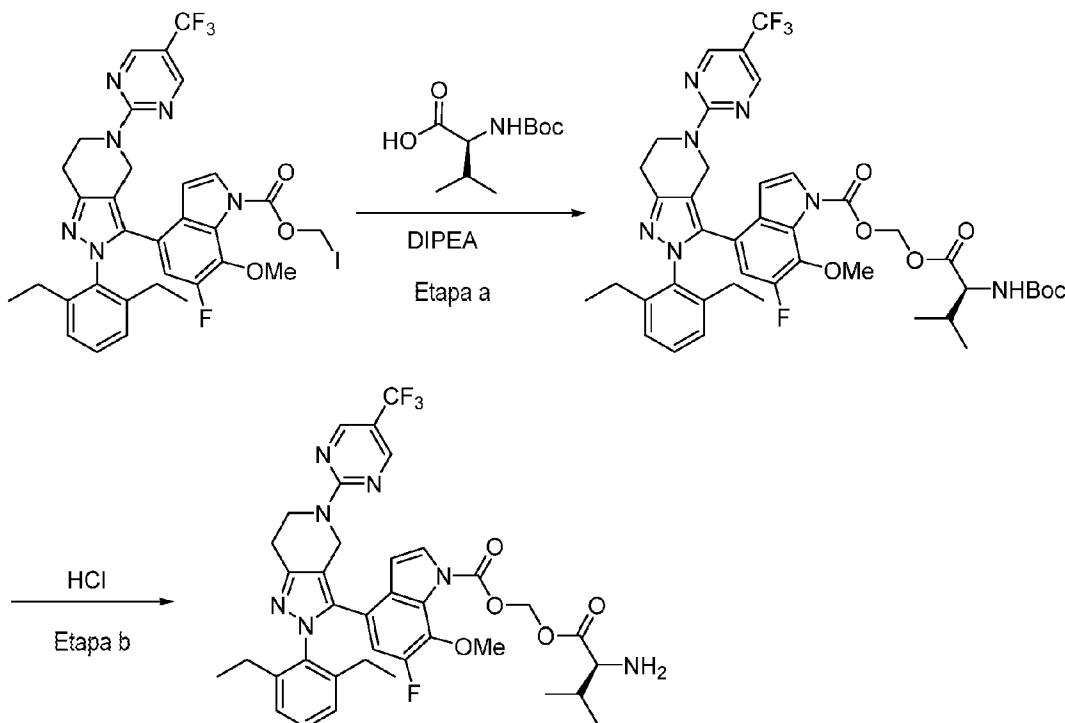
Ejemplo 25: Síntesis de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de (gliciloxi)metilo



Etapa a: Una mezcla de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de yodometilo (0,080 g, 0,10 mmol), (*terc*-butoxicarbonil)glicina (0,056 g, 0,32 mmol) y diisopropiletilamina (0,088 ml, 0,53 mmol) en diclorometano (3 ml) se calentó hasta 45°C durante 1,5 h. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para dar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de (((*terc*-butoxicarbonil)glicil)oxi)metilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₉H₄₂F₄N₇O₇[M + H]⁺ 796,3, hallado 796,3.

Etapa b: Una mezcla de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de (((*terc*-butoxicarbonil)glicil)oxi)metilo (~ 0,10 mmol) y disolución de HCl 4 M en dioxano (1,5 ml, 6 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos seguido de MeOH a del 0 al 80% en EtOAc). Las fracciones pures se combinaron, se enfriaron hasta 0°C, se cargaron con disolución de HCl 2 M en éter (1 ml, 2 mmol) y se concentraron a presión reducida para dar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de (gliciloxi)metilo como sal de HCl. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.59 (s, 2H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.18 (br s, 2H), 6.60-6.68 (m, 2H), 6.17 (s, 2H), 4.83 (br s, 2H), 4.39 (br s, 2H), 4.01 (br s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.96-3.03 (m, 2H), 2.26 (br s, 4H), 1.96-2.03 (m, 2H), 1.20-1.26 (m, 1H), 1.00 (br s, 6H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₄H₃₄F₄N₇O₅[M + H]⁺ 696,2, hallado 696,2.

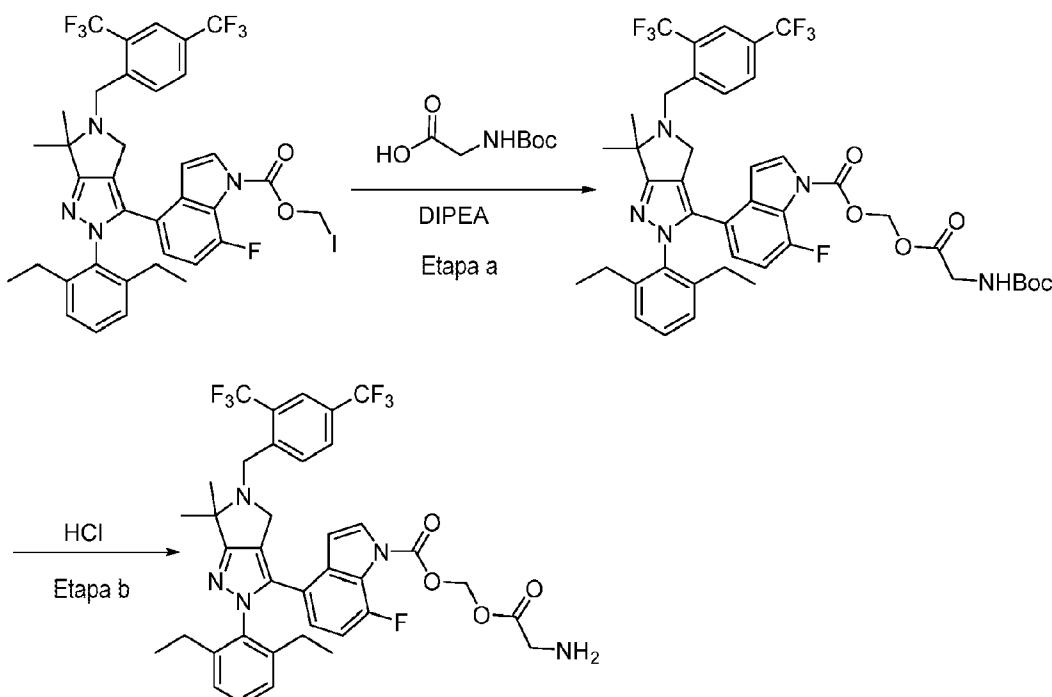
Ejemplo 26: Síntesis de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de ((L-valil)oxi)metilo



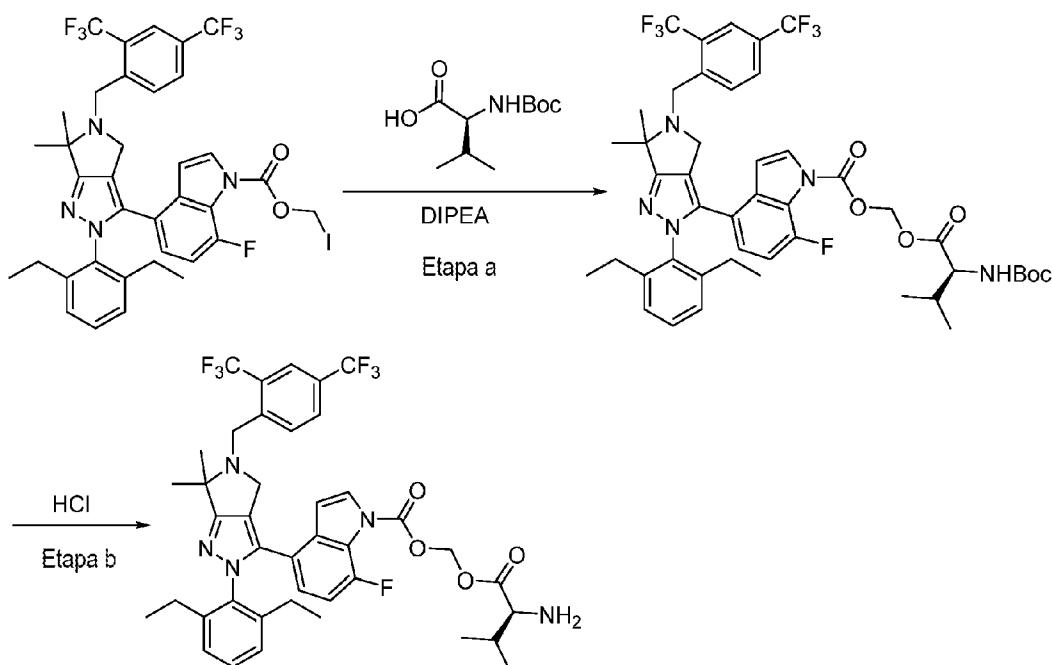
Etapa a: Una mezcla de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de yodometilo (0,080 g, 0,10 mmol), (*terc*-butoxicarbonil)-L-valina (0,07 g, 0,32 mmol) y diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,53 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró en un evaporador rotatorio a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 0 al 60% en hexanos) para dar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de (((*terc*-butoxicarbonil)-L-valil)oxi)metilo; MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₂H₄₈F₄N₇O₇[M + H]⁺ 838,4, hallado 838,8.

Etapa b: Una mezcla de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de (((*terc*-butoxicarbonil)-L-valil)oxi)metilo (31 mg, 0,037 mmol) y disolución de HCl 4 M en dioxano (0,5 ml, 2 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH a del 0 al 30% en CH₂Cl₂). Las fracciones pures se combinaron, se enfriaron hasta 0°C, se cargaron con disolución de HCl 2 M en éter (0,5 ml, 2 mmol) y se concentraron a presión reducida para dar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de ((L-valil)oxi)metilo como sal de HCl. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.60 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.19 (br s, 2H), 6.62-6.72 (m, 2H), 6.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.82 (br s, 2H), 4.41 (br s, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.01 (s, 2H), 1.80-2.60 (m, 5H), 0.60-1.40 (m, 14H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₇H₄₀F₄N₇O₅[M + H]⁺ 738,3, hallado 738,2.

Ejemplo 27: Síntesis de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de (gliciloxi)metilo



- 5 Etapa a: Una mezcla de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilo fenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de yodometilo (0,06 g, 0,07 mmol), (*terc*-butoxicarbonil)glicina (0,04 g, 0,18 mmol) y diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,48 mmol) en diclorometano (1 ml) se agitó a 45°C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de (((*terc*-butoxicarbonil)glicil)oxi)metilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₃H₄₅F₇N₅O₆[M + H]⁺ 860,3, hallado 860,3.
- 10 Etapa b: Una mezcla de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de (((*terc*-butoxicarbonil)glicil)oxi)metilo (~0,07 mmol) y disolución de HCl 4 M en dioxano (1 ml, 4 mmol) en dioxano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de (gliciloxi)metilo como sal de TFA. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.88-7.94 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.58-6.70 (m, 3H), 5.96 (s, 2H), 4.50-4.70 (m, 2H), 4.30 (br s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.19 (br s, 4H), 1.83-2.03 (m, 8H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₈H₃₇F₇N₅O₄[M + H]⁺ 760,3, hallado 760,1.
- 15 20 Ejemplo 28: Síntesis de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de ((L-valil)oxi)metilo

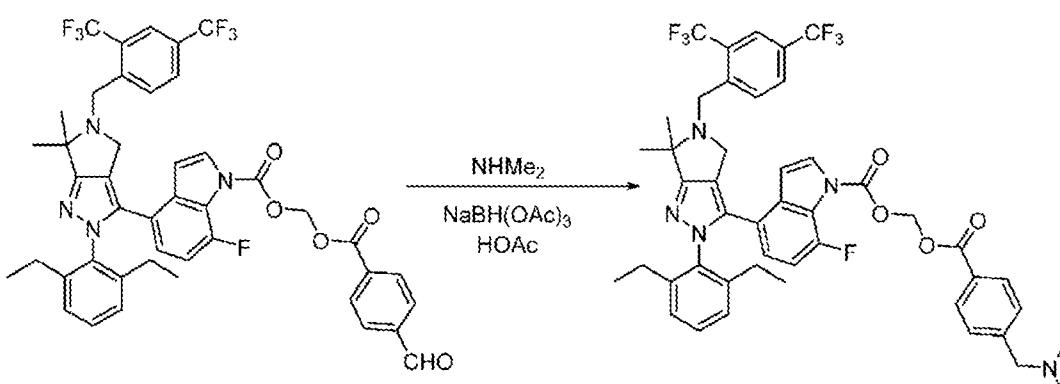


Etapa a: Una mezcla de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de yodometilo (0,10 g, 0,12 mmol), ((terc-butoxicarbonil)-L-valina (0,08 g, 0,37 mmol) y diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,61 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó a 45°C. Tras 2 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 0 al 50% en hexanos) para dar 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de (((terc-butoxicarbonil)-L-valil)oxi)metilo. MS: (ES) m/z calculado para $C_{46}H_{51}F_7N_5O_6[M + H]^+$ 902,3, hallado 902,3.

5 Etapa b: A una disolución de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de (((terc-butoxicarbonil)-L-valil)oxi)metilo (25 mg, 0,028 mmol) en diclorometano (0,3 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,1 ml, 0,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y entonces se concentró a presión reducida para dar 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de ((L-valil)oxi)metilo como sal de HCl. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 7.99-8.06 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.10-7.30 (m, 3H), 6.97 (br s, 1H), 6.68-6.78 (m, 1H), 6.59-6.66 (m, 1H), 6.16-6.22 (m, 1H), 5.90-5.98 (m, 1H), 4.69 (br s, 2H), 4.47 (br s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.60-3.90 (m, 3H), 1.70-2.60 (m, 10H), 0.75-1.34 (m, 12H); MS: (ES) m/z calculado para $C_{41}H_{43}F_7N_5O_4[M + H]^+$ 802,3, hallado 802,2.

10 Etapa b: A una disolución de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de (((terc-butoxicarbonil)-L-valil)oxi)metilo (25 mg, 0,028 mmol) en diclorometano (0,3 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,1 ml, 0,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y entonces se concentró a presión reducida para dar 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de ((L-valil)oxi)metilo como sal de HCl. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 7.99-8.06 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.10-7.30 (m, 3H), 6.97 (br s, 1H), 6.68-6.78 (m, 1H), 6.59-6.66 (m, 1H), 6.16-6.22 (m, 1H), 5.90-5.98 (m, 1H), 4.69 (br s, 2H), 4.47 (br s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.60-3.90 (m, 3H), 1.70-2.60 (m, 10H), 0.75-1.34 (m, 12H); MS: (ES) m/z calculado para $C_{41}H_{43}F_7N_5O_4[M + H]^+$ 802,3, hallado 802,2.

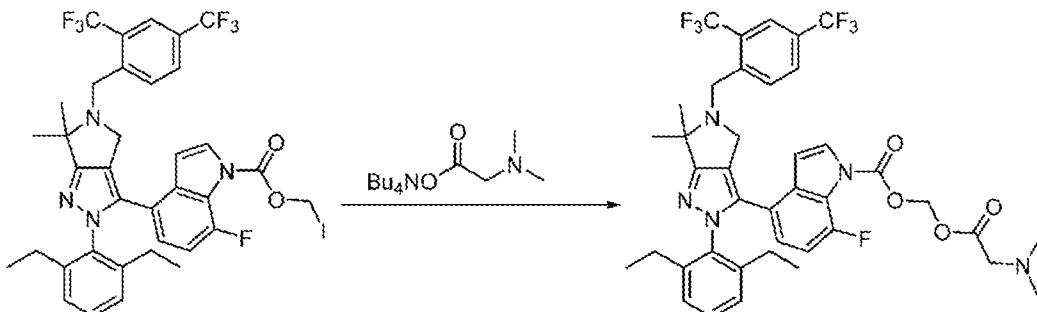
15 Ejemplo 29: Síntesis de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de ((4-dimetilamino)metil)benzoil)oxi)metilo



20 Una mezcla de dimetilamina (0,40 ml, saturada en diclorometano), HOAc (0,80 ml), 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de ((4-formilbenzoil)oxi)metilo (0,080 g, 0,096 mmol) y NaBH(OAc)3 (0,200 g, 0,94 mmol) en diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió a disolución de $NaHCO_3$ acuosa saturada y se extrajo con

EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos seguido de MeOH a del 0 al 30% en EtOAc) para dar 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de ((4-((dimetilamino)metil)benzoil)oxi)metilo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.77 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.23 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.10-2.40 (m, 4H), 1.55 (s, 6H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 6H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₆H₄₅F₇N₅O₄[M + H]⁺ 864,3, hallado 864,2.

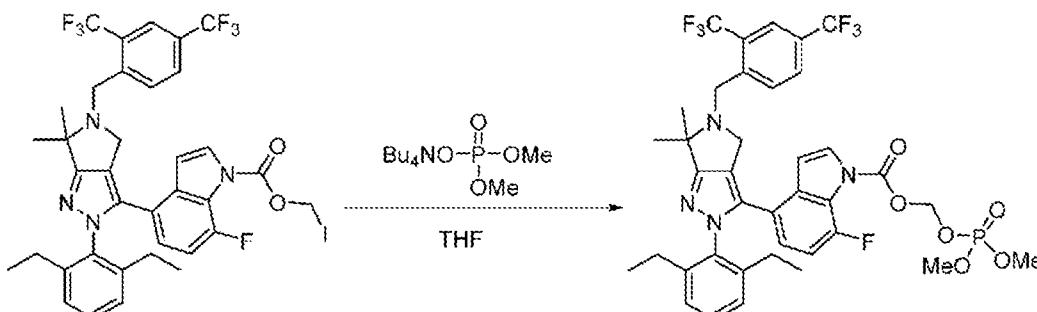
10 **Ejemplo 30: Síntesis de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de ((dimetilglicil)oxi)metilo**



15 Una mezcla de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de yodometilo (0,03 g, 0,04 mmol) y dimetilglicinato de tetrabutilamonio (20 mg, 0,06 mmol) en THF (0,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con HOAc al 1%) para dar 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de ((dimetilglicil)oxi)metilo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91-7.96 (m, 2H), 7.80 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.81-6.87 (m, 1H), 6.65-6.72 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.17-2.36 (m, 4H), 1.57 (s, 6H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 6H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₀H₄₁F₇N₅O₄[M + H]⁺ 788,3, hallado 788,2.

20

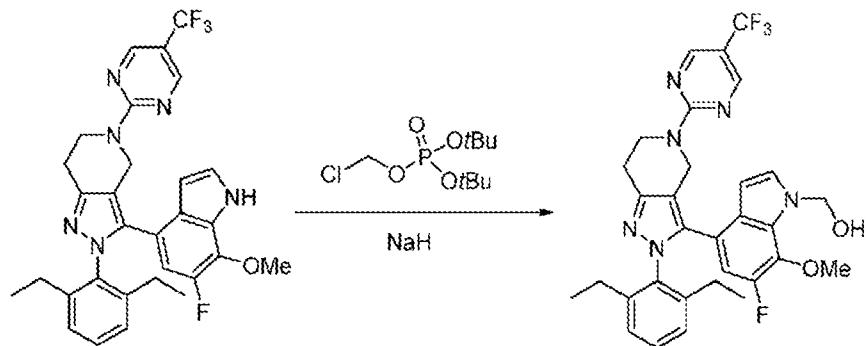
25 **Ejemplo 31: Síntesis de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de ((dimetoxifosforil)oxi)metilo**



30 Una mezcla de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de yodometilo (40 mg, 0,037 mmol) y dimetoxifosfato de tetrabutilamonio (30 mg, 0,08 mmol) en THF (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Tras completarse, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 5 al 20% en hexanos) para dar 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato de ((dimetoxifosforil)oxi)metilo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75-7.88 (m, 2H), 7.66-7.68 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.07-7.09 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 8.4, 11.8 Hz, 1H), 6.59-6.66 (m, 2H), 5.81 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.14-2.38 (m, 4H), 1.56 (s, 6H), 1.02 (t, J = 7.6 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₈H₃₉F₇N₄O₆P [M + H]⁺ 811,2, hallado 811,2.

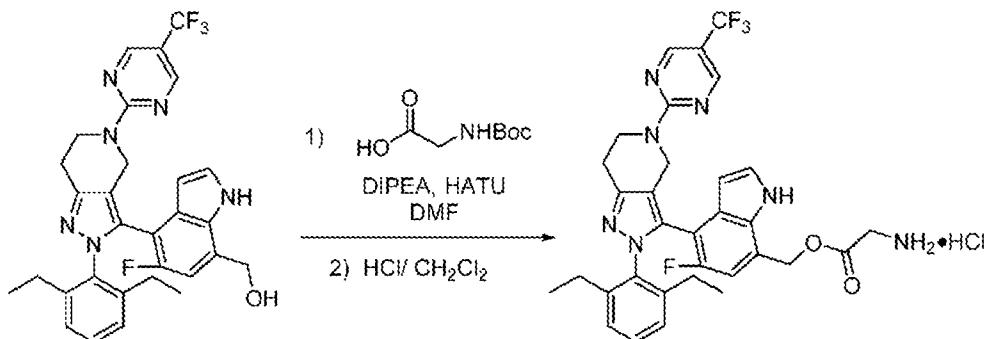
35

40 **Ejemplo 32: Síntesis de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-il)metanol**



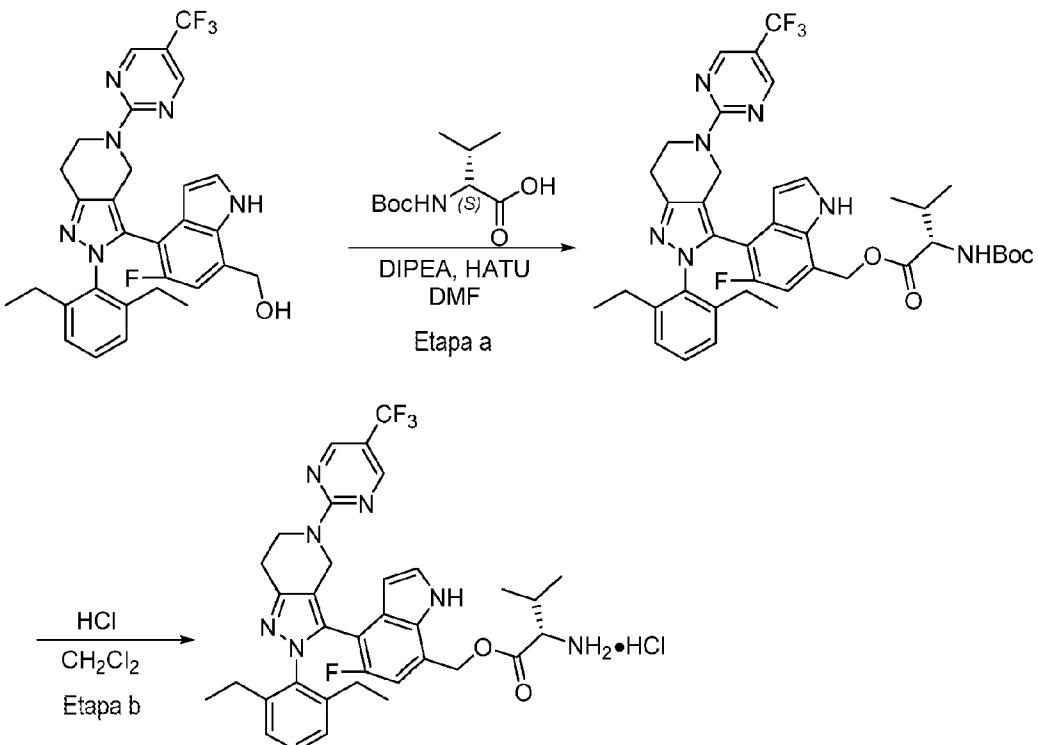
Una mezcla de 2-(2,6-dietilfenil)-3-(6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-4-il)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (200 mg, 0,35 mmol), (clorometil)fosfato de di-*tert*-butilo (183 mg, 0,35 mmol) y NaH (100 mg, 60% en aceite mineral, 2,5 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió a agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc a del 0 al 80% en hexanos) para dar (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-ilmetanol. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 2H), 7.24 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 6.44 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.71 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.02 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.30 (br s, 4H), 1.02 (br s, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₁H₃₁F₄N₆O₂[M + H]⁺ 595,2, hallado 595,5.

Ejemplo 33: Síntesis de hidrocloruro de glicinato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metilo



Un vial con DMF (3,0 ml) se cargó con (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metanol (100 mg, 0,18 mmol), (terc-butoxicarbonil)glicina (61 mg, 0,35 mmol), HATU (134 mg, 0,35 mmol) y diisopropiletilamina (68 mg, 0,52 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse, la reacción se extinguío con H₂O y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc a del 10 al 50% en hexanos) y se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió entonces en diclorometano (3,0 ml) y se trató con HCl 4 N en dioxano (2,0 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, el disolvente se eliminó y el residuo se trituró con diclorometano para dar el hidrocloruro de glicinato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metilo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11.07 (bs, 1H), 8.56 (bs, 2H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 6.91 (dd, *J* = 1.9, 3.1 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 6.40-6.43 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.90 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.42-4.50 (m, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.00 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.43-2.50 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 1H), 1.90 -1.98 (m, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 0.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₂H₃₁F₄N₇O₂[M + H]⁺ 622,3, hallado 622,2

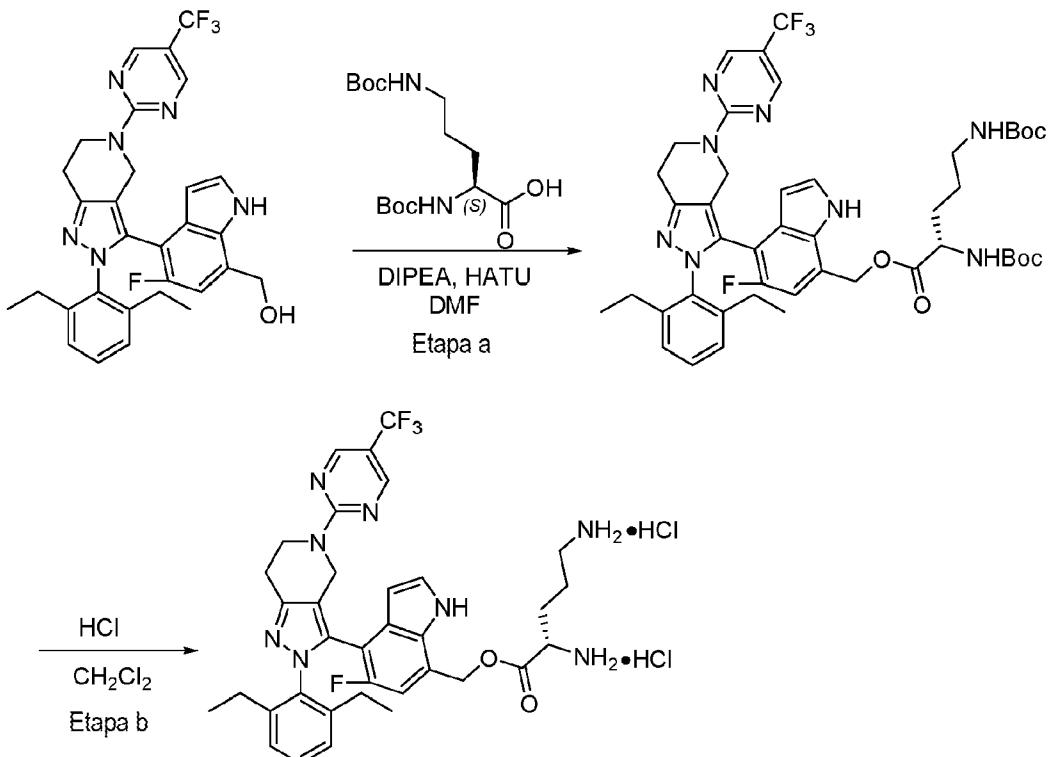
Ejemplo 34: Síntesis de hidrocloruro de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metil-L-valinato



Etapa a: Un vial con DMF (3,0 ml) se cargó con (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metanol (100 mg, 0,18 mmol), (*terc*-butoxicarbonil)valina (77 mg, 0,35 mmol), HATU (134 mg, 0,35 mmol) y diisopropiletilamina (68 mg, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 24 h. Tras completarse, la mezcla se extinguíó con H₂O y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc a del 10 al 50% en hexanos) y se concentró *in vacuo* para dar (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)methyl(*terc*-butoxicarbonil)-*L*-valinato. MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₀H₄₅F₄N₇O₄[M + H]⁺ 764,4, hallado 764,3.

5 Etapa b: A una disolución agitada de (*terc*-butoxicarbonil)-*L*-valinato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metilo (60 mg, 0,08 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,2 ml, 0,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua y NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar el producto deseado. El material se convirtió a sal de HCl para dar hidrocloruro de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)methyl-*L*-valinato. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.65 (bs, 1H), 8.61-8.72 (m, 2H), 8.42 (bs, 2H), 7.56 (bs, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 6.88-6.98 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.42-5.55 (m, 2H), 4.74 (dd, *J* = 6.2, 15.2 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.15-4.20 (m, 1H), 3.92-4.05 (m, 1H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 2H), 1.85-1.92 (m, 1H), 1.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.83-0.90 (m, 6H), 0.61-0.63 (m, 3H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₅H₃₇F₄N₇O₂ [M + H]⁺ 664,3, hallado 664,2.

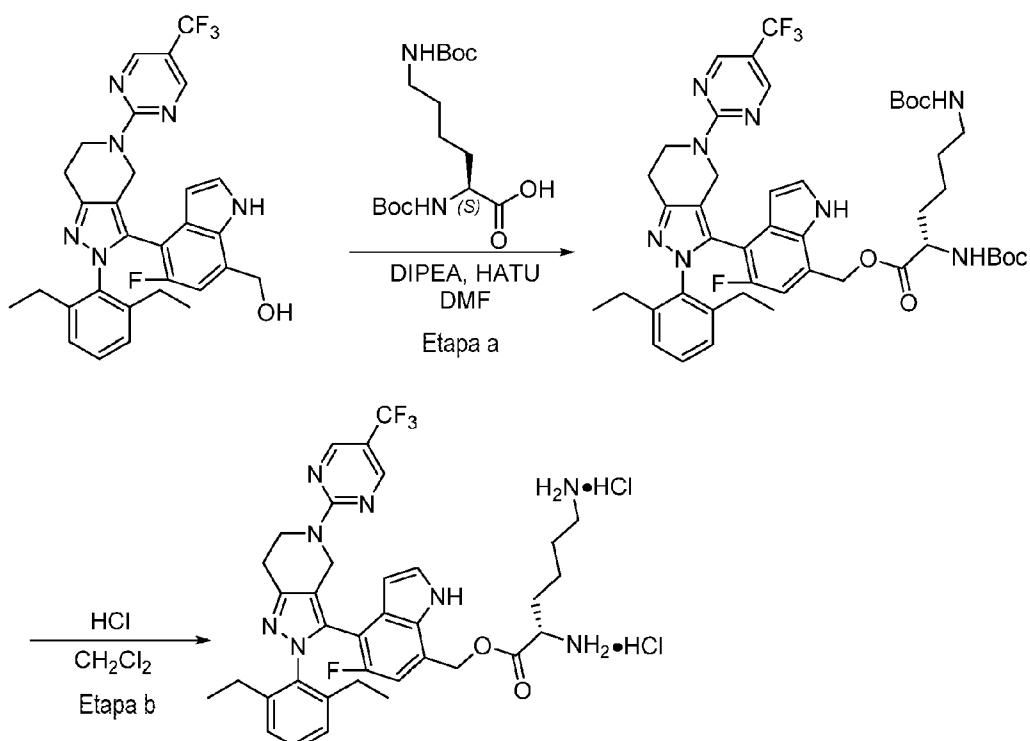
10 Ejemplo 35: Síntesis de hidrocloruro de (*S*)-2,5-diaminopentanoato de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metilo



Etapa a: Un vial con DMF (3,0 ml) se cargó con (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metanol (110 mg, 0,19 mmol), ácido 2,5-bis(*terc*-butoxicarbonilamino)pentanoico (96 mg, 0,29 mmol), HATU (149 mg, 0,39 mmol) y diisopropiletilamina (75 mg, 1,17 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse, la mezcla se extinguíó con H₂O y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc a del 10 al 100% en hexanos), se concentró y se secó a vacío para dar (*S*)-2,5-bis((*terc*-butoxicarbonil)amino)pentanoato de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₅H₅₄F₄N₈O₆[M + H]⁺ 879,41, hallado 879,5

Etapa b: A una disolución agitada de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metil-(*S*)-2,5-bis((*terc*-butoxicarbonil)-amino)pentanoato (75 mg, 3,6 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,18 ml, 0,68 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar el producto deseado. El material se convirtió a sal de HCl para dar hidrocloruro de (*S*)-2,5-diaminopentanoato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metilo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.77 (bs, 1H), 8.50-8.65 (m, 4H), 7.90-8.25 (m, 2H), 7.55 (bs, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 6.97 (dd, *J* = 1.9, 10.9 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.34 (bs, 1H), 5.35-5.54 (m, 2H), 4.73 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.38-4.45 (m, 2H), 4.05-4.25 (m, 2H), 2.85-3.00 (m, 2H), 2.75-2.80 (m, 2H), 2.31-2.40 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 4H), 1.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₅H₃₈F₄N₈O₂ [M + H]⁺ 679,3, hallado 679,2.

Ejemplo 36: Síntesis de hidrocloruro de L-lisinato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metilo

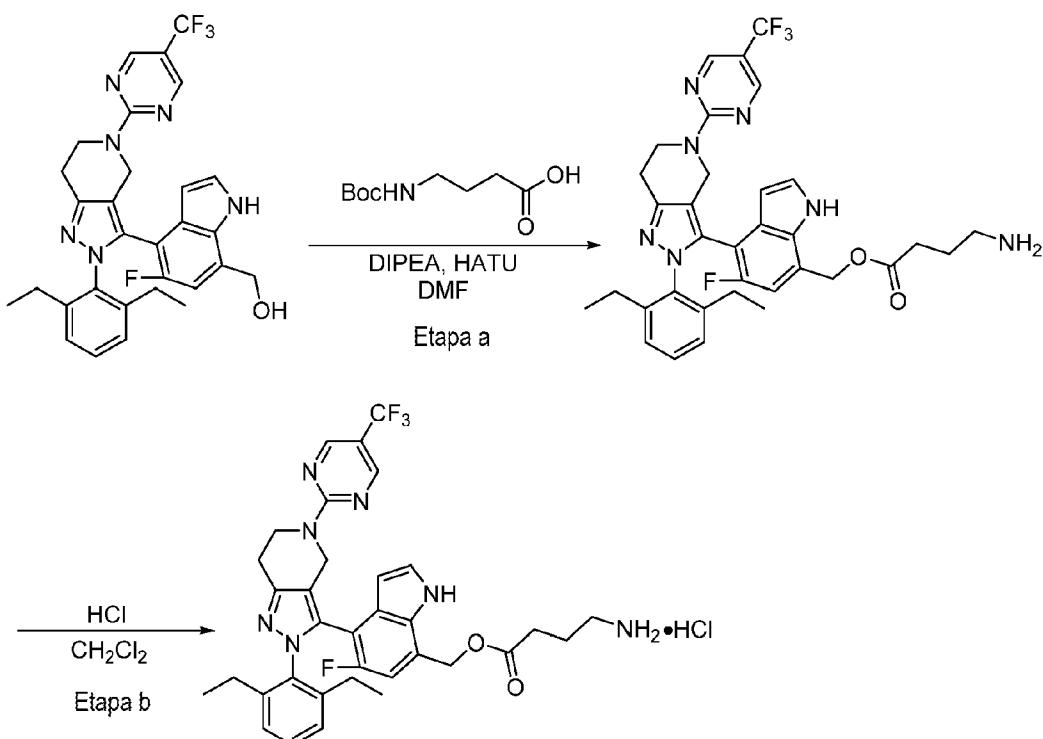


El **ejemplo 36** se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 35** usando *N₂,N₆-bis(terc-butoxicarbonil)-L-lisina* y (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metanol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.71 (bs, 1H), 8.50-8.75 (m, 4H), 7.89 (bs, 2H), 7.56 (t, *J* = 2.8 Hz 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.1 Hz 1H), 6.30-6.35 (m, 1H), 5.38 - 5.54 (m, 2H), 4.73 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.15-4.30 (m, 1H), 4.05-4.15 (m, 2H), 2.85-3.00 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.30-2.42 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 3H), 1.25-1.60 (m, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₆H₄F₄N₈O₂[M+H]⁺693,3, hallado 693,3.

5

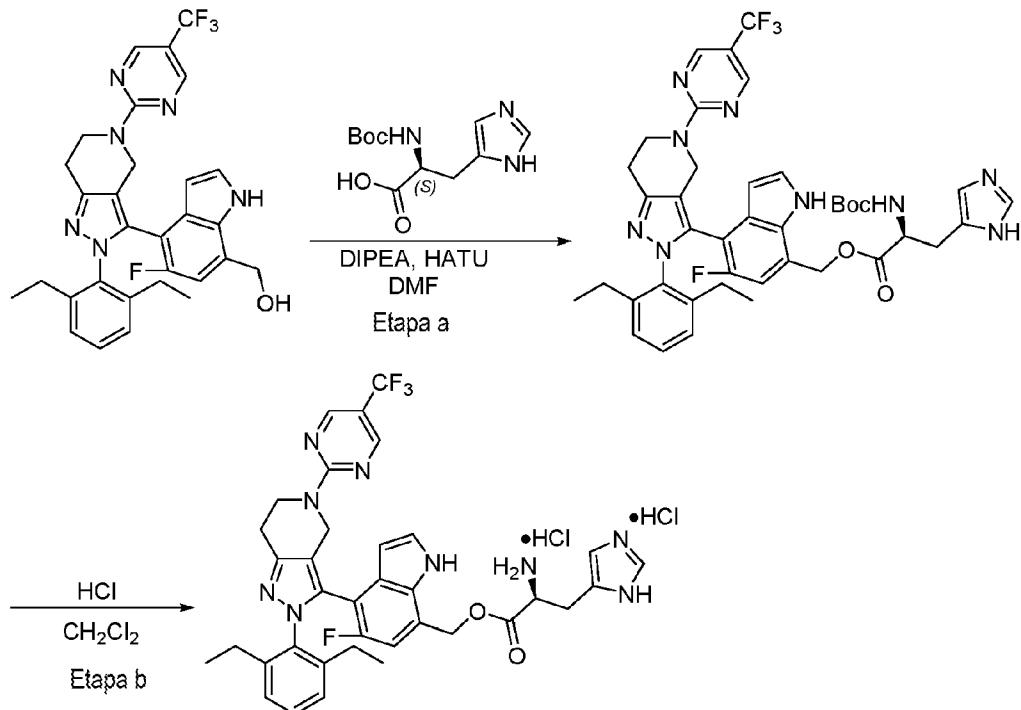
10

Ejemplo 37: Síntesis de hidrocloruro de 4-aminobutanoato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metilo



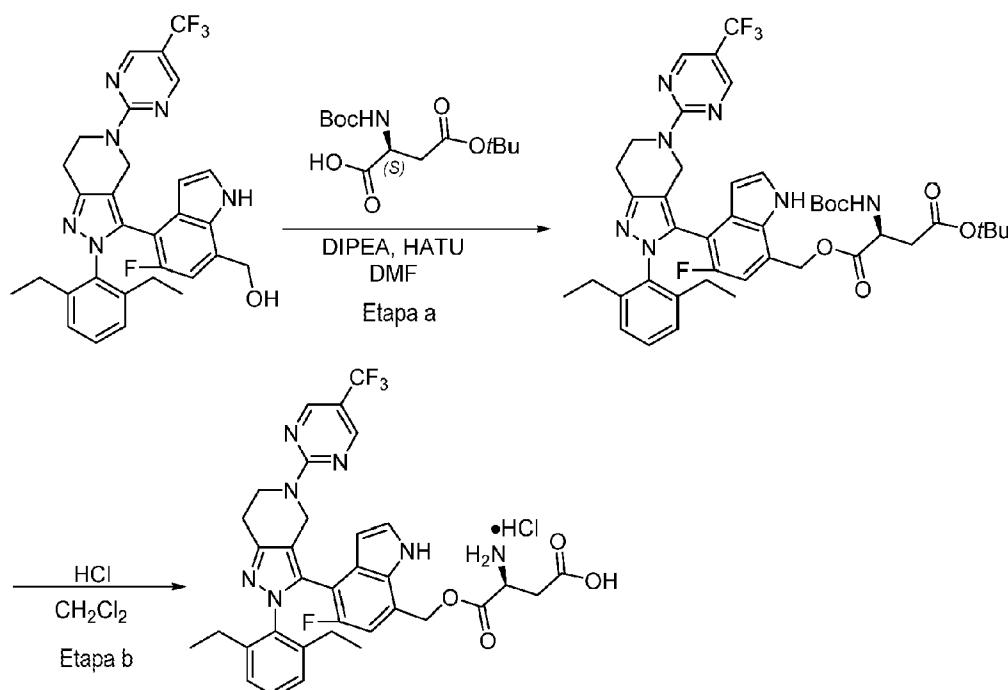
El **ejemplo 37** se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 35** usando ácido 4-((tert-butoxicarbonil)amino)butanoico y (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metanol ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.98 (s, 1H), 8.52-8.72 (m, 2H), 7.79 (bs, 2H), 7.52 (t, *J* = 3.1 Hz 1H), 7.14-7.30 (m, 2H), 6.91 (dd, *J* = 1.6, 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 1.9, 3.1 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 4.74 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.35-4.50 (m, 2H), 4.15-4.25 (m, 2H), 2.85-3.00 (m, 2H), 2.76-2.84 (m, 2H), 2.31-2.40 (m, 2H), 2.0-2.15 (m, 1H), 1.76-1.90 (m, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₄H₃₅F₄N₇O₂[M+H]⁺ 650,3, hallado 650,3.

10 Ejemplo 38: Síntesis de hidrocloruro de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metil-L-histidinato



15 El **ejemplo 38** se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 35** usando (*terc*-butoxicarbonil)-L-histidina y (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metanol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (br s, 1H), 9.01 (d, $J = 3.9$ Hz 1H), 8.55-8.75 (m, 4H), 7.55 (d, $J = 2.8$ Hz 1H), 7.48 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 6.90-6.98 (m, 2H), 6.34 (bs, 1H), 5.37-5.54 (m, 2H), 4.75 (dd, $J = 2.7, 15.6$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.35-4.45 (m, 2H), 4.15-4.25 (m, 1H), 3.25-3.35 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 3H), 2.30-2.42 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 1H), 1.82-1.90 (m, 1H), 1.13 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H), 0.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H). MS: (ES) m/z calculado para $C_{36}H_{35}F_4N_9O_2[M+H]^+$ 702.3, hallado 701.9.

Ejemplo 39: Síntesis de hidrocloruro del ácido (*S*)-3-amino-4-((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metoxi)-4-oxobutanoico

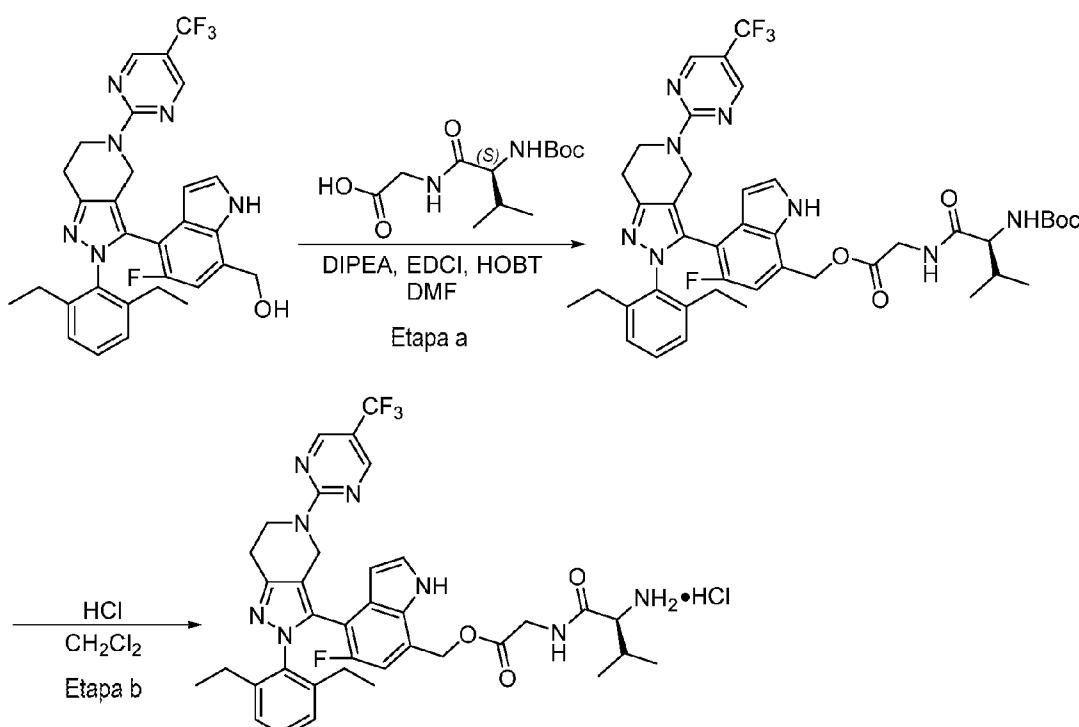


El **ejemplo 39** se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 35** usando ácido (*S*)-4-(*tert*-butoxi)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-oxobutanoico y (4-(2,(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metanol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.65 (bs, 1H), 8.60-8.75 (m, 2H), 8.46 (bs, 3H), 7.52 (t, J = 2.9 Hz 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (bs, 1H), 6.31 (bs, 1H), 5.25-5.40 (m, 2H), 4.57 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.15-4.30 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.99 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.85-2.92 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 1H), 1.82-1.90 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 0.65 (t, J = 7.8 Hz, 3H). MS: (ES) m/z calculado para $C_{34}H_{33}F_4N_7O_2[M+H]^+$ 680,3, hallado 680,1.

5

10

Ejemplo 40: Síntesis de hidrocloruro de L-valilglicinato de (4-(2,(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metilo



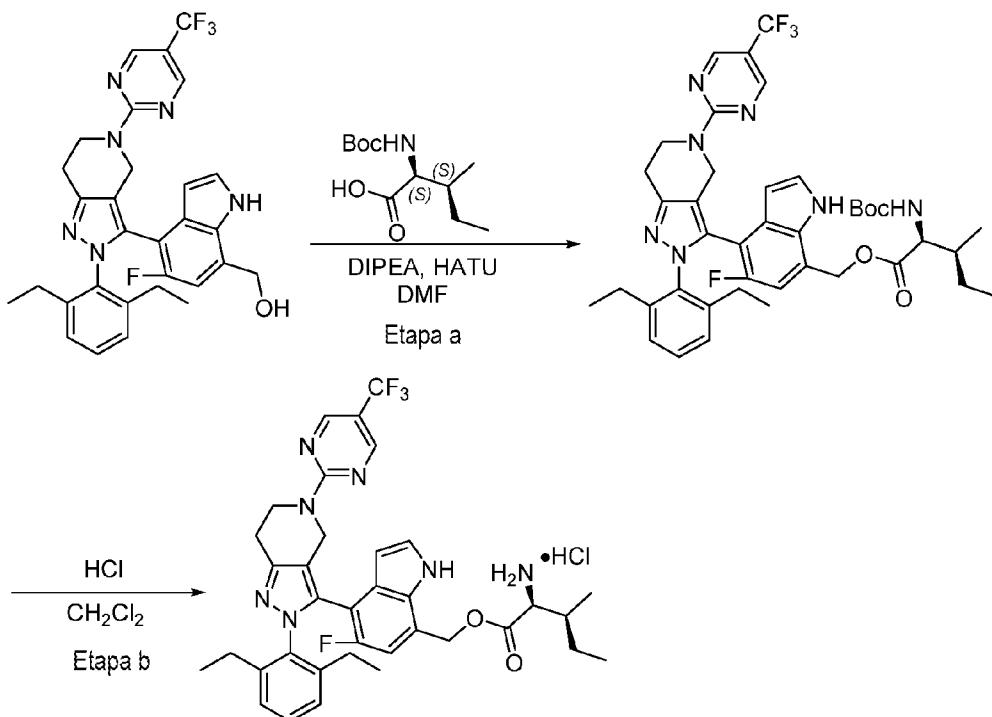
15

Etapa a: Un vial con DMF (3,0 ml) se cargó con (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metanol (150 mg, 0,27 mmol), (terc-butoxicarbonil)-L-valilglicina (145 mg, 0,53 mmol), EDCI (101 mg, 0,53 mmol), HOBT (61 mg, 0,39 mmol) y DIPEA (102 mg, 0,77 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 24 h. Tras completarse la reacción, la reacción se trató finalmente y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc a del 10 al 60% en hexanos) para dar (terc-butoxicarbonil)-L-valilglicinato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metilo.

Etapa b: A una disolución agitada de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metil-(terc-butoxicarbonil)-L-valilglicinato (180 mg, 0,02 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió disolución de HCl 4 N en dioxano (0,25 ml, 0,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Tras completarse, el disolvente se diluyó con agua y NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 20-100%/hexano) para dar el producto deseado, que se convierte a sal de HCl para dar hidrocloruro de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metil-L-valilglicinato.

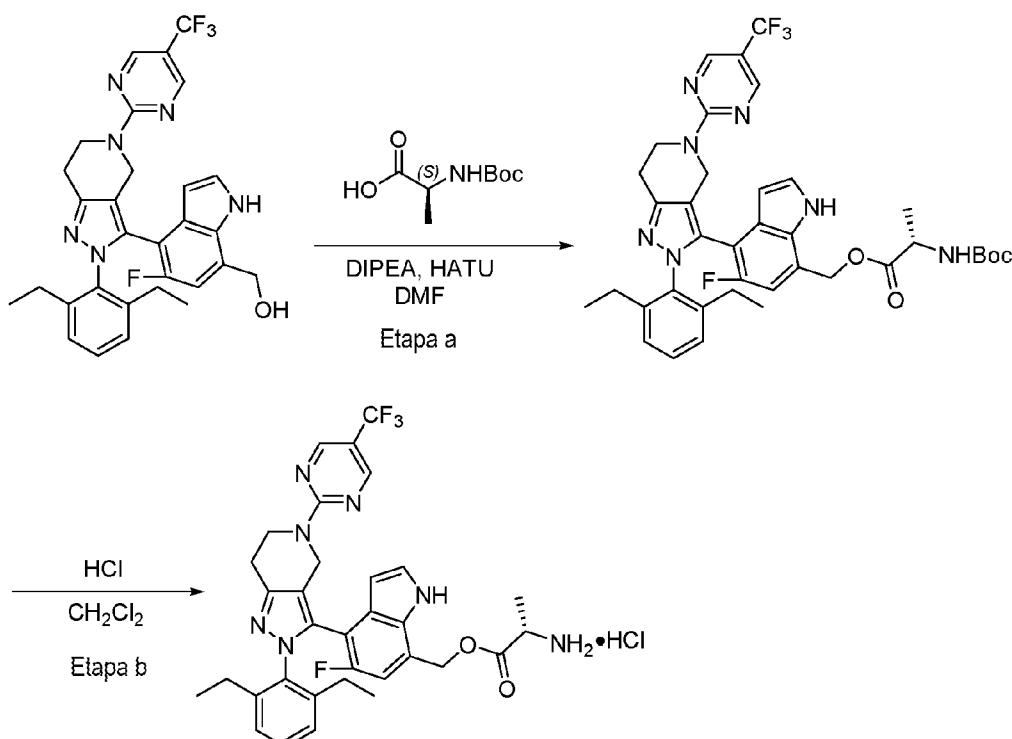
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.58 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.60-8.75 (m, 2H), 8.09 (br s, 2H), 7.53 (t, *J* = 3.1 Hz 1H), 7.12-7.25 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 6.31 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.25-5.35 (m, 2H), 4.72 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.40-4.45 (m, 1H), 4.10-4.25(m, 2H), 3.91 (dd, *J* = 5.1, 17.2 Hz, 1H), 3.59 (t, *J* = 0.8 Hz, 1H), 2.85-2.92 (m, 2H), 2.31-2.40 (m, 2H), 1.90-2.08 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 0.80-0.85 (m, 6H), 0.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₇H₄₀F₄N₈O₃[M+H]⁺ 721,3, hallado 721,3.

Ejemplo 41: Síntesis de hidrocloruro de L-isoleucinato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metilo



El **ejemplo 41** se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 35** usando (terc-butoxicarbonil)-L-isoleucina y (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metanol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.63 (br s, 1H), 8.60-8.75 (m, 2H), 8.42 (br s, 2H), 7.43-7.60 (m, 1H), 7.14-7.25 (m, 2H), 6.85-6.95 (m, 2H), 6.30-6.35 (m, 1H), 5.38-5.45 (m, 2H), 4.76 (dd, *J* = 5.8, 16.0 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.15-4.20 (m, 1H), 3.98-4.05 (m, 1H), 2.82-2.97 (m, 2H), 2.30-2.42 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.25-1.35 (m, 1H), 1.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.72-0.85 (m, 6H), 0.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₆H₃₉F₄N₇O₂[M+H]⁺ 678,3, hallado 678,3.

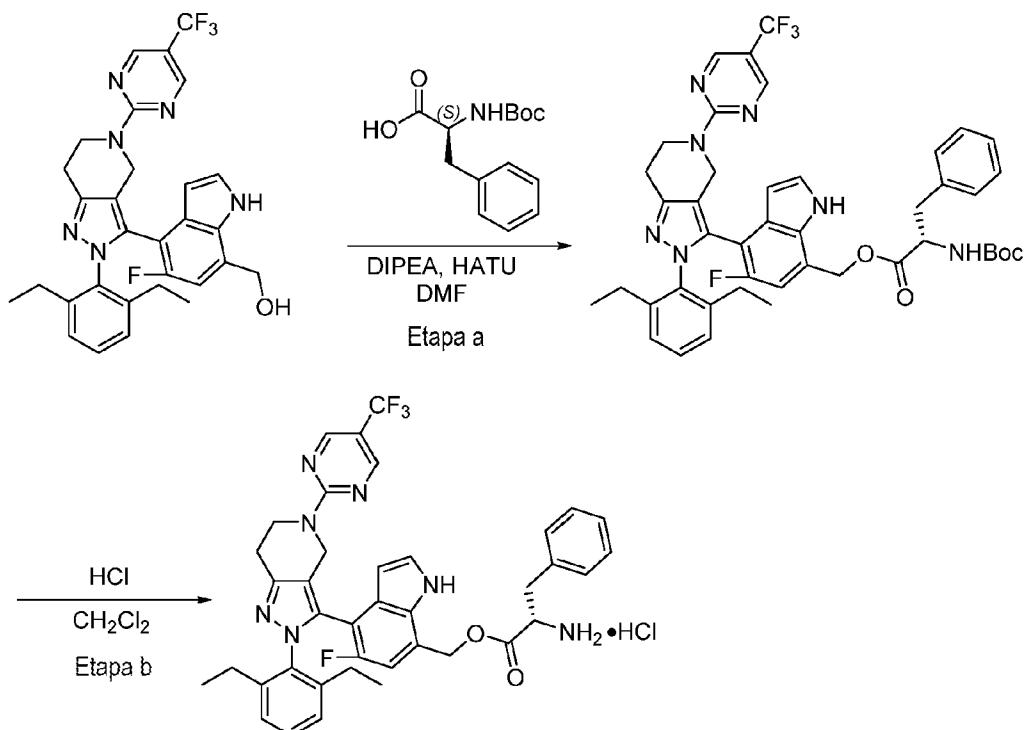
Ejemplo 42: Síntesis de hidrocloruro de L-alaninato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metilo



El **ejemplo 42** se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 35** usando (*terc*-butoxicarbonil)-L-alanina y (4-(2-(2,6-diisopropilfenil)-5-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metanol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.62 (br s, 1H), 8.60-8.75 (m, 2H), 8.35 (br s, 2H), 7.56 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.12-7.25 (m, 2H), 6.85-6.95 (m, 2H), 6.30-6.35 (m, 1H), 5.35-5.50 (m, 2H), 4.73 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 15.76 Hz, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.15-4.22 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 1H), 1.82-1.90 (m, 1H), 1.38 (dd, *J* = 2.4, 7.5 Hz, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 0.65 (dd, *J* = 7.2, 15.6 Hz, 3H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₃H₃₃F₄N₇O₂[M+H]⁺ 636,3, hallado 636,2.

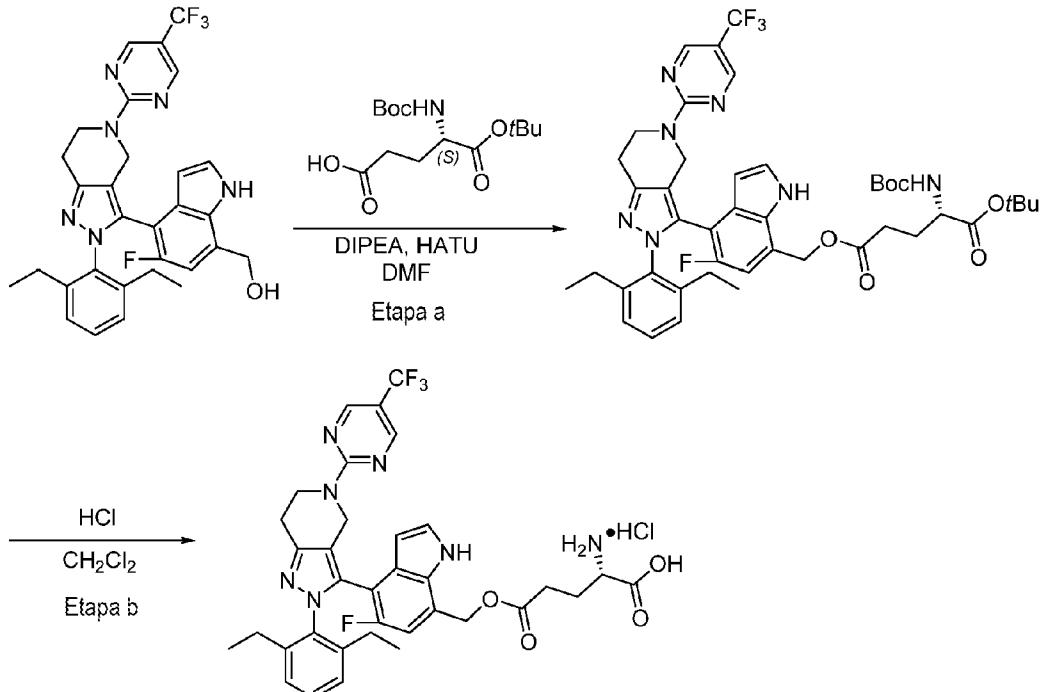
5
10

Ejemplo 43: Síntesis de hidrocloruro de L-fenilalaninato de 4-(2-(2,6-diisopropilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]pyridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metilo



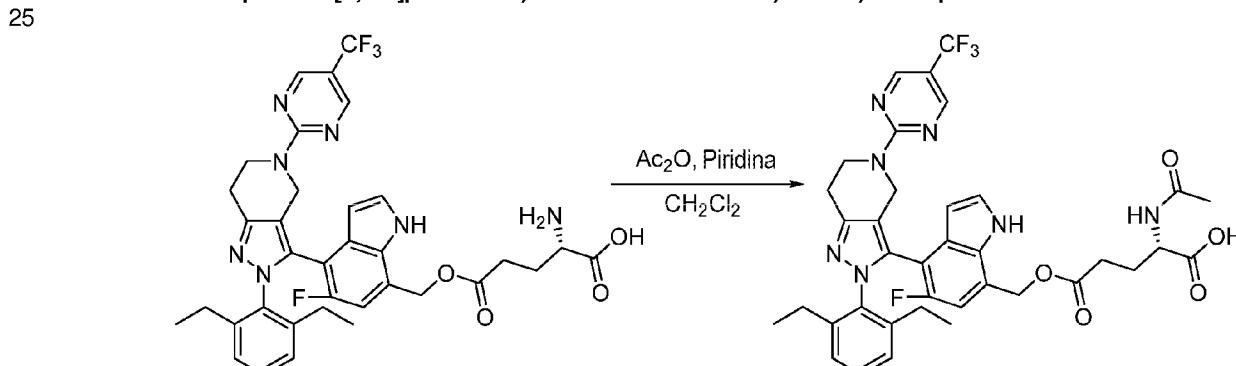
5 El **ejemplo 43** se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 35** usando (terc-butoxicarbonil)-L-fenilalanina y (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metanol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.55 (br s, 1H), 8.60-8.75 (m, 2H), 8.45-8.52 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.10-7.25 (m, 7H), 6.88-6.95 (m, 1H), 6.71 (dd, J = 11.4, 24.3 Hz, 1H), 6.30-6.38 (m, 1H), 5.35-5.45 (m, 2H), 4.73 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.35-4.45 (m, 2H), 4.15-4.22 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 1H), 1.82-1.90 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.64 (t, J = 7.8 Hz, 3H). MS: (ES) m/z calculado para $C_{39}\text{H}_{37}\text{F}_4\text{N}_7\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ 712,3, hallado 712,2.

10 Ejemplo 44: Síntesis de hidrocloruro de ácido (5)-2-amino-5-((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metoxi)-5-oxopentanoico



15 El **ejemplo 44** se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 35** usando ácido (*S*)-5-(terc-butoxi)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxopentanoico y (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metanol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.61 (br s, 1H), 8.62-8.75 (m, 2H), 8.35-8.45 (m, 3H), 7.52 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12-7.25 (m, 2H), 6.90 (dd, J = 7.8, 11.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.31 (q, J = 2.0 Hz, 1H), 5.23-5.31 (m, 2H), 4.74 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 3.85-4.00 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.45-2.65 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 2H), 1.85-2.10 (m, 3H), 1.80-1.95 (m, 1H), 1.12 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 0.64 (t, J = 7.8 Hz, 3H). MS: (ES) m/z calculado para $C_{35}\text{H}_{35}\text{F}_4\text{N}_7\text{O}_4[\text{M}+\text{H}]^+$ 694,3, hallado 694,2.

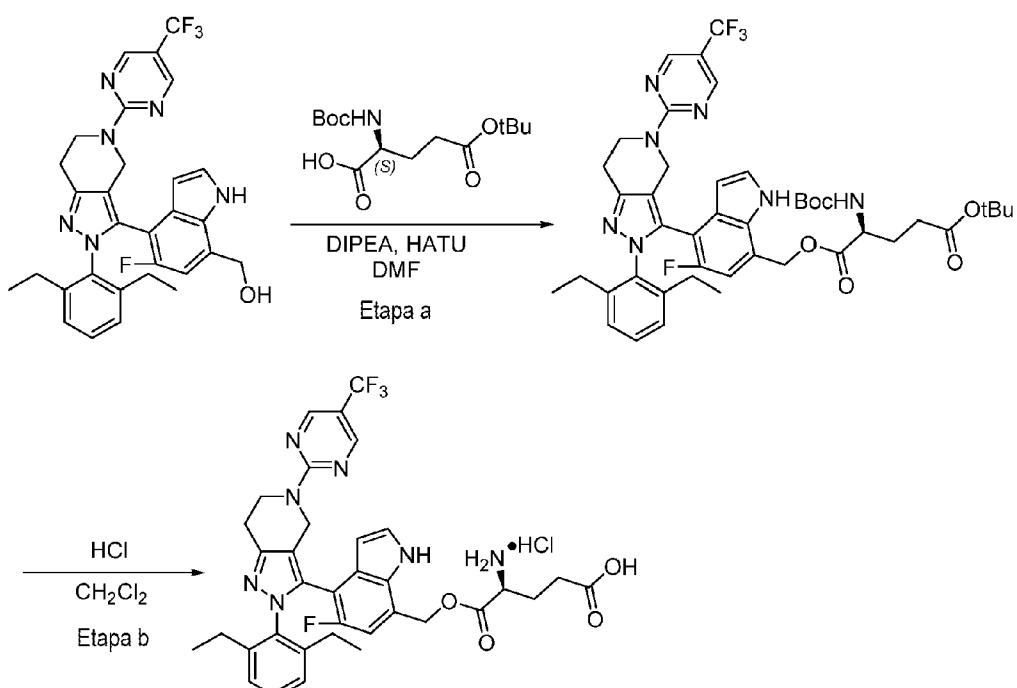
20 Ejemplo 45: Síntesis de ácido (5)-2-acetamido-5-((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metoxi)-5-oxopentanoico



25 A una disolución agitada de ácido (*S*)-2-amino-5-((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1H-indol-7-il)metoxi)-5-oxopentanoico (70 mg, 0,113 mmol) en diclorometano (3,0 ml) a temperatura ambiente se le añadieron piridina (27 mg, 0,4 mmol) y anhídrido acético (30 mg,

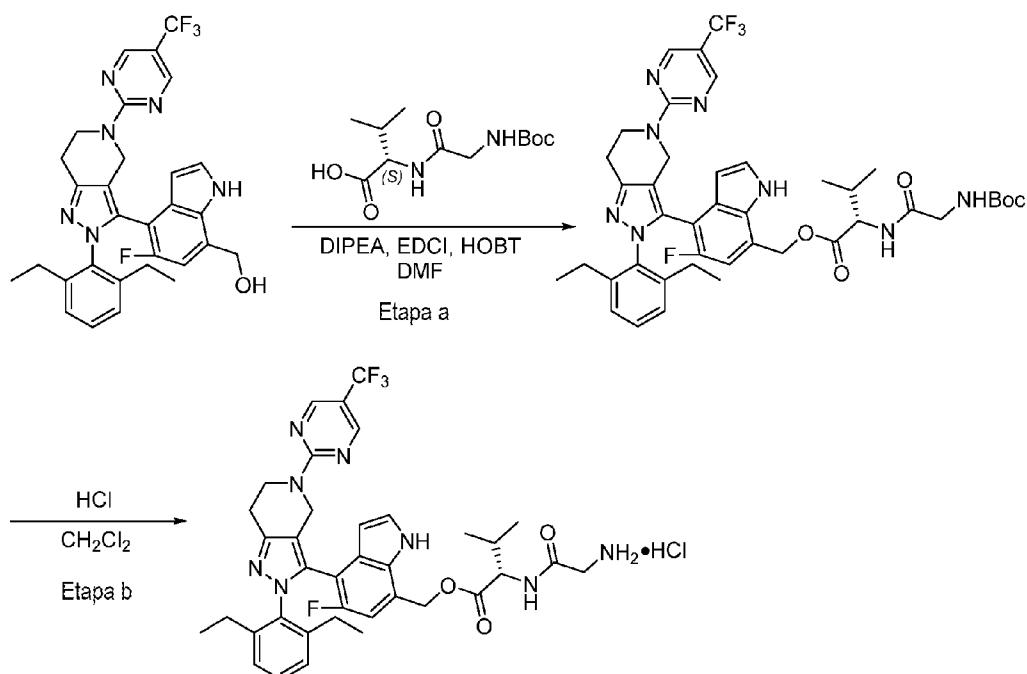
0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse, el disolvente se eliminó y el material bruto se purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar el ácido (*S*)-2-acetamido-5-((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metoxi)-5-oxopentanoico. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.53 (br s, 1H), 8.55-8.80 (m, 2H), 8.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.31 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 4.75 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.37-4.45 (m, 1H), 4.18-4.25 (m, 2H), 3.45-3.85 (m, 1H), 2.85-2.98 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 4H), 1.95-2.10 (m, 2H), 1.85-1.92 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 0.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₇H₃₇F₄N₇O₅[M+H]⁺ 736,3, hallado 736,2.

Ejemplo 46: Síntesis de hidrocloruro de ácido (*S*)-4-amino-5-((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metoxi)-5-oxopentanoico



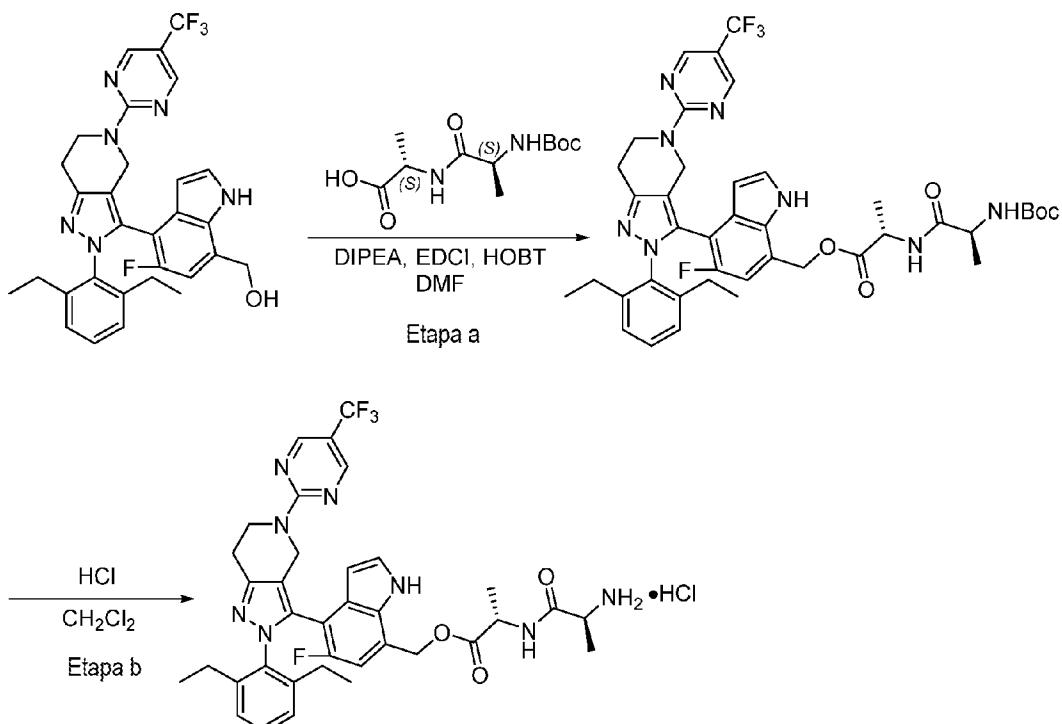
El ejemplo 46 se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 35 usando ácido (*S*)-5-(terc-butoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxopentanoico y (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metanol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.56 (br s, 1H), 8.60-8.75 (m, 2H), 8.30-8.45 (m, 2H), 7.56 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 6.90-6.98 (m, 2H), 6.30-6.38 (m, 1H), 5.36-5.52 (m, 2H), 4.74 (dd, *J* = 5.6, 16.0 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.05-4.25 (m, 2H), 3.35-4.00 (m, 1H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 4H), 1.95-2.10 (m, 3H), 1.83-1.95 (m, 1H), 1.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 0.65 (dd, *J* = 7.5, 14.9 Hz, 3H), MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₅H₃₅F₄N₇O₄[M+H]⁺ 694,3, hallado 694,2.

Ejemplo 47: Síntesis de hidrocloruro de glicil-L-valinato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metilo



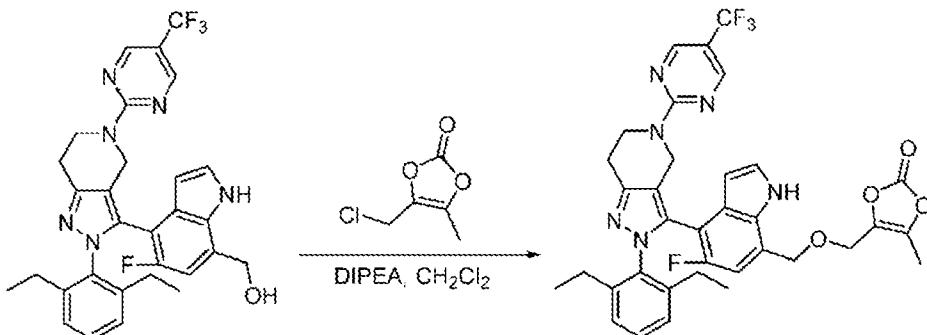
El **ejemplo 47** se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 40** usando (*terc*-butoxicarbonil)glicil-L-valina y (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metanol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.60 (br s, 1H), 8.60- 8.75 (m, 2H), 8.05 (br s, 2H), 7.55 (br s, 1H), 7.14-7.25 (m, 2H), 6.90-6.95 (m, 1H), 6.86 (dd, J = 2.0, 11.0 Hz, 1H), 6.32 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 5.30-5.45 (m, 2H), 4.78 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 4.35-4.45 (m, 2H), 4.15-4.25 (m, 1H), 3.55-3.70 (m, 2H), 2.85-2.96 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 1H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.75-0.85 (m, 6H), 0.63 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS: (ES) m/z calculado para $C_{37}H_{40}F_4N_8O_3[M+H]^+$ 721,3, hallado 721,2.

Ejemplo 48: Síntesis de hidrocloruro de L-alanil-L-alaninato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metilo



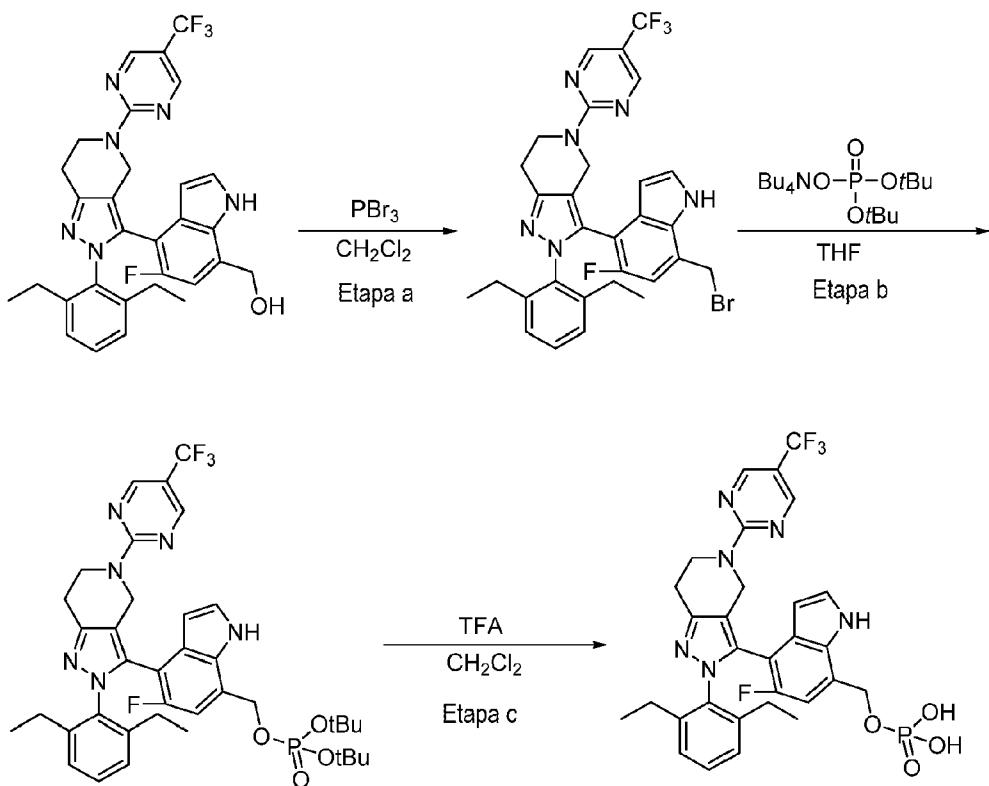
El **ejemplo 48** se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 40** usando (*terc*-butoxicarbonil)-L-alanil-L-alanina y (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metanol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.58 (br s, 1H), 8.50-8.95 (m, 3H), 8.10 (br s, 2H), 7.53 (br s, 1H), 7.12-7.25 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 6.0, 10.6 Hz, 1H), 6.31 (br s, 1H), 5.25-5.38 (m, 2H), 4.73 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.35-4.45 (m, 2H), 4.15-4.25 (m, 1H), 3.70-3.92 (m, 1H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 1H), 1.80-1.87 (m, 1H), 1.30 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 1.10-1.18 (m, 6H), 0.60-0.66 (m, 3H). MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{F}_4\text{N}_8\text{O}_3[\text{M}+\text{H}]^+$ 707,3, hallado 707,2.

Ejemplo 49: Síntesis de 4-(((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metoxi)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona

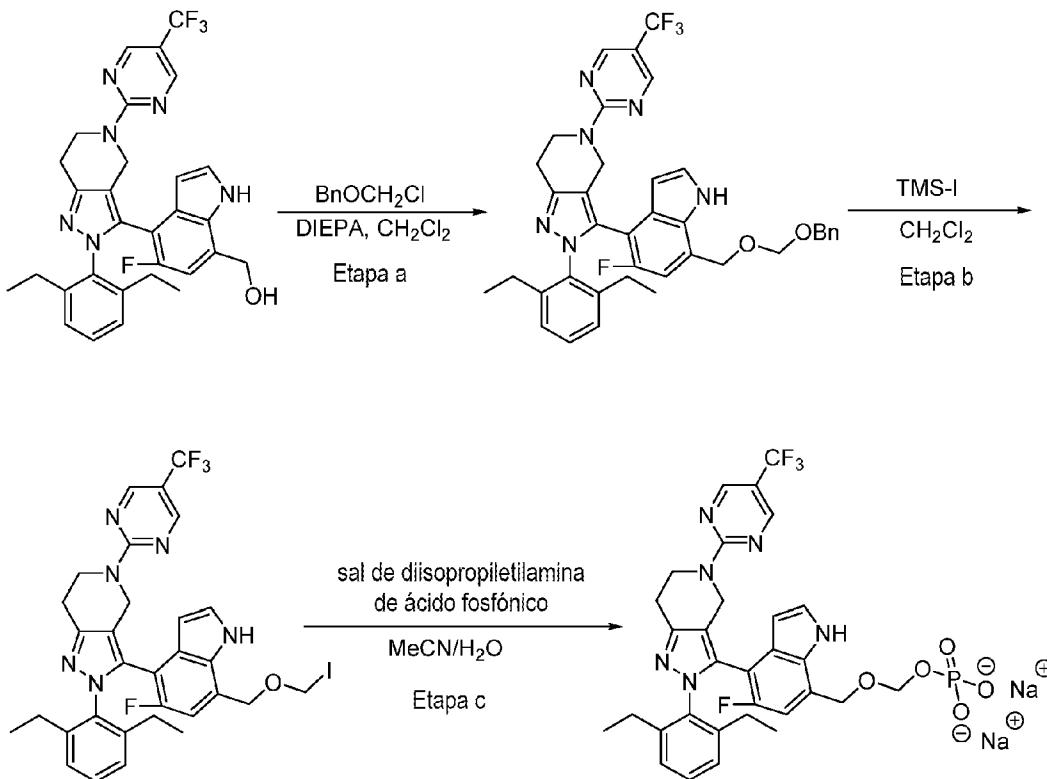


A una disolución agitada de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metanol (100 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (4,0 ml) a temperatura ambiente se le añadieron diisopropiletilamina (151 mg, 1,2 mmol) y 4-(clorometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (150 mg, 0,78 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse, la mezcla se extinguío con H_2O y el producto bruto se purificó mediante HPLC (MeCN/ H_2O , con TFA al 0,1%) para dar la 4-(((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metoxi)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.17 (br s, 1H), 8.47 (br s, 2H), 7.32-7.40 (m, 1H), 7.10-7.35 (m, 2H), 6.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 6.35-6.45 (m, 1H), 5.49 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 4.3, 16.1 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 6.0, 16.5 Hz, 1H), 4.38-4.45 (m, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 3.04 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.38-2.55 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.11-2.25 (m, 2H), 1.85-2.05 (m, 2H), 0.91-1.12 (m, 3H), 0.70-0.89 (m, 3H). MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_4[\text{M} + \text{H}]^+$ 677,2, hallado 677,3.

Ejemplo 50: Síntesis de dihidrogenofosfato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metilo



- 5 Etapa a: A una disolución agitada de (4-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metanol (100 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (30 ml) a -20°C se le añadió PBr_3 (95 mg, 0,32 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta 0°C y se agitó durante 2 h. Tras completarse la reacción, el disolvente se eliminó *in vacuo* para dar 3-(7-(bromometil)-5-fluoro-1*H*-indol-4-il)-2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridina que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 Etapa b: A una disolución agitada de 3-(7-(bromometil)-5-fluoro-1*H*-indol-4-il)-2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridina (85 mg, 1,24 mmol) en THF (4 ml) se le añadió di-*tert*-butilfosfato de tetrabutilamonio (91 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc a del 10 al 100% en hexanos) para dar di-*tert*-butil-((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metil)fosfato. MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_4\text{P}$ [M+H]⁺ 757,32, hallado 757,3.
- 15 Etapa c: A una disolución agitada de di-*tert*-butil-((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metil)fosfato (70 mg, 0,92 mmol) en diclorometano anhídrido (15 ml) a 0°C se le añadió TFA (52 mg, 0,46 mmol) gota a gota a lo largo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, el disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar dihidrogenofosfato de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metilo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.56 (br s, 2H), 7.43 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 6.90 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.20-5.30 (m, 2H), 4.91 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.42-4.50 (m, 1H), 4.30-4.37 (m, 1H), 2.98 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.44 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 2.12-2.19 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.72 (t, J = 7.4 Hz, 3H), MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_4\text{P}$ [M+H]⁺ 645,2, hallado 645,6.
- 20 Ejemplo 51: Síntesis de dihidrogenofosfato de ((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metoxi)metilo
- 25
- 30

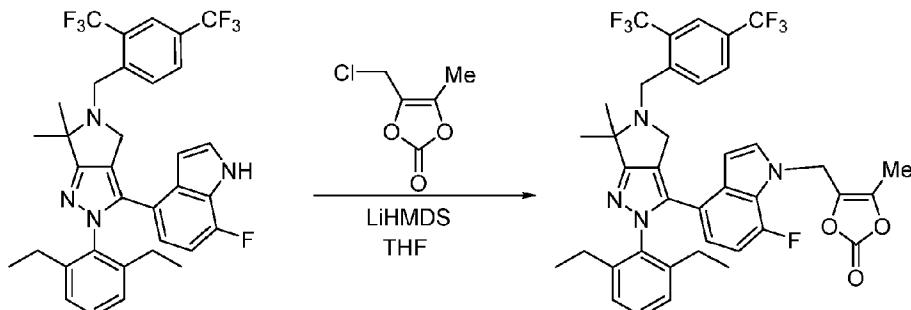


Etapa a: A una disolución agitada de (4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-ilmethanol (140 mg, 0,25 mmol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente se le añadió diisopropiletilamina (77 mg, 0,74 mmol) y ((clorometoxi)metil)benceno (77 mg, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 50°C y se agitó durante 4 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y NaHCO_3 acuoso saturado, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc a del 10 al 100% en hexanos) para dar 3-(7-(((benciloxi)metoxi)metil)-5-fluoro-1*H*-indol-4-il)-2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridina. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (br s, 1H), 8.47 (br s, 2H), 7.32-7.40 (m, 4H), 7.12-7.25 (m, 3H), 6.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 6.35 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 4.85-4.98 (m, 7H), 4.69 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.40-4.50 (m, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 3.0-3.12 (m, 1H), 2.45-2.60 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 1H), 1.85-2.05 (m, 1H), 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.73 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_2$ [M+H]⁺ 685,74, hallado 685,5.

Etapa b: A una disolución agitada de 3-(7-(((benciloxi)metoxi)metil)-5-fluoro-1*H*-indol-4-il)-2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridina (140 mg, 0,20 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió yoduro de trimetilsililo (0,5 ml, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, el disolvente se eliminó *in vacuo* para dar 2-(2,6-dietilfenil)-3-(5-fluoro-7-((yodometoxi)metil)-1*H*-indol-4-il)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridina, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

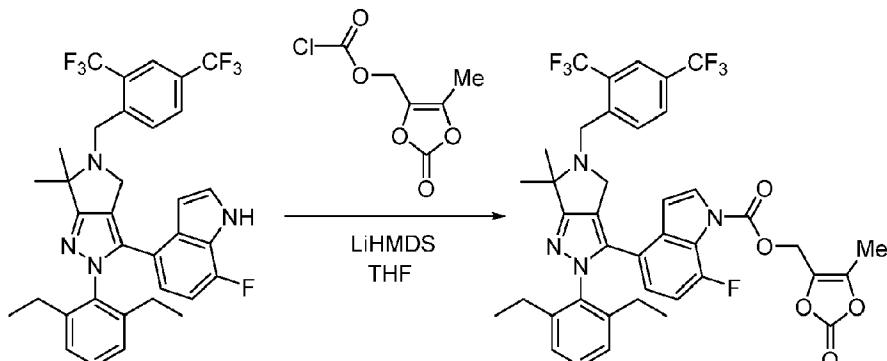
Etapa c: A una suspensión agitada de sal de diisopropiletilamina de ácido fosfónico (482 mg, 1,0 mmol) en MeCN (5 ml) y H_2O (5 gotas) se le añadió 2-(2,6-dietilfenil)-3-(5-fluoro-7-((yodometoxi)metil)-1*H*-indol-4-il)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridina (140 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, el disolvente se eliminó *in vacuo* y la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc . El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, con NH_4CO_3 al 0,1%) y se liofilizó para dar la sal de amonio de dihidrogenofosfato de ((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metoxi)metilo. El material se convirtió a sal de sodio diluyendo con MeCN (0,6 ml)/ H_2O (0,4 ml) y añadiendo NaOH 0,1 M (213 μl , 2 equiv.) y liofilizando hasta sequedad para dar la sal de sodio de dihidrogenofosfato de ((4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-5-fluoro-1*H*-indol-7-il)metoxi)metilo. ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.07 (br s, 2H), 7.37 (br s, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 6.79 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.21 (br s, 2H), 4.87-4.95 (m, 2H), 4.76 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.15-4.25 (m, 2H), 3.60-3.85 (m, 2H), 2.79 (br s, 2H), 2.00-2.25 (m, 4H), 1.65-1.85 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.35-0.50 (m, 3H), MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_5\text{P}[\text{M}+\text{H}]^+$ 675,2, hallado 675,7.

Ejemplo 52: Síntesis de 4-((4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



Etapa a: A una disolución agitada de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol (400 mg, 0.64 mmol) en THF (10 ml) se le añadió disolución de LiHMDS 1 M en THF (1 ml, 1 mmol) a -78°C. Tras agitar durante 30 min, se añadió una disolución de 4-(clorometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (113 mg, 0.76 mmol) en THF (3 ml) a -78°C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Tras completarse, se añadió disolución de NH₄Cl saturada, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante chromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 10 al 30% en hexanos) para dar 4-((4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.82 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.06, 13.7 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 2.8, 3.6 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 4.3, 8.2 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.15 (br s, 2H), 3.61 (q, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.20-2.25 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 1.85-2.05 (m, 1H), 1.47 (s, 6H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₉H₃₅F₇N₄O₃ [M+H]⁺ 741,3, hallado 741,2.

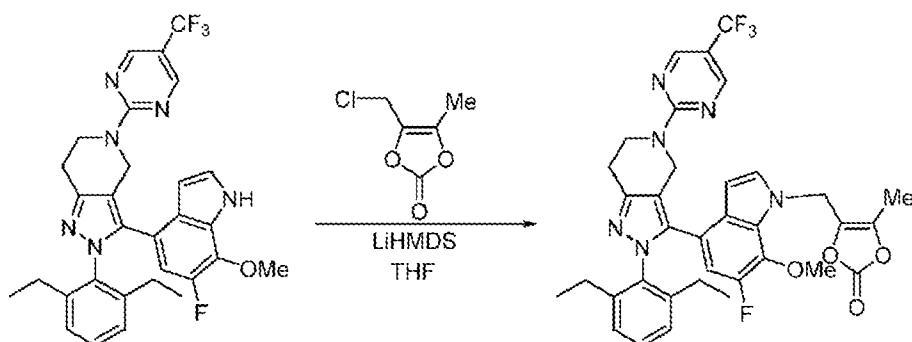
Ejemplo 53: Síntesis de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-2,4,5,6-tetrahidro-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo



A un matraz de fondo redondo de 50 ml cargado con 4-(hidroximetil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (0,5 g, 3,84 mmol) en diclorometano anhido (6 ml) a -40°C se le añadió trietilamina (0,77 g, 7,62 mmol) seguido de trifosgeno (0,88 g, 4,58 mmol) gota a gota a lo largo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a -40°C durante 1 h, entonces se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar carbonocloridato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

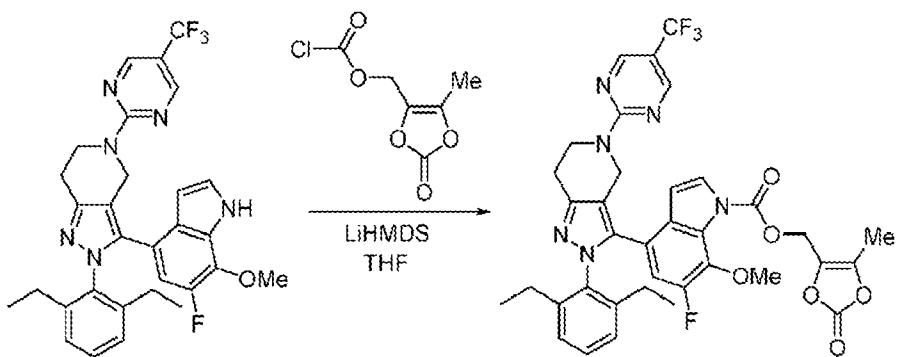
El **ejemplo 53** se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 52** usando (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil-carbonocloridato y 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.90-7.97 (m, 2H), 7.81 (br s, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.83 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.60-6.75 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.23 (br s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.25-2.38 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₀H₃₅F₇N₄O₅ [M+H]⁺ 785,2, hallado 785,1.

Ejemplo 54: Síntesis de 4-((4-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-il)metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona



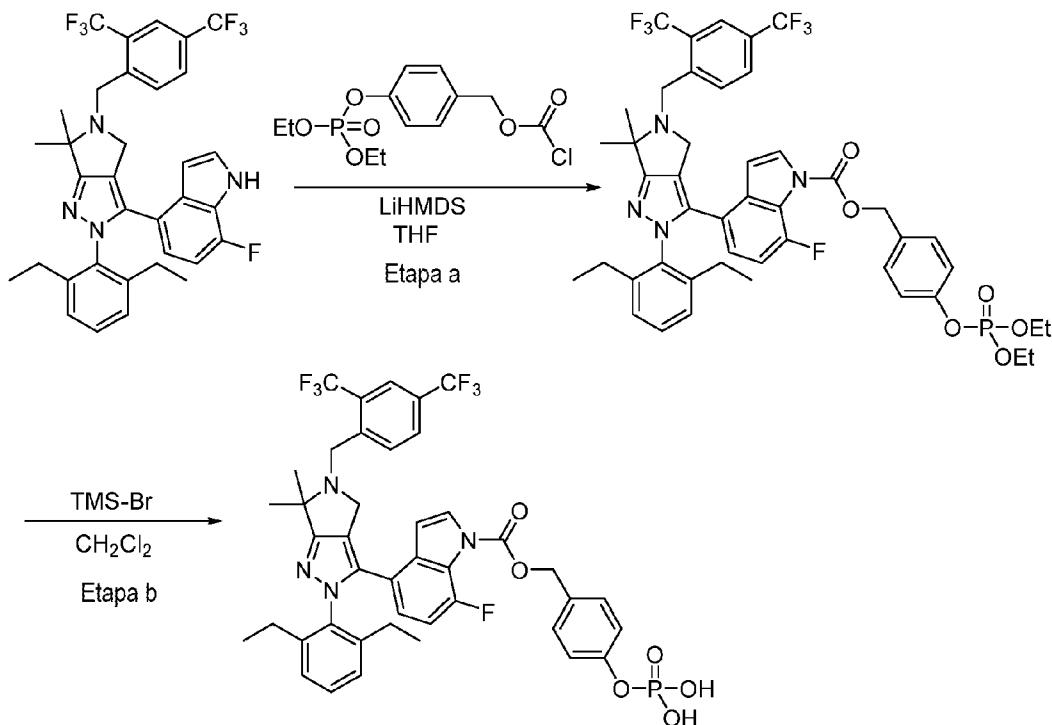
El **ejemplo 54** se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 52** usando 4-(clorometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona y 2-(2,6-diethylfenil)-3-(6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-4-il)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.70 (br s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.28 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.59 (br s, 1H), 6.40 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 5.02 (br s, 2H), 4.78 (br s, 2H), 4.25-4.60 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.30 (br s, 2H), 2.89 (br s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (br s, 4H), 0.67-1.12 (m, 6H). MS: (ES) m/z calculado para C₃₅H₃₂F₄N₆O₄[M+H]⁺ 677,24, hallado 677,2.

Ejemplo 55: Síntesis de 4-(2-(2,6-diethylfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo



El **ejemplo 55** se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 52** usando cloroformiato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo y 2-(2,6-diethylfenil)-3-(6-fluoro-7-metoxi-1H-indol-4-il)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.58 (br s, 2H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 6.50-6.65 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.38 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.97 (br s, 2H), 2.30-2.40 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 0.98-1.25 (m, 6H). MS: (ES) m/z calculado para C₃₆H₃₂F₄N₆O₆[M+H]⁺ 721,23, hallado 721,2.

Ejemplo 56: Síntesis de dihidrogenofosfato de 4-((4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-diethylfenil)-2,4,5,6-tetrahidro-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-carboxiloiloxi)metil)fenilo



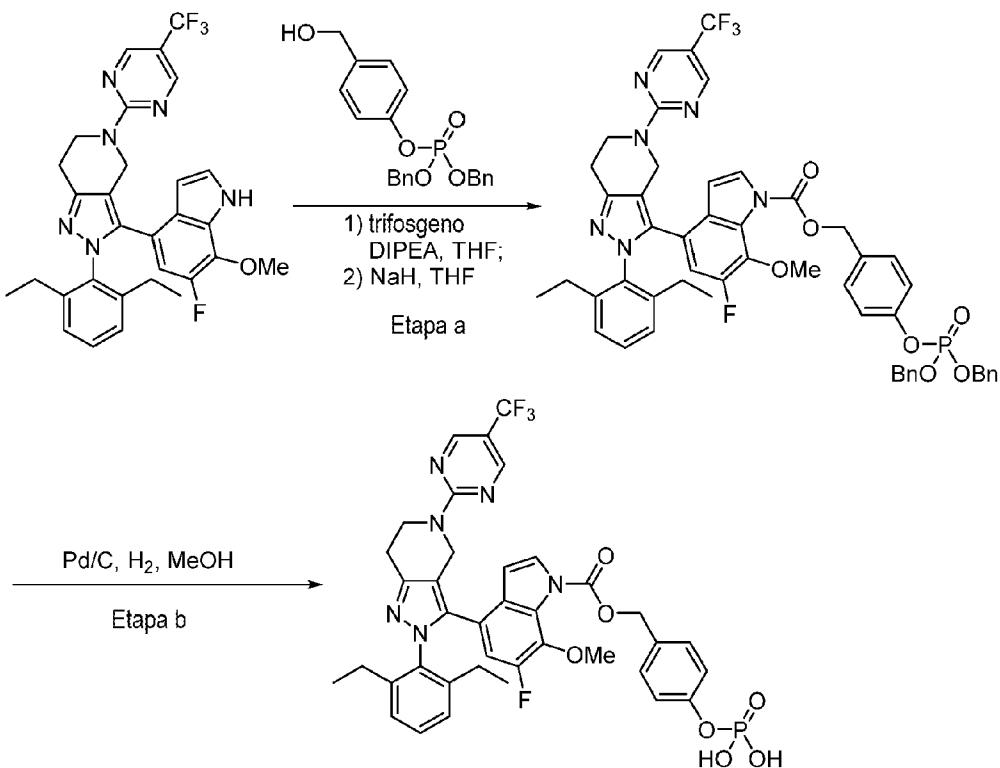
Etapa a: A un matraz de fondo redondo de 50 ml cargado con 4-(hidroximetil)fenol (0,27 g, 1,73 mmol), trietilamina (0,27 g, 1,73 mmol) y diclorometano anhídrido (6 ml) a 0°C se le añadió cloruro de dietilfosforilo (0,54 g, 4,32 mmol) gota a gota a lo largo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse, la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 10 al 80% en hexanos) para dar 4-(hidroximetil)-fenilfosfato de dietilo.

10 A una disolución agitada de 4-(hidroximetil)fenilfosfato de dietilo (0,27 g, 1,73 mmol) y trietilamina en diclorometano anhídro (10 ml) a 0°C se le añadió trifosgeno (0,54 g, 4,32 mmol) lentamente a lo largo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar carbonocloridato de 4-((dietoxifosforil)oxi)bencilo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una disolución de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-2,4,5,6-tetrahidro-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol (150 mg, 0,23 mmol) en THF (4 ml) se le añadió disolución de LiHMDS 1 M en THF (0,38 ml, 0,38 mmol) a -78°C. Tras agitar durante 30 min, se añadió una disolución de carbonocloridato de 4-((dietetoxifosforil)oxi)bencilo (153 mg, 0,47 mmol) en THF (2 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Tras completarse, se añadió disolución de NH₄Cl acuosa saturada, se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 10 al 60% en hexanos) para dar 4-((dietetoxifosforil)oxi)bencil-4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato. MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₆H₄₆F₇N₄O₆P [M+H]⁺ 915,3, hallado 915,3.

Etapa b: A una disolución agitada de 4-((dietetoxifosforil)oxi)bencil-4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato (100 mg, 0,11 mmol) en 30 diclorometano (2,5 ml) se le añadió bromotrimetilsilano (83 mg, 0,55 mmol) a temperatura ambiente for 8 h. Tras completarse, la mezcla se concentró hasta sequedad y se purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar 4-(fosfonooxi)bencil-4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1*H*-indol-1-carboxilato. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.13 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.82 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22(d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.83 (dd, *J* = 8.2, 12.1 Hz, 1H), 6.65-6.75 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.72 (br s, 2H), 4.50 (br s, 2H), 2.15-2.30 (m, 4H), 1.93 (s, 6H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H) MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₂H₃₈F₇N₄O₆P [M+H]⁺ 859,24, hallado 859,2.

Ejemplo 57: Síntesis de 4-(fosfonooxi)bencil-4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato



Etapa a: A una disolución de 4-hidroxibenzaldehído (3,0 g, 24,5 mmol) en 100 ml de THF se le añadió una disolución 1,0 M de tBuOK en THF (27,04 ml, 27,04 mmol). La mezcla se calentó hasta 70°C y se añadió tetrabencenilfosfato (14,5 g, 26,95 mmol). Tras 1 h a 70°C, se añadieron hexanos a la mezcla y se filtraron los contenidos. El filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo resultante se purificó mediante chromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para producir (4-formilfenil)fosfato de dibencilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₁₉O₅P [M + H]⁺ 383,1, hallado 383,2.

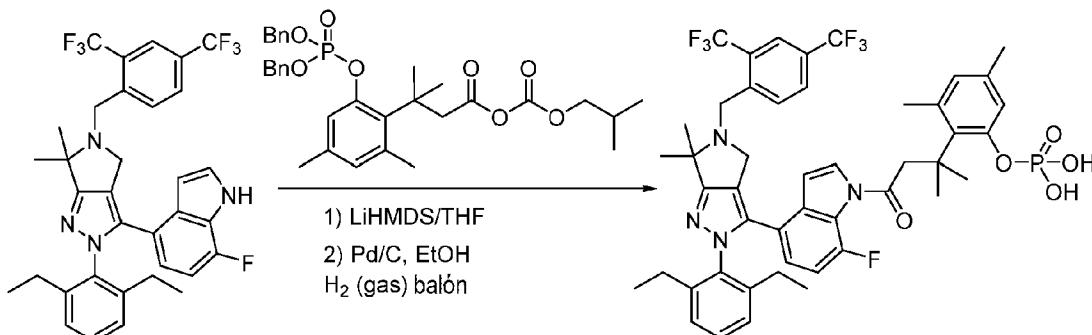
- 5 Etapa b: A una disolución de (4-formilfenil)fosfato de dibencilo (3,5 g, 9,16 mmol) en 50 ml de THF a -78°C se le añadió NaBH₄ (0,65 g, 18,3 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se extinguíó con H₂O. Las fases orgánicas y acuosa se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para proporcionar dibencil-4-(hidroximetil)fenilfosfato. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₂₁O₅P [M + H]⁺ 385,, hallado 385,1.
- 10 A una disolución de dibencil-4-(hidroximetil)fenilfosfato (3,56 g, 9,24 mmol) en 30 ml de THF a 0°C se le añadió disopropiletilamina (2,98 g, 23,1 mmol) y trifosgeno (3,0 g, 10,1 mmol). Tras agitar a 0°C durante 1 h, la reacción se extinguíó con H₂O. Las fases orgánicas y acuosa se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para formar el cloroformiato bruto.
- 15

- 20 A una disolución de 2-(2,6-dietilfenil)-3-(6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-4-il)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridina (250 mg, 0,442 mmol) en 1,2 ml de THF a 0°C se le añadió NaH (26 mg, 1,05 mmol). Tras agitar a 0°C durante 30 min, se añadió una disolución del cloroformiato bruto formado anteriormente (247 mg, 0,553 mmol) en THF (2 ml) a la mezcla. La disolución se agitó a 0°C durante 1 h, entonces se extinguíó con H₂O. Las fases orgánicas y acuosa se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante chromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 50% en hexanos) para dar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de 4-((*bis*(benciloxi)fosforil)oxi)bencilo.
- 25

- 30 Etapa b: A una disolución de 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de 4-((*bis*(benciloxi)fosforil)oxi)bencilo (150 mg, 0,15 mmol) en 7 ml de THF se le añadió Pd/C al 10% (50 mg). La mezcla se agitó bajo un balón de H₂ durante 1 h, entonces se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar 4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de 4-(fosfonooxi)bencilo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (br s, 1H), 6.99 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.20-6.60 (m, 10H), 5.80 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.94 (br s, 2H), 3.48 (br s, 2H), 3.0 (s,

3H), 2.08 (br s, 2H), 1.68-1.95 (m, 2H), 0.98-1.45 (m, 6H), MS: (ES) m/z calculado para $C_{38}H_{35}F_4N_6O_7P$ [M + H]⁺ 795,22, hallado 795,2.

5 **Ejemplo 58: Síntesis de dihidrogenofosfato de 2-(4-(4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-2,4,5,6-tetrahidro-6,6-dimetilpirrolo-[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-il)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3,5-dimetilfenilo**

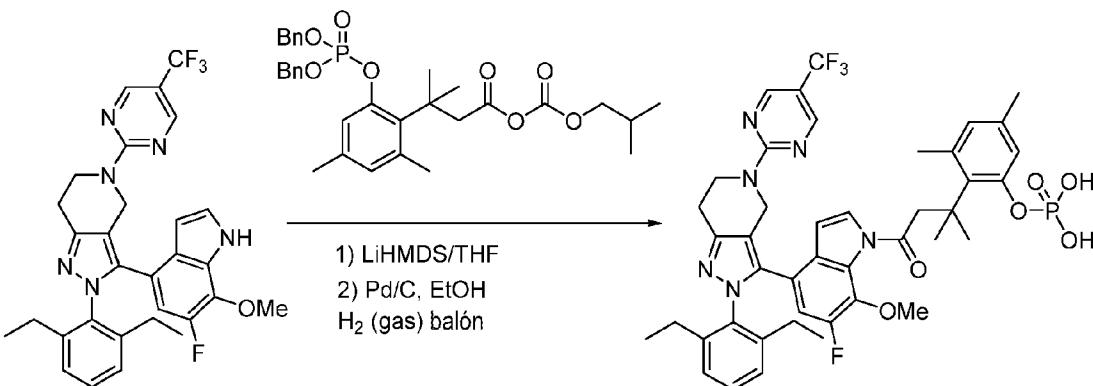


10 A una disolución de ácido 3-(2-((bis(bencilioxi)fosforil)oxi)-4,6-dimetilfenil)-3-metilbutanoico (1,0 g, 2,07 mmol) en diclorometano anhídrico (10 ml) se le añadió diisopropiletilamina seguido de cloroformiato de isobutilo (298 mg, 2,49 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C gota a gota a lo largo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar anhídrido 3-(2-((bis(bencilioxi)fosforil)oxi)-4,6-dimetilfenil)-3-metilbutanoico (isobutilcarbónico), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 A una disolución de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol (400 mg, 0,63 mmol) en THF (10 ml) se le añadió disolución de LiHMDS 1 M en THF (1,01 ml, 1,01 mmol) a -78°C. Tras agitar durante 30 min, se añadió una disolución de anhídrido 3-(2-((bis(bencilioxi)fosforil)oxi)-4,6-dimetilfenil)-3-metilbutanoico (isobutilcarbónico) (0,46 g, 0,8 mmol) en THF (5 ml) a -78°C y se agitó durante 1 h. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Tras completarse, se añadió disolución de NH₄Cl acuosa saturada, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 10 al 60% en hexanos) para dar (2-(4-(4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-il)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3,5-dimetilfenil)fosfato de dibencilo.

20 A una disolución del fosfato resultante (270 mg, 0,25 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió Pd/C al 10% (200 mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera (balón) de hidrógeno durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar dihidrogenofosfato de 2-(4-(4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-il)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3,5-dimetilfenilo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (br s, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.62 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.32 (br s, 1H), 7.15 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 6.82-6.95 (m, 3H), 4.49 (br s, 2H), 3.85-4.05 (m, 4H), 3.66 (br s, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.42-2.60 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.90 (s, 4H), 1.80 (s, 6H), 1.23 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). MS: (ES) m/z calculado para $C_{47}H_{48}F_7N_4O_5P$ [M+H]⁺ 913,3, hallado 913,3.

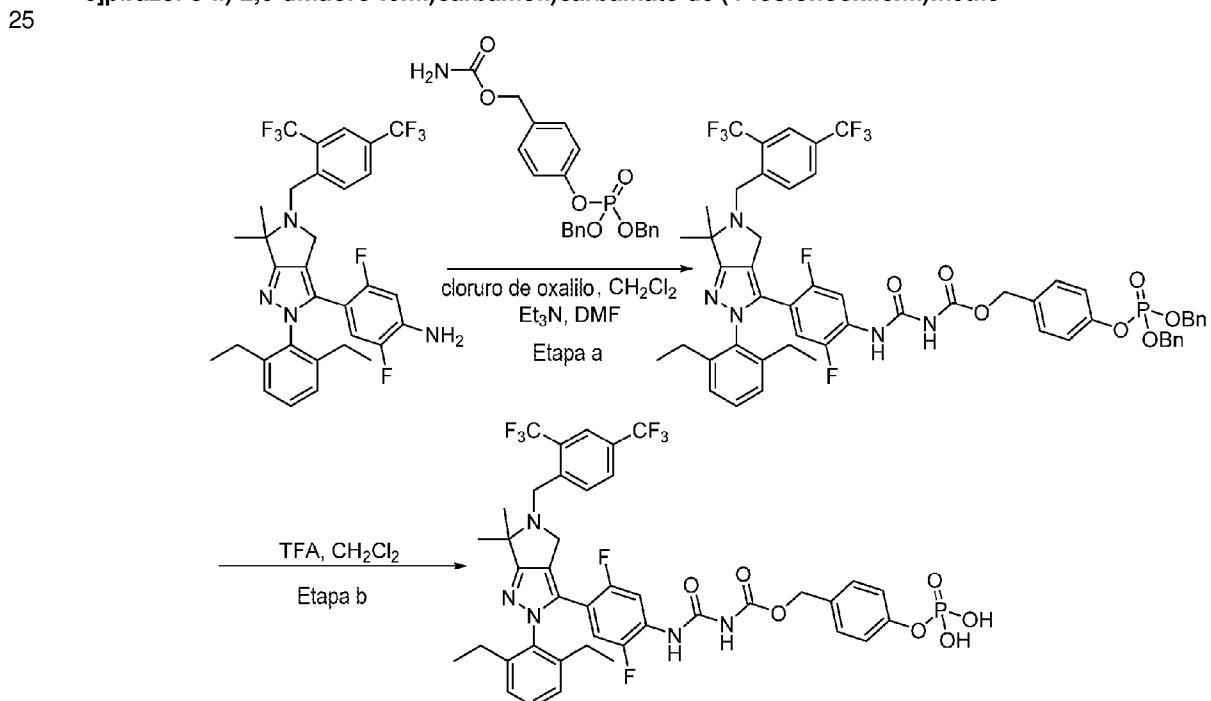
25 **Ejemplo 59: Síntesis de dihidrogenofosfato de 2-(4-(4-(2,6-dietilfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo-[4,3-c]piridin-3-il)-7-fluoro-1H-indol-1-il)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3,5-dimetilfenilo**



A una disolución de 2-(2,6-dietilfenil)-3-(6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-4-il)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (150 mg, 0,27 mmol) en THF (5 ml) se le añadió LiFA/EDS 1 M en THF (0,43 ml, 0,43 mmol) a -78°C. Tras agitar durante 30 min, se añadió una disolución de anhídrido 3-(2-((bis(bencíloxi)fosforil)oxi)-4,6-dimetilfenil)-3-metilbutanoico (isobutilcarbónico) (193 mg, 0,33 mmol) en THF (2,5 ml) a -78°C y se agitó durante 1 h. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Tras completarse, se añadió disolución de NH₄Cl saturada, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 10 al 40% en hexanos) para dar (2-(4-(4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-il)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3,5-dimetilfenil)fosfato de dibencílo.

A una disolución del fosfato resultante (120 mg, 0,12 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió Pd/C al 10% (100 mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera (balón) de hidrógeno durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar dihidrogenofosfato de 2-(4-(4-(2-(2,6-dietilfenil)-5-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)-6-fluoro-7-metoxi-1*H*-indol-1-il)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3,5-dimetilfenilo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 (br s, 2H), 7.89 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.21 (br s, 2H), 7.07 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.46-6.50 (m, 2H), 4.76 (bs, 2H), 4.25-4.45 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.91 (br s, 2H), 2.46 (br s, 5H), 2.14 (s, 3H), 1.65-2.05 (m, 4H), 0.80-1.20 (m, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₃H₄₅F₄N₆O₆P [M+H]⁺ 849,31, hallado 849,2.

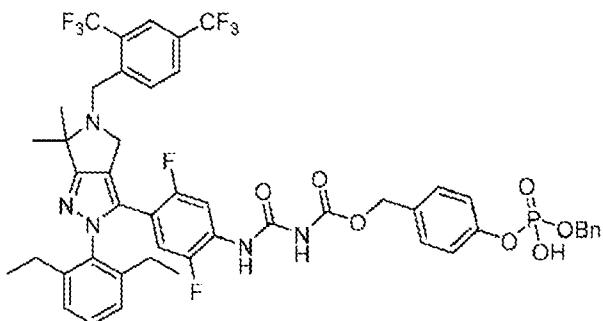
Ejemplo 60: Síntesis de *N*-(4-((2,4-bis(trifluorometil)-fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4*H*-pirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-2,5-difluoro-fenil)carbamato de (4-fosfonooxifenil)metilo



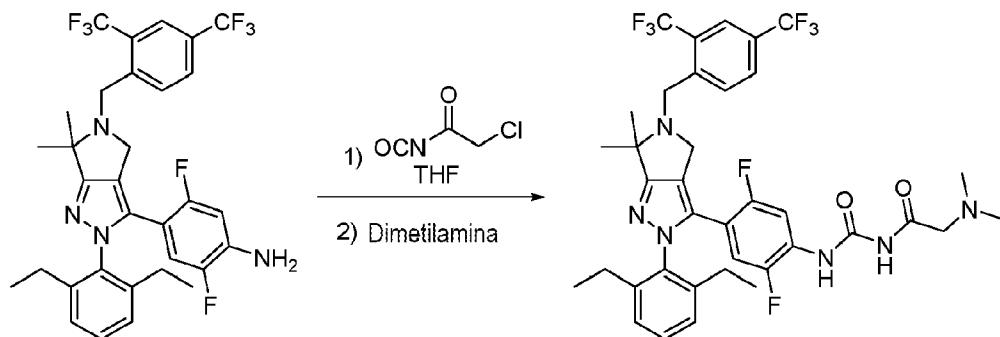
Etapa a: A una disolución de dibencíl-4-(hidroximetyl)fenil)fosfato (3,56 g, 9,24 mmol) en 2,4 ml de THF a 0°C se le añadió diisopropiletilamina (2,98 g, 23,1 mmol) y trifosgeno (3,0 g, 10,1 mmol). Tras agitar a 0°C durante 1 h, se añadió

NH₄OH (5,0 ml, 41 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, entonces se concentró *in vacuo* y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 20 al 80% en hexanos) para dar carbamato de 4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)bencilo. MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₂NO₆P [M + H]⁺ 428,1, hallado 428,1.

- 5 A una disolución de carbamato de 4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)bencilo (700 mg, 1,63 mmol) en diclorometano (12 ml) a 0°C se le añadió cloruro de oxalilo (0,3 g, 2,45 mmol). Tras agitar a 0°C durante 1 h, la mezcla se calentó a 50°C durante 16 h, entonces se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en THF (2 ml) y se añadió a una disolución de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluoroanilina (150 mg, 0,16 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, entonces se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos) para dar *N*-(4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4*H*-pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil de (4-dibenciloxifosforiloxi-3-fenil)metilo.
- 10 Etapa b: A una disolución de *N*-(4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4*H*-pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil de (4-dibenciloxifosforiloxi-3-fenil)metilo (150 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió gota a gota una mezcla 1:1 de TFA:CH₂Cl₂ (2 ml) y H₂O (0,4 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante 48 h, entonces se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó sobre HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar *N*-(4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4*H*-pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil de (4-fosfonooxifenil)metilo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.78 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95-8.08 (m, 3H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.08-7.25 (m, 4H), 6.53 (dd, *J* = 6.7, 11.7 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.12 (br s, 2H), 3.65 (br s, 2H), 2.05-2.25 (m, 4H), 1.43 (s, 6H), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₁H₃₈F₈N₅O₇P [M + H]⁺ 896,2, hallado 896,2.
- 15 Ejemplo 61: *N*-(4-(5-(2,4-Bis(trifluorometil)fenil)metil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-4*H*-pirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil de 4-(benciloxi(hidroxi)fosforil)oxifenil)metilo



- 20 La etapa b del **ejemplo 60** también dio el **ejemplo 61**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.79 (s, 1H), 10.14 (br s, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.85-8.10 (m, 3H), 7.25-7.40 (m, 7H), 7.20 (d, *J* = 22.2 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.53 (dd, *J* = 6.7, 11.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.12 (br s, 2H), 3.65 (br s, 2H), 2.10-2.25 (m, 4H), 1.43 (s, 6H), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₈H₄₄F₈N₅O₇P [M + H]⁺ 986,3, hallado 986,3.
- 25 Ejemplo 62: Síntesis de *N*-(4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil-2-(dimetilamino)acetamida.



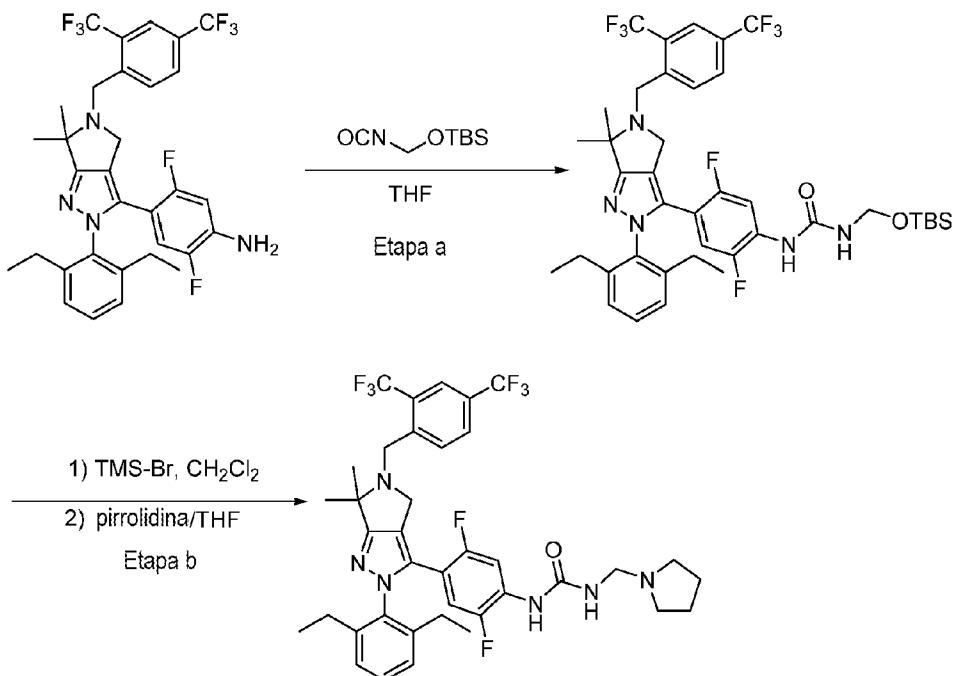
- 30 A una disolución agitada de 4-(5-(2,4-bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenilina (400 mg, 0,64 mmol) en THF (5 ml) se le añadió isocianato de 2-cloroacetilo a temperatura ambiente. Tras agitar durante 16 h, la mezcla se extinguío con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar *N*-(4-(5-(2,4-

bis(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)-2-cloroacetamida.

5 A una disolución de *N*-(4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)-2-cloroacetamida formada anteriormente (125 mg, 0,17 mmol) en THF (5 ml) se le añadió dimetilamina (0,35 ml, 0,34 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, entonces se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$, TFA al 0,1%) para dar *N*-(4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)carbamoil)-2-(dimetilamino)acetamida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.3 (br s, 1H), 10.3 (br s, 1H), 9.85 (br s, 1H), 7.90-8.25 (m, 4H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 6.55-6.65 (m, 1H), 4.10-4.35 (m, 3H), 3.70 (br s, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.17 (q, $J = 8.2$ Hz, 4H), 1.45 (s, 6H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H). MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{F}_8\text{N}_6\text{O}_2\text{P}$ [M + H]⁺ 751,3, hallado 751,2.

10

15 Ejemplo 63: Síntesis de 1-(4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)urea



20 Etapa a: A una disolución agitada de acético 2-hidroxiácido (5,0 g, 65,7 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0°C se le añadieron imidazol (11,7 g, 164,3 mmol) y TBSCl (19,7 g, 131,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extinguío con adición gota a gota de NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 A una disolución de ácido 2-*terc*-butildimethylsiloxyacético (10,0 g, 32,6 mmol) en 50 ml de diclorometano a 0°C se le añadió cloruro de oxalilo (8,23 g, 65,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida y se secó a vacío. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

30 A una disolución agitada de cloruro de 2-*terc*-butildimethylsiloxyacetilo (5,0 g, 15,4 mmol) en una mezcla 1:1 de acetona:H₂O (30 ml) se le añadió NaN₃ (2,5 g, 38,5 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Tras completarse, el disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar 2-*terc*-butildimethylsiloxyacetilazida. La azida (3,2 g, 1,63 mmol) se disolvió en 20 ml de cloroformo a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y se usó directamente en la siguiente etapa.

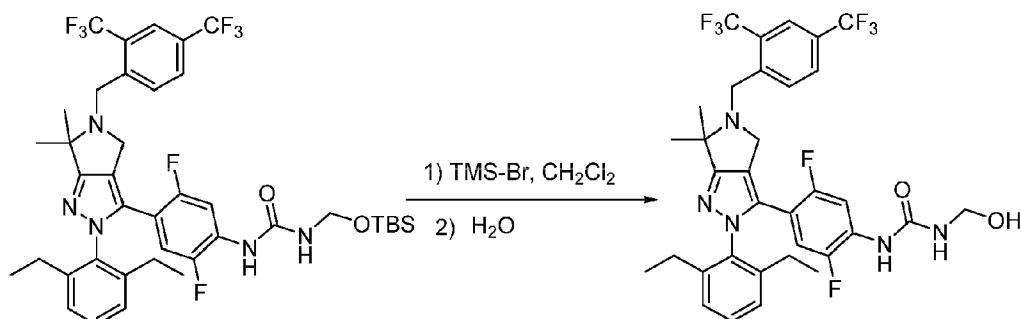
35

40 A una disolución de *terc*-butil(isocianatometoxi)dimetilsilano (0,56 g) se disolvió en THF (5 ml) y se añadió a una disolución de 4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenilanilina (1,25 g, 2,0 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, entonces se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc a del 0 al 100% en hexanos, con Et₃N al 1%) para dar 1-(4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-

tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)-3-(((tert-butildimetsilsil)oxi)metil)urea. MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₀H₄₇F₈N₅O₂Si [M + H]⁺ 810,3, hallado 810,1.

Etapa b: A una disolución de 1-(4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)-3-(((tertbutildimetsilsil)oxi)metil)urea (150 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió gota a gota TMSBr (84 mg, 0,55 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se concentró *in vacuo*. Este material se disolvió en diclorometano (4,0 ml) y se añadió pirrolidina (65 mg, 0,92 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, entonces se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar 1-(4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)urea. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.19 (d, *J* = 5.9, Hz, 1H), 8.00-8.10 (m, 3H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 2H), 6.45 (dd, *J* = 6.6, 11.7 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.35-4.55 (m, 2H), 3.85-4.20 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.10-3.35 (m, 3H), 2.25 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H), 1.90-2.18 (m, 5H), 1.65 (s, 6H), 1.06 (t, *J* = 7.8 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₈H₄₀F₈N₆O [M + H]⁺ 749,3, hallado 749,2.

Ejemplo 64: Síntesis de 1-(4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)-3-(hidroximetil)urea



Etapa a: A una disolución de 1-(4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)-3-(((tertbutildimetsilsil)oxi)metil)urea (200 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (1,4 ml) se le añadió gota a gota TMSBr (0,11 ml, 0,86 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, entonces se concentró *in vacuo* y se purificó mediante HPLC (MeCN/H₂O, con TFA al 0,1%) para dar 1-(4-(5-(2,4-*bis*(trifluorometil)bencil)-2-(2,6-dietilfenil)-6,6-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil)-3-(hidroximetil)urea. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.00-8.25 (m, 4H), 7.42-7.50 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 6.36-6.45 (m, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.40-4.70 (m, 5H), 2.25 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H), 1.80-1.95 (m, 6H), 1.04 (t, *J* = 3.5 Hz, 6H). MS: (ES) *m/z* calculado para C₃₄H₃₃F₈N₅O₂ [M + H]⁺ 696,3, hallado 696,3.

Ejemplo 65

Este ejemplo ilustra la evaluación de la actividad biológica asociada con compuestos específicos de la invención.

MATERIALES Y MÉTODOS

Células

Células que expresan el receptor de C5a

Células U937

Las células U937 son una línea celular monocítica que expresa C5aR, y están disponibles de ATCC (VA). Estas células se cultivaron como suspensión en medio RPMI-1640 suplementado con L-glutamina 2 mM, bicarbonato de sodio 1,5 g/l, glucosa 4,5 g/l, HEPES 10 mM, piruvato de sodio 1 mM y FBS al 10%. Las células se hicieron crecer bajo un 5% de CO₂/95% de aire, 100% de humedad a 37°C y se subcultivaron dos veces a la semana a 1:6 (las células se cultivaron en un intervalo de densidad de 1 × 10⁵ a 2 × 10⁶ células/ml) y se recogieron a 1 × 10⁶ células/ml. Antes del ensayo, las células se trataron durante la noche con 0,5 mM de AMP cíclico (Sigma, OH) y se lavaron una vez antes de su uso. Las células U937 tratadas con cAMP pueden usarse en ensayos funcionales y de unión a ligando de C5aR.

Neutrófilos humanos aislados

Opcionalmente, pueden usarse neutrófilos humanos o murinos para someter a ensayo la actividad de un compuesto. Los neutrófilos pueden aislarse de sangre humana fresca usando separación por densidad y centrifugación. Brevemente, se incuba sangre completa con partes iguales de dextrano al 3% y se deja que se separen durante 45 minutos. Tras la separación, la capa superior se pone en una capa sobre 15 ml de Ficoll (15 ml de Ficoll por cada 30

ml de suspensión de sangre) y se centrifuga durante 30 minutos a 400 × g sin freno. El sedimento en el fondo del tubo se aísla entonces y se resuspende en tapón de lisis PharmLyse RBC (BD Biosciences, San José, CA) tras lo cual la muestra se centrifuga de nuevo durante 10 minutos a 400 × g sin freno. El sedimento celular restante se resuspende según sea apropiado y consiste en neutrófilos aislado.

5

Ensayos

Inhibición de la unión a ligando de C5aR

- 10 Células U937 tratadas con cAMP que expresan C5aR se centrifugaron y resuspendieron en tampón de ensayo (HEPES 20 mM pH 7,1, NaCl 140 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 5 mM y con albúmina sérica bovina al 0,1%) hasta una concentración de 3 × 10⁶ células/ml. Los ensayos de unión se configuraron tal como sigue. Se añadieron 0,1 ml de células a las placas de ensayo que contenían 5 µl del compuesto, dado una concentración final de ~2-10 µM de cada compuesto para el examen (o parte de una respuesta a la dosis para determinaciones de Cl₅₀ del compuesto).
- 15 Entonces se añadieron 0,1 ml de C5a etiquetado con ¹²⁵I (obtenido de Perkin Elmer Life Sciences, Boston, MA) diluidos en tampón de ensayo hasta una concentración final de ~50 pM, dando ~30.000 cpm por pocillo, se sellaron las placas y se incubaron durante aproximadamente 3 horas a 4°C sobre una plataforma de agitación. Las reacciones se aspiraron sobre filtros de vidrio GF/B empapados previamente en disolución de polietilenimina (PEI) al 0,3%, en un aparato de recogida de células de vacío (Packard Instruments; Meriden, CT). Se añadió fluido de centelleo (40 µl;
- 20 Microscint 20, Packard Instruments) a cada pocillo, se sellaron las placas y se midió la radiactividad en un contador de centelleo Topcount (Packard Instruments). Se usaron pocillos de control que contenían o bien solo diluyente (para recuentos totales) o bien C5a en exceso (1 µg/ml, para la unión no específica) para calcular el porcentaje de inhibición total para el compuesto. Se usó el programa informático Prism de GraphPad, Inc. (San Diego, Ca) para calcular valores de Cl₅₀. Los valores de Cl₅₀ son aquellas concentraciones requeridas para reducir la unión de C5a radioetiquetado al receptor en un 50% (para descripciones adicionales de ensayos de unión a ligando y otros ensayos funcionales, véase Dairaghi, *et al.*, J. Biol. Chem. 274:21569-21574 (1999), Penfold, *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 96:9839-9844 (1999) y Dairaghi, *et al.*, J. Biol. Chem. 272:28206-28209 (1997)).

Movilización de calcio

- 30 Opcionalmente, los compuestos pueden someterse adicionalmente a ensayo para su capacidad para inhibir el flujo de calcio en las células. Para detectar la liberación de almacenamientos intracelulares de calcio, las células (por ejemplo, U937 estimuladas con cAMP o neutrófilos) se incuban con 3 µM de tinte INDO-1AM (Molecular Probes; Eugene, OR) en medios celulares durante 45 minutos a temperatura ambiente y se lavan con solución salina tamponada con fosfato (PBS). Tras cargar INDO-1AM, las células se resuspenden en tampón de flujo (solución salina equilibrada de Hank (HBSS) y FBS al 1%). La movilización de calcio se mide usando un espectrofotómetro Photon Technology International (Photon Technology International; Nueva Jersey) con excitación a 350 nm y registro simultáneo doble de emisión de fluorescencia a 400 nm y 490 nm. Los niveles de calcio intracelular relativos se expresan como la relación de emisión de 400 nm/490 nm. Se realizaron experimentos a 37°C con mezclado constante en cubetas que contenían cada una 10⁶ células en 2 ml de tampón de flujo. Los ligandos de quimiocina pueden usarse a lo largo de un intervalo de desde 1 hasta 100 nM. La relación de emisión se representa gráficamente con respecto al tiempo (normalmente 2-3 minutos). Se añaden compuestos de bloqueo de ligando candidatos (hasta 10 µM) a los 10 segundos, seguido de quimiocinas a los 60 segundos (es decir, C5a; R&D Systems; Minneapolis, MN) y quimiocina control (es decir, SDF-1α; R&D Systems; Minneapolis, MN) a los 150 segundos.
- 45

Ensayos de quimiotaxis

- 50 Opcionalmente, los compuestos pueden someterse adicionalmente a ensayo para su capacidad para inhibir la quimiotaxis en células. Los ensayos de quimiotaxis se realizan usando filtros de policarbonato de 5 µm de poro, recubiertos con polivinilpirrolidona, en cámaras de quimiotaxis de 96 pocillos (Neuroprobe; Gaithersburg, MD) usando tampón de quimiotaxis (solución salina equilibrada de Hank (HBSS) y FBS al 1%). Se usan ligandos de C5aR (es decir, C5a, R&D Systems; Minneapolis, MN) para evaluar la inhibición mediada por el compuesto de la migración mediada por C5aR. Se usan otras quimiocinas (es decir, SDF-1α; R&D Systems; Minneapolis, MN) como controles de especificidad. La cámara inferior se carga con 29 µl de quimiocina (es decir, C5a 0,03 nM) y cantidades variables de compuesto; la cámara superior contiene 100.000 células U937 o de neutrófilo en 20 µl. Las cámaras se incuban 1,5 horas a 37°C, y el número de células en la cámara inferior se cuantifica o bien mediante recuentos de células directos en cinco campos de alta potencia por pocillo o bien mediante el ensayo CyQuant (Molecular Probes), un método de tinte fluorescente que mide el contenido de ácido nucleico y observación microscópica.

60 **Identificación de inhibidores de C5aR**

Ensayo

- 65 Para evaluar moléculas orgánicas pequeñas que previenen que el receptor de C5a se une al ligando, se empleó un ensayo que detectaba la unión de ligando radiactivo (es decir, C5a) a células que expresan C5aR en la superficie celular (por ejemplo, células U937 estimuladas con cAMP o neutrófilos humanos aislados). Para los compuestos que

inhibían la unión, ya fuera competitiva o no, se observan menos recuentos radiactivos en comparación con los controles sin inhibición.

5 Se añadieron números iguales de células a cada pocillo en la placa. Las células se incubaron entonces con C5a radioetiquetado. El ligando no unido se eliminó lavando las células, y el ligando unido se determinó cuantificando los recuentos radiactivos. Las células que se incubaron sin ningún compuesto orgánico dieron recuentos totales; la unión no específica se determinó incubando las células con ligando no etiquetado y ligando etiquetado. El porcentaje de inhibición se determinó mediante la ecuación:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{(1 - [(cpm \text{ de muestra}) - (cpm \text{ no específico})]/[(cpm \text{ total}) - (cpm \text{ no específico})])}{100} \times 100.$$

10

Curvas de respuesta a la dosis

15 Para determinar la afinidad de un compuesto candidato para C5aR así como confirmar su capacidad para inhibir la unión a ligando, la actividad inhibidora se valoró a lo largo de un intervalo de 1×10^{-10} a 1×10^{-4} M de concentraciones de compuesto. En el ensayo, la cantidad de compuesto se variaba; mientras el número de células y la concentración de ligando se mantenían constantes.

20

Modelos de eficacia *in vivo*

25 Los compuestos de interés pueden evaluarse para la eficacia potencial a la hora de tratar estados mediados por C5a determinando la eficacia del compuesto en un modelo de animal. Además de los modelos descritos a continuación, pueden encontrarse otros modelos de animal adecuados para estudiar el compuesto de interés en Mizuno, M. et al., Expert Opin. Investig. Drugs (2005), 14(7), 807-821.

25

Modelos de leucopenia inducida por C5a

Leucopenia inducida por C5a en un modelo de ratón activado para C5aR humano

30 Para estudiar la eficacia de los compuestos de la presente invención en un modelo de animal, puede crearse un ratón recombinante usando técnicas estándar, en el que la secuencia genética que codifica para el C5aR de ratón se reemplaza por la secuencia que codifica para el C5aR humano, para crear un ratón hC5aR-KI. En este ratón, la administración de hC5a conduce a una regulación por incremento de moléculas de adhesión en paredes de vasos sanguíneos que se unen a leucocitos sanguíneos, secuestrándolos del flujo sanguíneo. A los animales se les administraron 20 ug/kg de hC5a y 1 minuto después se cuantifican los leucocitos en la sangre periférica mediante técnicas estándar. El pretratamiento de ratones con dosis variables de los presentes compuestos puede bloquear casi completamente la leucopenia inducida por hC5a.

40

Leucopenia inducida por C5a en un modelo de macaco

45 Para estudiar la eficacia de los compuestos de la presente invención en un modelo de primate no humano, se estudia la leucopenia inducida por C5a en un modelo de macaco. En este modelo, la administración de hC5a conduce a la regulación por incremento de moléculas de adhesión en paredes de vasos sanguíneos que se unen a leucocitos sanguíneos, por tanto secuestrándolos del flujo sanguíneo. A los animales se les administran 10 ug/kg de hC5a y 1 minuto después se cuantifican los leucocitos en la sangre periférica.

Modelo de ratón de vasculitis inducida por ANCA

50 El día 0, se inyecta a ratones hC5aR-KI por vía intravenosa 50 mg/kg de anticuerpo purificado para mieloperoxidasa (Xiao et al, J. Clin. Invest. 110: 955-963 (2002)). A los ratones se les dosifica adicionalmente con dosis diarias orales de compuestos de la invención o vehículo durante siete días, entonces se sacrifican los ratones y se recogen los riñones para un examen histológico. El análisis de secciones de riñón puede mostrar un número reducido significativamente y la gravedad de lesiones crescéntricas y necróticas en los glomérulos en comparación con los animales tratados con vehículo.

55

Modelo de ratón de neovascularización coroidea

60 Para estudiar la eficacia de los compuestos de la presente invención en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), se rompe la membrana de Bruch en los ojos de ratones hC5aR-KI mediante fotocoagulación por láser (Nozika et al, PNAS 103: 2328-2333 (2006)). Los ratones se tratan con vehículo o una dosis

oral diaria o intravítreo apropiada de un compuesto de la invención durante de una a dos semanas. La reparación del daño inducido por láser y la neovascularización se evalúan mediante histología y angiografía.

Modelos de artritis reumatoide

5 **Modelo de conejo de inflamación articular destructiva**

Para estudiar los efectos de compuestos candidatos sobre la inhibición de la respuesta inflamatoria de conejos a una inyección intraarticular del lipopolisacárido (LPS) componente de la membrana bacteriana, se usa un modelo de conejo de inflamación articular destructiva. Este diseño de estudio imita la inflamación articular destructiva observada en la artritis. La inyección intraarticular de LPS provoca una respuesta inflamatoria aguda caracterizada por la liberación de citocinas y quimiocinas, muchas de las cuales se han identificado en articulaciones con artritis reumatoide. Se producen aumentos notables de leucocitos en el líquido sinovial y en la sinovia en respuesta a la elevación de estos mediadores quimiotácticos. Antagonistas selectivos de receptores de quimiocina han mostrado eficacia en este modelo (véase Podolin, *et al.*, J. Immunol. 169(11):6435-6444 (2002)).

10 Un estudio de LPS en conejo se realiza esencialmente tal como se describe en Podolin, *et al. ibid.*, conejos New Zealand hembra (aproximadamente 2 kilogramos) se tratan por vía intraarticular en una rodilla con LPS (10 ng) junto con o bien solo vehículo (solución salina tamponada con fosfato con DMSO al 1%) o bien con adición de compuesto candidato (dosis 1 = 50 µM o dosis 2 = 100 µM) en un volumen total de 1,0 ml. Diecisésis horas tras la inyección de LPS, las rodillas se lavan y se realizan recuentos de células. Se determinaron efectos beneficiosos del tratamiento mediante una evaluación histopatológica de la inflamación sinovial. Se usan puntuaciones de inflamación para la evaluación histopatológica: 1 - mínima, 2 - suave, 3 - moderada, 4 - moderada-notable.

15 **Evaluación de un compuesto en un modelo de rata de artritis inducida por colágeno**

20 Se realiza un estudio de artritis por colágeno de tipo II de 17 día de desarrollo para evaluar los efectos de un compuesto candidato sobre la hinchazón de tobillos cónica inducida por artritis. La artritis por colágeno de rata es un modelo experimental de poliartritis que se ha usado ampliamente para pruebas preclínicas de numerosos agentes antiartríticos (véase Trentham, *et al.*, J. Exp. Med. 146(3):857-868 (1977), Bendele, *et al.*, Toxicologic Pathol. 27:134-142 (1999), Bendele, *et al.*, Arthritis Rheum. 42:498-506 (1999)). Los hitos de este modelo son un inicio y una progresión fiables de inflamación poliarticular robusta, fácilmente medible, una destrucción de cartílago marcada en asociación con formación de pannus y una resorción ósea de suave a moderada y una proliferación ósea periótica.

25 35 Se anestesian ratas Lewis hembra (aproximadamente 0,2 kilogramos) con isoflurano y se les inyecta adyuvante incompleto de Freund que contiene 2 mg/ml de colágeno de tipo II bovino en la base de la cola y dos sitios en la espalda los días 0 y 6 de este estudio de 17 días. Un compuesto candidato se dosifica diariamente por vía subcutánea desde el día 0 hasta el día 17 a una dosis eficaz. Se tomaron medidas de calibre del diámetro de la articulación del tobillo, y la reducción de la hinchazón articular se toma como una medida de la eficacia.

40 **Modelo de rata de sepsis**

45 Para estudiar el efecto de los compuestos de interés sobre la inhibición de la respuesta inflamatoria generalizada que está asociada con una enfermedad de tipo sepsis, se usa el modelo de rata de ligación y perforación cecal (CLP) de sepsis. Se realiza un estudio de CLP de rata esencialmente tal como se describe en Fujimura N, *et al.* (American Journal Respiratory Critical Care Medicine 2000; 161: 440-446). Describo brevemente en este caso, ratas albinas Wistar de ambos sexos que pesan entre 200-250 g se someten a ayuno durante doce horas antes de los experimentos. Los animales se mantienen en ciclos de 12 horas de luz y oscuridad normales y se les alimenta con comida de rata estándar hasta 12 horas antes del experimento. Entonces los animales se dividen en cuatro grupos; (i) dos grupos de funcionamiento simulado y (ii) dos grupos de CLP. Cada uno de estos dos grupos (es decir, (i) y (ii)) se divide en grupo control de vehículo y grupo de compuesto de prueba. Se induce sepsis mediante el método CLP. Bajo una breve anestesia, se hace una laparotomía de línea central usando una disección mínima y se liga el intestino ciego justo por debajo de la válvula ileocecal con seda 3-0, de modo que se mantenga la continuidad intestinal. La superficie antimesentérica del intestino ciego se perfora con una aguja de 18 de calibre en dos ubicaciones separadas 1 cm y se aprieta el intestino ciego suavemente hasta que se extruye materia fecal. El intestino se devuelve entonces al abdomen y se cierra la incisión. Al final de la operación, todas las ratas se reanimaban con solución salina, 3 ml/100 g de peso corporal, administrada por vía subcutánea. De manera posoperatoria, se priva a las ratas de comida, pero tienen acceso libre a agua durante las siguientes 16 horas hasta que se sacrifican. A los grupos de funcionamiento simulado se les realiza una laparotomía y se manipula el intestino ciego, pero no se liga ni perfora. Se miden los efectos beneficiosos del tratamiento mediante puntuación histopatológica de tejidos y órganos así como la medición de varios indicadores clave de función hepática, función renal y peroxidación lipídica. Para someter a prueba la función hepática, se miden la aspartato transaminasa (AST) y la alanina transaminasa (ALT). Se estudian las concentraciones de nitrógeno ureico en sangre y de creatinina para evaluar la función renal. Citocinas proinflamatorias tales como TNF-alfa y IL-1-beta también se someten a ensayo mediante ELISA para los niveles en suero.

65 **Modelo de SLE de ratón de nefritis por lupus experimental.**

Para estudiar el efecto de los compuestos de interés sobre lupus eritematoso sistémico (SLE), se usa el modelo de SLE murino MRL/lpr. La cepa MRL/Mp-Tmfrsf6^{lpr/lpr} (MRL/lpr) es un modelo de ratón usado comúnmente de SLE humano. Para someter a prueba la eficacia de los compuestos en este modelo, ratones MRL/lpr macho se dividen igualmente entre grupos control y antagonistas de C5aR a las 13 semanas de edad. Entonces, a lo largo de las siguientes 6 semanas se administra compuesto o vehículo a los animales por medio de bombas osmóticas para mantener la cobertura y minimizar los efectos de estrés sobre los animales. Se recogen muestras de suero y de orina bisemanalmente durante las seis semanas de inicio y progresión de enfermedad. En una minoría de estos ratones se desarrolla glomeruloesclerosis conduciendo a la muerte del animal por fallo renal. Mortalidad posterior como indicador de fallo renal es uno de los criterio medidos y un tratamiento satisfactoria dará habitualmente como resultado un retardo de la aparición de muerte súbita entre los grupos de prueba. Además, la presencia y la magnitud de enfermedad renal también puede monitorizarse de manera continua con mediciones de nitrógeno ureico en sangre (BUN) y de albuminuria. También se recogieron tejidos y órganos a las 19 semanas y se sometieron a histopatología e inmunohistoquímica y se puntuaron basándose en el daño tisular y la infiltración celular.

Modelo de rata de COPD

Puede usarse inflamación de las vías aéreas inducida por humo en modelos de roedor para evaluar la eficacia de los compuestos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Antagonistas selectivos de quimiocinas han mostrado eficacia en este modelo (véase, Stevenson, *et al.*, Am. J. Physiol Lung Cell Mol Physiol. 288 L514-L522, (2005)). Se realiza un modelo de rata agudo de COPD tal como se describe por Stevenson *et al.* Un compuesto de interés se administra o bien sistémicamente por vía oral o dosificación IV; o bien localmente con compuesto nebulizado. Se colocan ratas Sprague-Dawley macho (350-400 g) en cámaras Perspex y se exponen a humo de cigarrillos introducido por medio de una bomba (50 ml cada 30 segundos con aire fresco entremedias). Las ratas se exponen durante un periodo total de 32 minutos. Las ratas se sacrifican hasta 7 días tras la exposición inicial. Cualquier efecto beneficioso del tratamiento se evalúa mediante un infiltrado celular inflamatorio disminuido, disminuciones en los niveles de quimiocina y citocina.

En un modelo crónico, los ratones o las ratas se exponen a exposiciones de humo de tabaco diariamente durante hasta 12 meses. El compuesto se administra sistémicamente por medio de una dosificación oral una vez al día, o potencialmente de manera local por medio de compuesto nebulizado. Además de la inflamación observada con el modelo agudo (Stevenson *et al.*), los animales también pueden presentar otras patologías similares a las observadas en COPD humana tal como enfisema (tal como se indica mediante ordenada de origen lineal media aumentada) así como química pulmonar alterada (véase Martorana *et al.*, Am. J. Respir. Crit Care Med. 172(7): 848-53).

Modelo EAE de ratón de esclerosis múltiple

La encefalomielitis autoinmune experimental (EAE) es un modelo de esclerosis múltiple humana. Se han publicado variaciones del modelo y se conocen ampliamente en el campo. En un protocolo típico, se usan ratones C57BL/6 (Charles River Laboratories) para el modelo EAE. Los ratones se inmunizan con 200 ug de glicoproteína de oligodendrocitos de mielina (MOG) 35-55 (Peptide International) emulsionados en adyuvante completo de Freund (CFA) que contiene 4 mg/ml de *Mycobacterium tuberculosis* (Sigma-Aldrich) s.c. el día 0. Además, el día 0 y el día 2 se administra a los animales 200 ng de toxina pertussis (Calbiochem) i.v. La puntuación clínica se basa en una escala de 0-5: 0, ningún signo de enfermedad; 1, cola flácida; 2, debilidad de las extremidades traseras; 3, parálisis de las extremidades traseras; 4, debilidad o parálisis de las extremidades delanteras; 5, moribundo. Las dosificación de los compuestos de interés que deben evaluarse puede iniciarse el día 0 (profiláctico) o el día 7 (terapéutico, cuando hay evidencia histológica de enfermedad, pero pocos animales presentan signos clínicos) y se dosifican una vez o más por día a concentraciones apropiadas para su actividad y propiedades farmacocinéticas, por ejemplo, 100 mg/kg s.c. La eficacia de los compuestos pueden evaluarse mediante comparaciones de la gravedad (puntuación clínica media máxima en presencia de compuesto en comparación con vehículo), o midiendo una disminución en el número de macrófagos (F4/80 positivo) aislados de médulas espinales. Las células mononucleares de la médula espinal pueden aislarse por medio de un gradiente Percoll discontinuo. Las células pueden teñirse usando F4/80-PE anti-ratón de rata o IgG2b-PE de rata (Caltag Laboratories) y cuantificarse mediante análisis FACS usando 10 ul de Polybeads por muestra (Polysciences).

Modelo de ratón de trasplante de riñón

Pueden realizarse modelos de trasplante en ratones, por ejemplo, un modelo de trasplante de riñón alogénico de ratones C57BL/6 a BALB/c se describe en Faikah Gueler *et al.*, JASN Express, 27 de agosto de 2008. Brevemente, se anestesian los ratones y el riñón donante izquierdo se une a un pliegue de la aorta y la vena renal con un pliegue caval pequeño, y los uréteres se retiran en bloque. Tras una nefrectomía izquierda del receptor, los pliegues vasculares anastomizan a la aorta abdominal y la vena cava del receptor, respectivamente, por debajo del nivel de los vasos renales nativos. El uréter se anastomiza directamente a la vejiga. El tiempo de isquemia fría es de 60 min y el tiempo de isquemia caliente es de 30 min. El riñón nativo derecho puede retirarse en el momento del trasplante de aloinjerto o el día 4 tras el trasplante para estudios de supervivencia a largo plazo. La condición física general de los ratones se monitoriza para la evidencia de rechazo. El tratamiento con compuesto de los animales puede iniciarse antes de la

cirugía o inmediatamente después del trasplante, por ejemplo mediante inyección subcutánea una vez al día. Se estudian los ratones para la función renal y la supervivencia. Se miden los niveles de creatinina sérica mediante un método automatizado (analizador Beckman, Krefeld, Alemania).

5 **Modelo de ratón de isquemia/reperfusión**

Puede realizarse un modelo de ratón de lesión por isquemia/reperfusión tal como se describe por Xiufen Zheng *et al*, Am. J. Pathol, vol. 173:4, oct. 2008. Brevemente, se anestesian ratones CD1 de 6-8 semanas de edad y se colocan sobre una almohadilla de calentamiento para mantener el calor durante la cirugía. Siguiendo incisiones abdominales, 10 se disecan de manera roma los pedículos renales y se coloca una pinza microvascular sobre el pedículo renal izquierdo durante 25-30 minutos. Tras la isquemia, las pinzas se retiran junto con el riñón derecho, se suturan las incisiones y se permite a los animales que se recuperen. Se recoge sangre para el análisis de creatinina sérica y BUN como indicador de la salud renal. Alternativamente se monitoriza la supervivencia de los animales a lo largo del tiempo. El compuesto puede administrarse a los animales antes y/o después de la cirugía y usarse los efectos sobre la creatinina sérica, el BUN o la supervivencia de los animales como indicadores de la eficacia del compuesto.

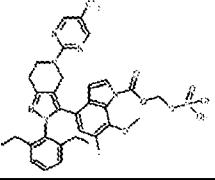
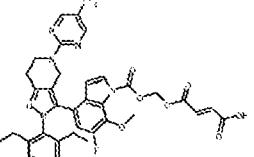
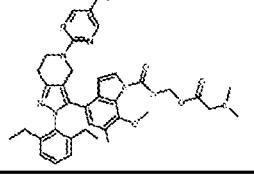
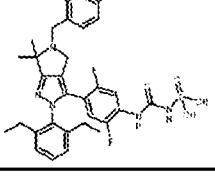
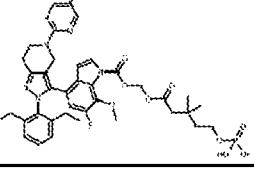
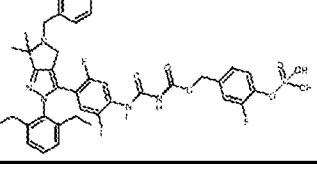
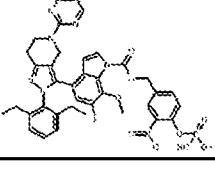
15 **Modelo de ratón de crecimiento tumoral**

A ratones C57BL/6 de 6-16 semanas de edad se les inyectó por vía subcutánea con 1×10^5 células TC-1 (ATCC, VA) en el flanco trasero derecho o izquierdo. Empezando aproximadamente 2 semanas tras la inyección de células, se 20 miden los tumores con calibres cada 2-4 d hasta que el tamaño de los tumores requirió que se sacrificasen los ratones. En el momento del sacrificio, los animales se someten a una necropsia completa y retiran los bazo y los tumores. Los tumores extirpados se miden y se pesan. Los compuestos pueden administrarse antes y/o después de las inyecciones de tumor, y usarse un retardo o una inhibición del crecimiento tumoral para evaluar la eficacia del compuesto.

25 Los productos intermedios 1 a 4 son antagonistas de C5aR potentes con $\text{IC}_{50} \leq 5 \text{ nM}$ en el ensayo de quimiotaxis usando células U937 tal como se describe en el ejemplo 65. Datos de caracterización para los ejemplos 1-64 se proporcionan en la tabla 1 (a continuación).

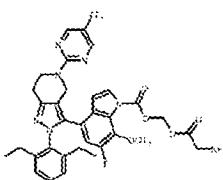
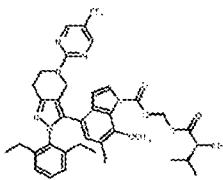
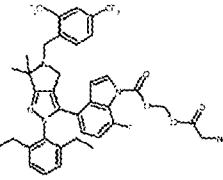
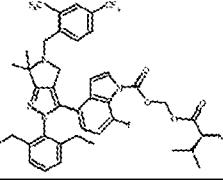
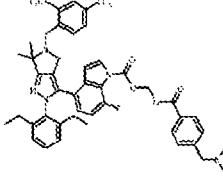
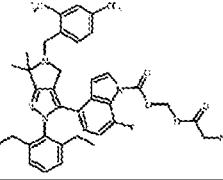
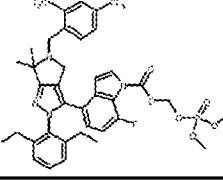
30 **Tabla 1: Estructura, datos de caracterización de realizaciones específicas**

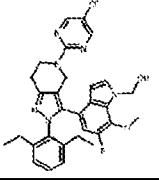
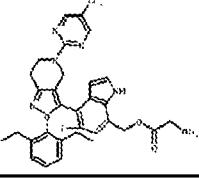
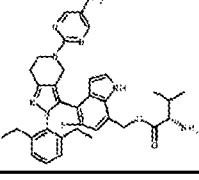
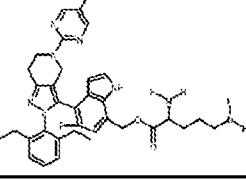
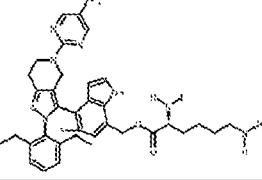
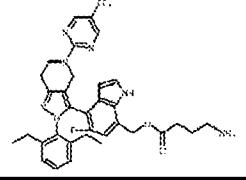
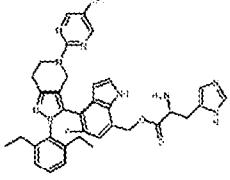
Ejemplo n. ^o	Estructura	MS: (ES) m/z [M + H] ⁺	R _f (min)
1		783.2	2,37 (Método A)
2		748.2	2,67 (método A)
3		645.4	3,45 (Método A)

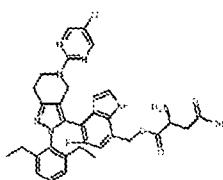
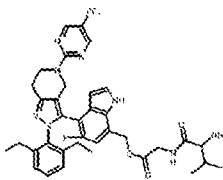
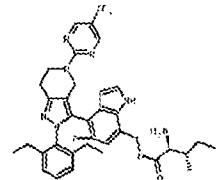
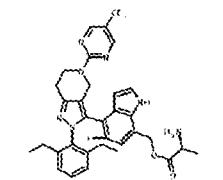
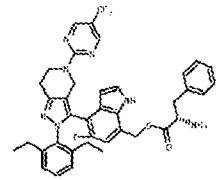
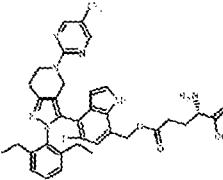
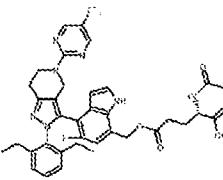
Ejemplo n. ^o	Estructura	MS: (ES) m/z [M + H] ⁺	R _f (min)
4		719.2	2,50 (Método A)
5		737.2	3,07 (Método A)
6		724.2	2,95 (Método A)
7		746.2	3,60 (Método A)
8		847.2	3,11 (Método A)
9		914.1	2,68 (Método A)
10		840.0	2,73 (Método A)

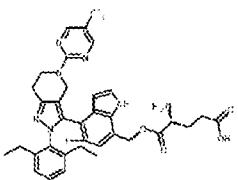
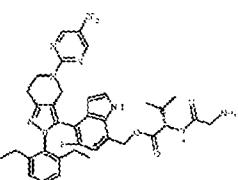
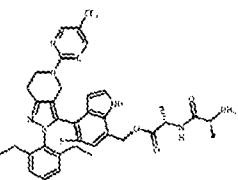
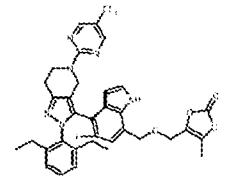
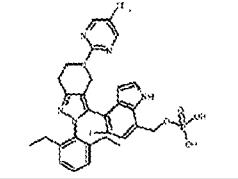
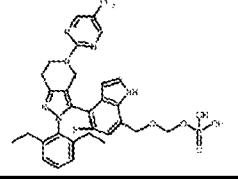
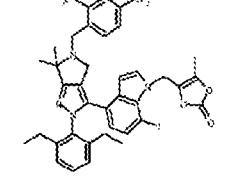
Ejemplo n. ^o	Estructura	MS: (ES) m/z [M + H] ⁺	R _t (min)
11		813.2	2,76 (Método A)
12		853.0	2,85 (Método A)
13		964.0	2,89 (Método A)
14		941.0	2,68 (Método A)
15		797.1	2,92 (Método A)
16		784.2	3,18 (Método A)
17		893.1	2,83 (Método A)

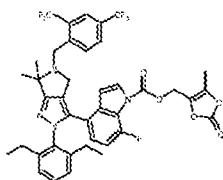
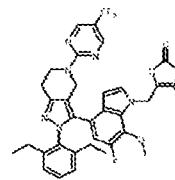
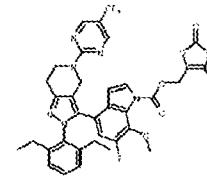
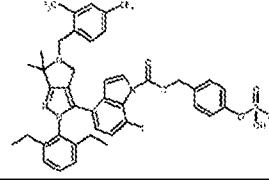
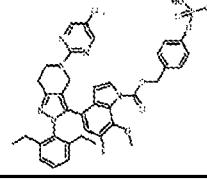
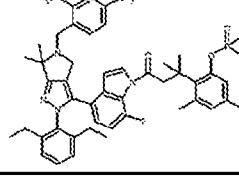
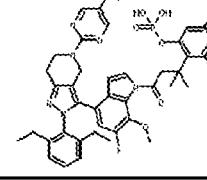
Ejemplo n. ^o	Estructura	MS: (ES) m/z [M + H] ⁺	R _t (min)
18		877.1	2,77 (Método A)
19		859.2	2,86 (Método A)
21		841.2	3,86 (Método B)
21		843.2	2,95 (Método A)
22		917.1	3,67 (Método B)
23		905.3	4,71 (Método C)
24		853.0	3,51 (Método B)

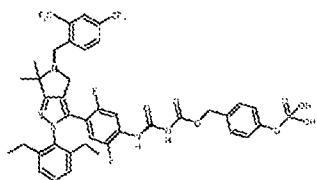
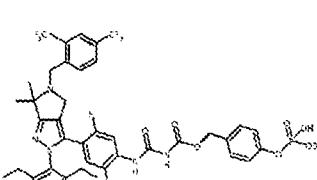
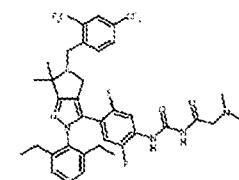
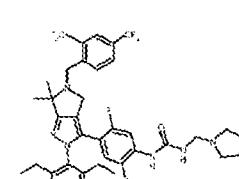
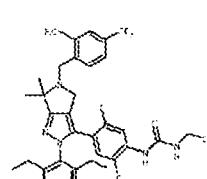
Ejemplo n. ^o	Estructura	MS: (ES) m/z [M + H] ⁺	R _t (min)
25		696.2	3,67 (Método B)
26		738.2	3,34 (Método B)
27		760.1	3,54 (Método B)
28		802.2	3,55 (Método B)
29		864.2	3,84 (Método B)
30		788.2	4,96 (Método C)
31		811.2	5,36 (Método A)

Ejemplo n. ^o	Estructura	MS: (ES) m/z [M + H] ⁺	R _t (min)
32		595.5	4,88 (Método C)
33		622.2	2,51 (Método A)
34		664.2	2,68 (Método A)
35		679.2	2,27 (Método A)
36		693.3	2,09 (Método A)
37		650.3	2,60 (Método A)
38		701.9	2,10 (Método A)

Ejemplo n. ^o	Estructura	MS: (ES) m/z [M + H] ⁺	R _t (min)
39		680.1	2,55 (Método A)
40		721.2	2,62 (Método A)
41		678.3	2,64 (Método A)
42		636.2	2,50 (Método A)
43		712.2	2,80 (Método A)
44		694.2	2,43 (Método A)
45		736.2	2,87 (Método A)

Ejemplo n. ^o	Estructura	MS: (ES) m/z [M + H] ⁺	R _t (min)
46		694.2	2,45 (Método A)
47		721.2	2,56 (Método A)
48		707.2	2,50 (Método A)
49		677.7	3,25 (Método A)
50		645.6	2,60 (Método A)
51		675.7	2,39 (Método A)
52		741.2	2,95 (Método A)

Ejemplo n. ^o	Estructura	MS: (ES) m/z [M + H] ⁺	R _t (min)
53		785.1	3,83 (Método A)
54		677.2	2,40 (Método A)
55		721.2	2,35 (Método A)
56		859.2	4,05 (Método A)
57		795.2	2,82 (Método A)
58		913.3	3,06 (Método A)
59		849.2	3,16 (Método A)

Ejemplo n. ^o	Estructura	MS: (ES) m/z [M + H] ⁺	R _t (min)
60		896.2	2,56 (Método A)
61		986.3	2,93 (Método A)
62		751.2	3,05 (Método A)
63		749.2	4,65 (Método A)
64		696.3	4,69 (Método A)

Condiciones de HPLC en fase inversa usadas para la determinación de los tiempos de retención en la tabla 1:

- 5 Columna: ZORBAX (SB-C18 2,1 × 50 mm, 5 µm)
 Fase móvil A: 95% de H₂O, 5% de MeCN (con ácido fórmico al 0,1%)
 Fase móvil B: 5% de H₂O, 95% de MeCN (con ácido fórmico al 0,1%)
 10 Tasa de flujo: 1,0 ml/min
 Gradiente: del 20 al 100% de B en 5,5 min (Método A)
 15 del 0 al 100% de B en 4,5 min (Método B)
 del 0 al 100% de B en 5,5 min (Método C)

Inyecciones intravenosas en ratas

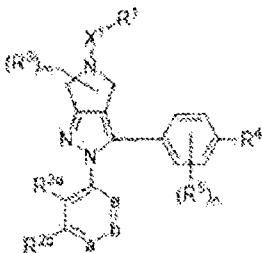
5 Se adquirieron ratas macho, que pesaban entre 0,22 y 0,25 kg, de Charles River Laboratories (Hollister, Calif.) y se acclimataron antes de su uso. Todos los compuestos se prepararon en formulaciones de disolución y se administraron a los animales a través de dosificación intravenosa. Los compuestos del ejemplo 1 y del ejemplo 4 se prepararon en 31,6% de DMA/36,8% de EtOH/31,6% de PG y cada animal recibió 1 ml/kg. Se tomaron muestras de sangre (0,2 ml) a través de la vena yugular o punciones cardiacas (solo para puntos terminales) antes de la dosis, a los 2, 5, 10, 15 y 30 min, 1, 2, 4, 6 y 8 horas tras la dosis para dosificación i.v. Las muestras de sangre se recogieron en tubo de polipropileno refrigerados que contenían EDTA potásico como anticoagulante y se recogió plasma a través de centrifugación (centrífuga Eppendorf 5417R) a 10.000 rpm y 4°C durante 6 minutos y se almacenaron a -20°C hasta su análisis.

10 10 Se extrajeron muestras de plasma (50 µl) con 200 µl de patrón interno que contenía acetonitrilo en un agitador lineal durante 10 min y entonces se centrifugaron a 4450 rpm durante 10 min a 4°C (centrífuga Allegra X-15R, Beckman Coulter, Inc., Fullerton, Calif.). Cien µl del sobrenadante resultante se transfirieron a una nueva placa y se mezclaron con 100 µl del ácido fórmico al 0,1% en agua para un análisis de LC-MS/MS. Una buena cantidad de fármacos activo 15 se liberaron tras la inyección intravenosa para ambos compuestos en ratas macho tal como se ilustra mediante las Figuras 1 y 2.

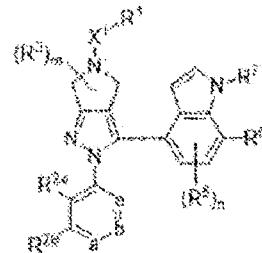
20 Aunque en el presente documento se describen realizaciones particulares de esta invención, tras la lectura de la descripción, variaciones de las realizaciones dadas a conocer pueden resultar evidentes para los individuos que trabajan en la técnica, y se espera que esos expertos en la técnica puedan emplear tales variaciones según sea apropiado. Por consiguiente, se pretende que la invención se ponga en práctica de otra manera a la descrita específicamente en el presente documento, dentro del alcance de protección conferido por las reivindicaciones adjuntas. Además, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las posibles variaciones 25 de los mismos dentro del alcance de protección conferido por las reivindicaciones adjuntas está abarcado por la invención a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente de otro modo por el contexto.

REIVINDICACIONES

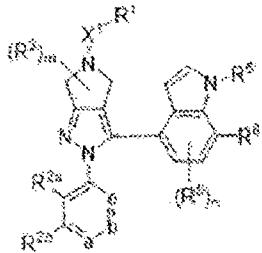
1. Un compuesto según una cualquiera de las fórmulas (IIA), (IIB), (IIC), (IA), (IB) o (IC):



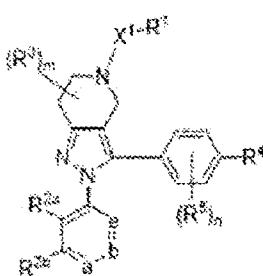
5 IIA



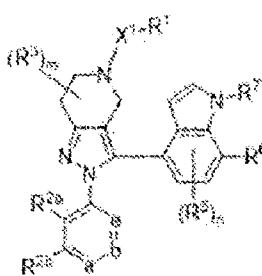
5 IIB



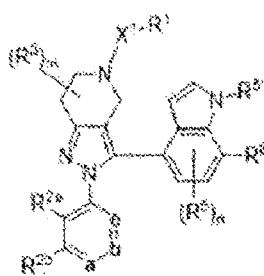
5 IIC



10 IA



10 IB



10 IC

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que,

10 el vértice de anillo a es C(R^{2c}) o N, el vértice de anillo b es C(R^{2d}) o N, y el vértice de anillo e es C(R^{2e}) o N, no siendo más de uno de a, b y e N;

15 X¹ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquíleno C₁₋₈, C(O), C(O)-alquíleno C₁₋₄ y S(O)₂;

15 R¹ se selecciona del grupo que consiste en

20 a) arilo C₆₋₁₀;

20 b) heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene desde 1 hasta 4 heteroátomos como vértices de anillo seleccionados de N, O y S;

25 c) cicloalquilo C₃₋₈;

25 d) heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros que tiene desde 1 hasta 2 heteroátomos como vértices de anillo seleccionados de N, O y S; y

30 e) alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, -C(O)NR^{1a}R^{1b} y -CO₂R^{1a}; en los que R^{1a} y R^{1b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, arilo C₆₋₁₀ y -alquilen C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀;

en las que el grupo -X¹-R¹ no está sustituido o está sustituido con de 1 a 5 sustituyentes R^x;

35 R^{2a} y R^{2e} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, CN y halógeno, y al menos uno de R^{2a} y R^{2e} es distinto de hidrógeno;

40 R^{2b}, R^{2c}, y R^{2d} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, ciano y halógeno;

cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₄ y hidroxialquilo C₁₋₄, y opcionalmente dos grupos R³ en el mismo átomo de carbono están combinados para formar oxo

(=O), y opcionalmente dos grupos R³ y los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 3-6 miembros con 0-2 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N y S;

R⁴ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en: -NHC(O)NHP¹, -NHP¹, -CH₂NHP¹ y -CH₂NHC(O)NHP¹;

5 cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, OH, CN, C(O)R^{5a} y CO₂R^{5a};

10 R⁵ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, C(O)R^{5a} y CO₂R^{5a}; en los que cada R^{5a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

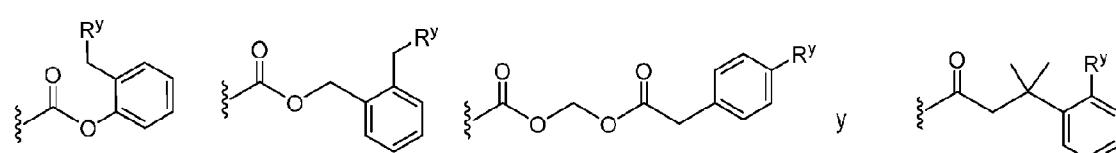
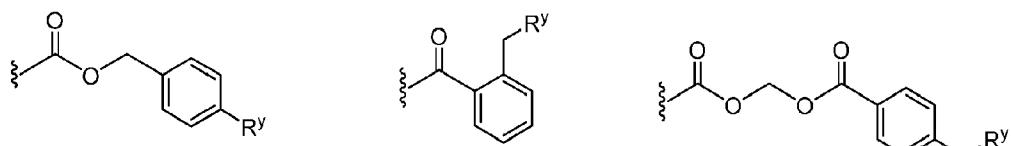
15 R⁶ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, ciano y halógeno;

15 R⁷ es P¹; y

20 R⁸ es -CH₂OP¹;

20 cada P¹:

(i) se selecciona del grupo que consiste en:



en los que

30 cada R^y se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OP(O)(OR^{y1})₂, -OC(O)CH₂N(R^{y2})₂, -N(R^{y2})₂ y piperazina;

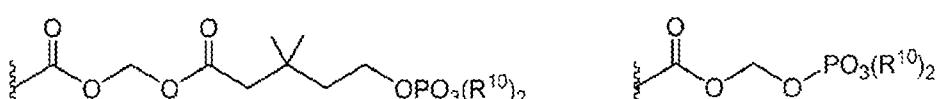
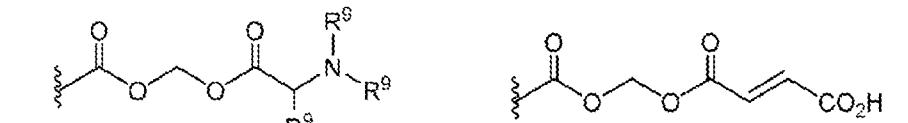
cada R^{y1} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃ y bencilo;

35 cada R^{y2} es independientemente H o alquilo C₁₋₃; y

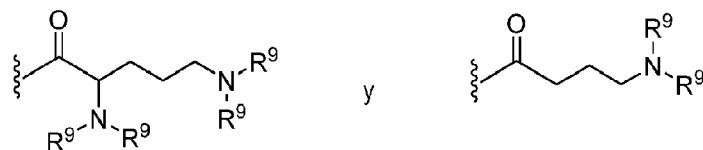
cada anillo fenilo que porta un sustituyente R^y o -CH₂R^y está sustituido adicionalmente con desde 0 hasta 3 miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitro, halógeno, CN, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ y hidroxialquilo C₁₋₄; o

40

(ii) se selecciona del grupo que consiste en:



45



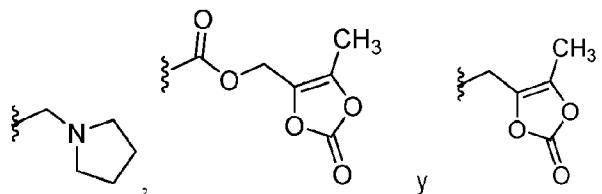
en los que cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₃; y

5 cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, fenilo y bencilo; o

(iii) se selecciona del grupo que consiste en -CH₂OH, -P(O)(OR¹⁰)₂ y -CH₂-O-P(O)(OR¹⁰)₂, en los que cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, fenilo y bencilo; o

10 (iv) se selecciona del grupo que consiste en un aminoácido, un dipéptido y un tripéptido; o

(v) se selecciona del grupo que consiste en:



15 cada R^x se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, CO₂-alquilo C₁₋₄ y CONH₂;

20 el subíndice m es 0, 1, 2, 3 o 4; y

25 el subíndice n es 0, 1, 2 o 3.

2. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

25 (i) que tiene la fórmula IIA; o

(ii) que tiene la fórmula IIB; o

(iii) que tiene la fórmula IIC; o

30 (iv) que tiene la fórmula IA; o

(v) que tiene la fórmula IB; o

35 (vi) que tiene la fórmula IC.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X¹ es C(O)-alquileno C₁₋₄ o S(O)₂.

40 4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

45 (i) en el que R¹ es arilo C₆₋₁₀; y en el que el grupo -X¹-R¹ está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes R^x,

45 opcionalmente en el que R¹ es fenilo; y en el que el grupo -X¹-R¹ está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes R^x; o

50 (ii) en el que R¹ es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene desde 1 hasta 4 heteroátomos como vértices de anillo seleccionados de N, O y S; y en el que el grupo -X¹-R¹ está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes R^x,

55 opcionalmente en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo y pirazinilo; y en el que el grupo -X¹-R¹ está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes R^x; o

(iii) en el que R¹ es cicloalquilo C₃-8; y en el que el grupo -X¹-R¹ está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes R^x;

5 optionalmente en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; y en el que el grupo -X¹-R¹ está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes R^x; o

10 (iv) en el que R¹ es un heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros que tiene desde 1 hasta 2 heteroátomos como vértices de anillo seleccionados de N, O y S; y en el que el grupo -X¹-R¹ está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes R^x,

optionalmente en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y morfolinilo; y en el que el grupo -X¹-R¹ está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes R^x; o

15 (v) en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-8, alcoxi C₁-8, haloalquilo C₁-8, -C(O)NR^{1a}R^{1b} y -CO₂R^{1a}; en los que R^{1a} y R^{1b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-8, arilo C₆-10 y -alquilen C₁-6-arilo C₆-10; y en el que el grupo -X¹-R¹ está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes R^x; o

20 (vi) en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo y pirazinilo; y en el que el grupo -X¹-R¹ está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes R^x.

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que los vértices de anillo a y b son CH; R^{2b} es H; el vértice de anillo e es C(R^{2e}), y R^{2a} y R^{2e} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-6, alcoxi C₁-6, haloalquilo C₁-6, -O-haloalquilo C₁-6, -S-alquilo C₁-6, -alquil C₁-6-O-alquilo C₁-6, -alquil C₁-6-S-alquilo C₁-6, CN y halógeno.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que los vértices de anillo a y b son CH; R^{2b} es H; el vértice de anillo e es C(R^{2e}), y R^{2a} y R^{2e} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-6, alcoxi C₁-6 y halógeno, opcionalmente

(i) en el que n es 0, 1 o 2 y cada R⁵, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, CN, alquilo C₁-4 y alcoxi C₁-4; o

35 (ii) en el que n es 0, 1 o 2 y cada R⁵, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, CN, CH₃ y OCH₃; o

(iii) en el que m es 0, 1 o 2 y cada R³, cuando está presente, es alquilo C₁-4.

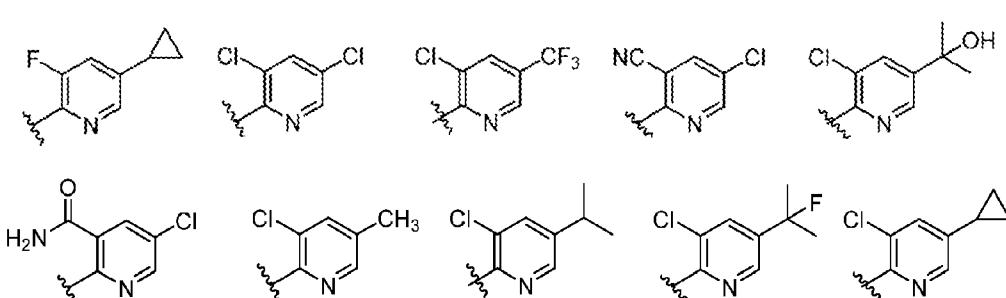
40 7. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo o piridilo, en el que el grupo -X¹-R¹ está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes R^x; los vértices de anillo a y b son CH; R^{2b} es H; el vértice de anillo e es C(R^{2e}), y R^{2a} y R^{2e} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-6, alcoxi C₁-6 y halógeno; m es 0, 1 o 2 y cada R³, cuando está presente, es CH₃,

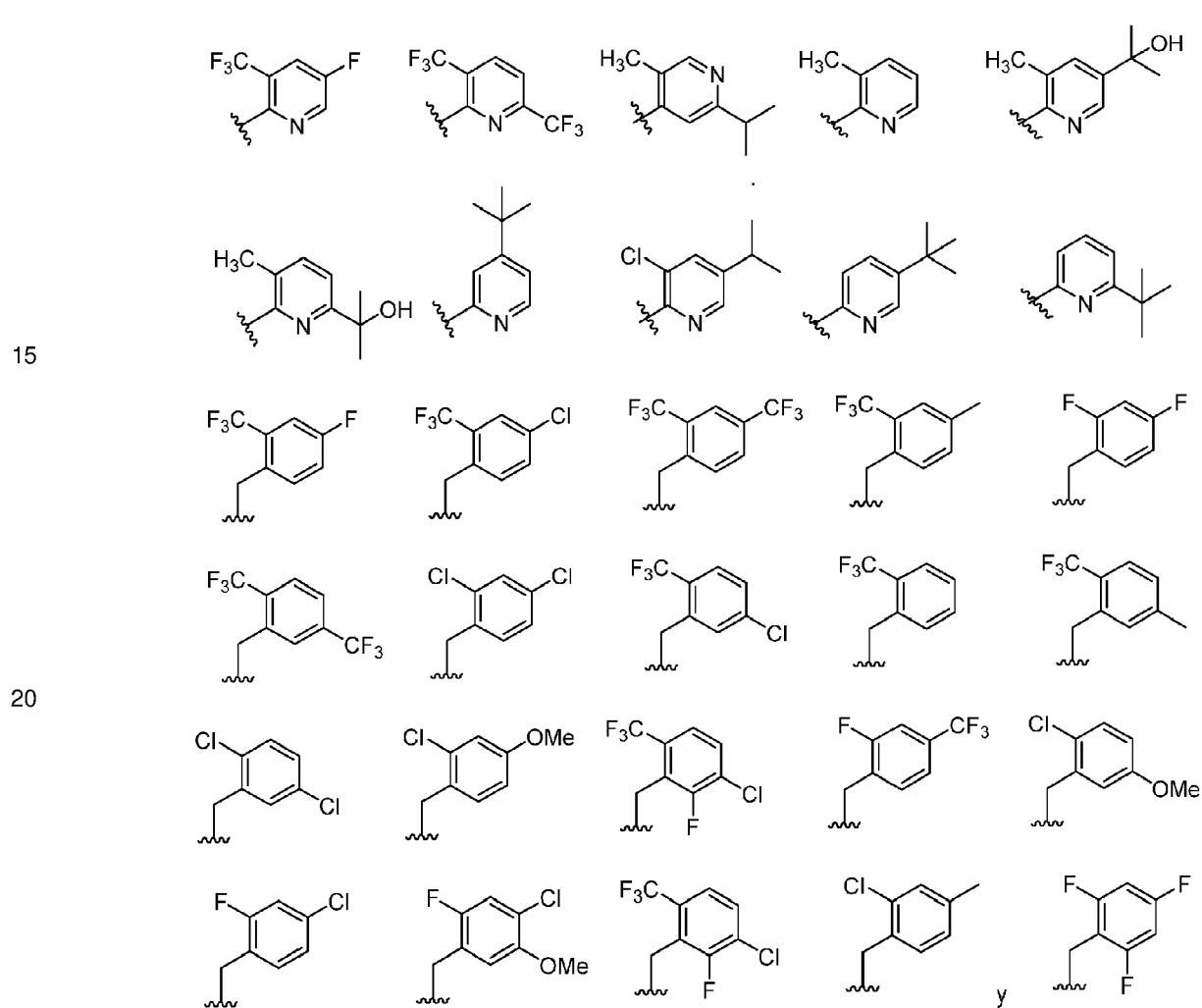
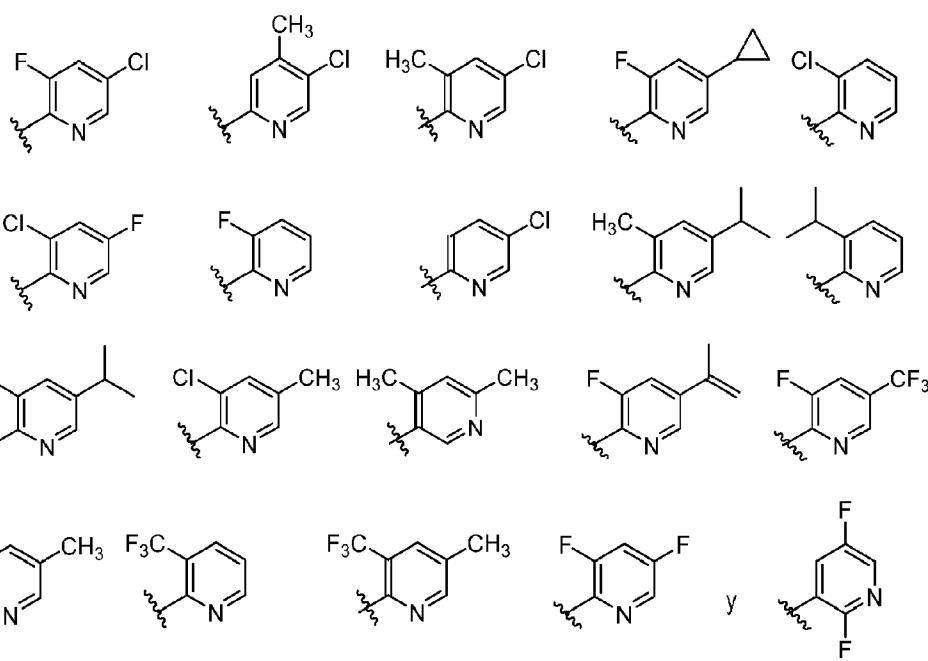
n es 0, 1 o 2, y cada R⁵, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, CN, CH₃ y OCH₃.

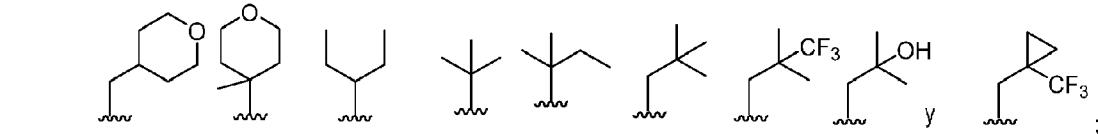
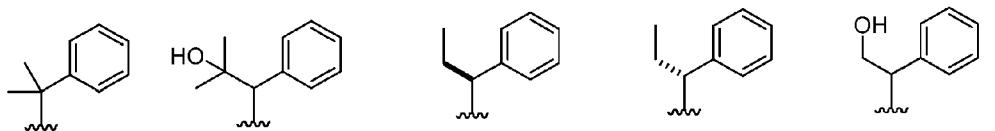
8. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

50 (i) en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en

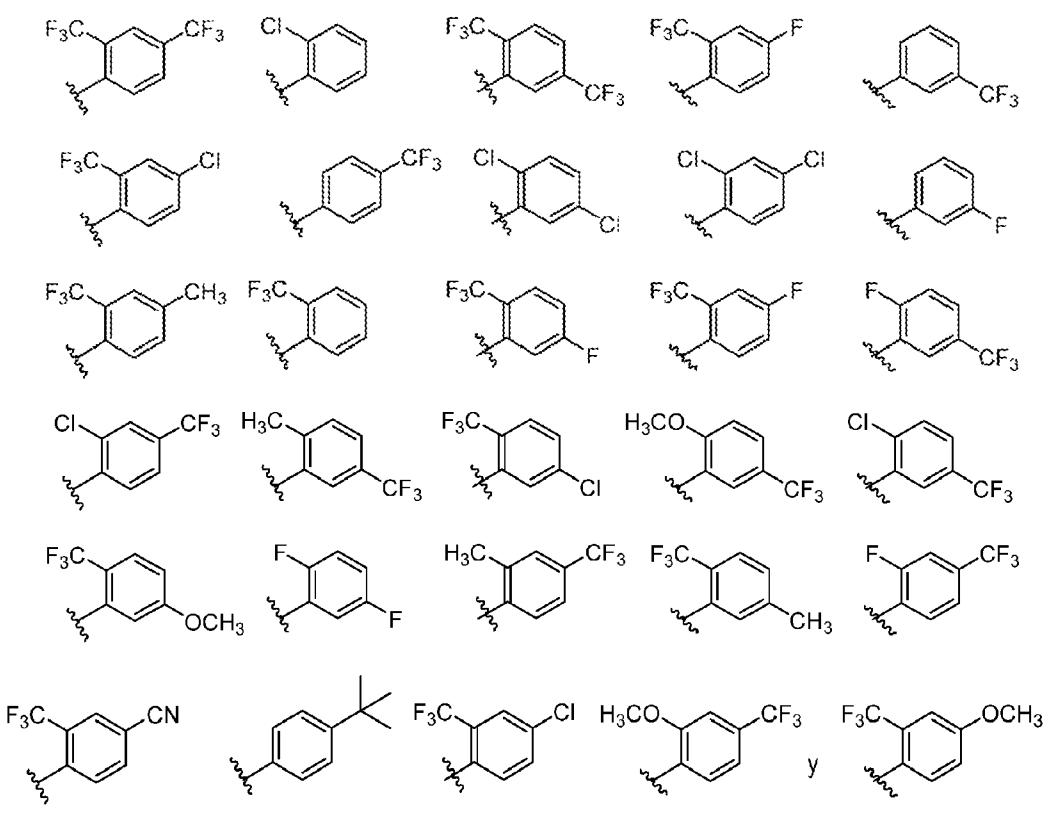


55

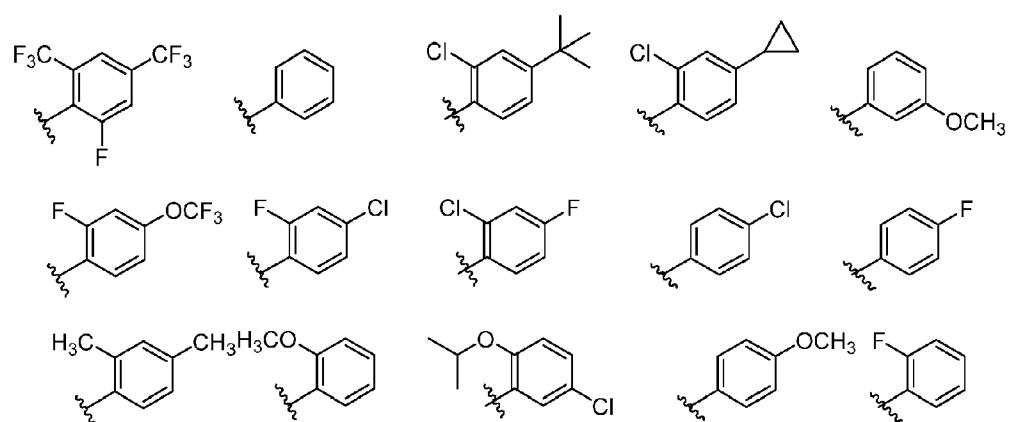


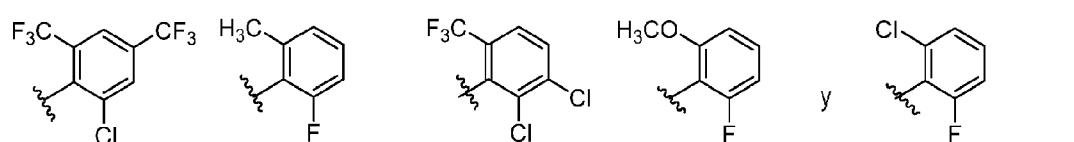
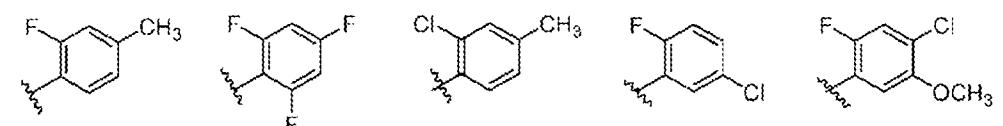
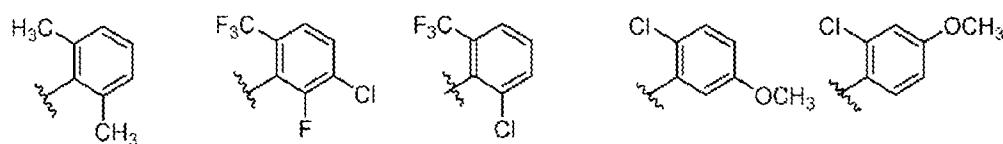


(iii) en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en:



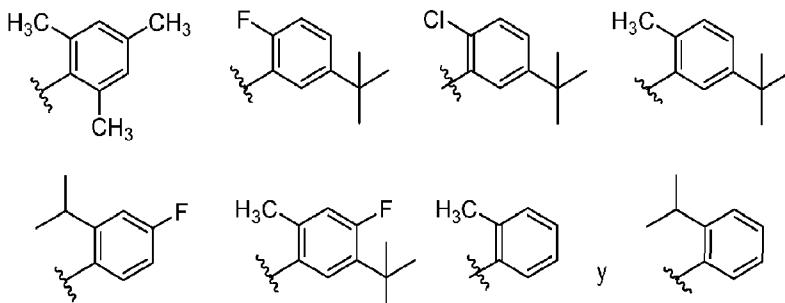
(iv) en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en:



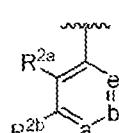


o

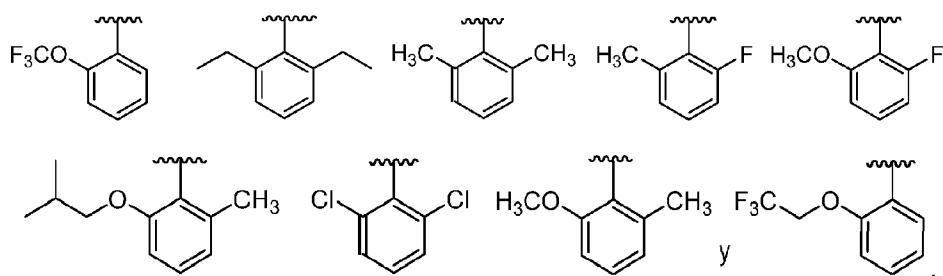
10 (v) en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en:



15 9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que



20 20 se selecciona del grupo que consiste en



25 10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

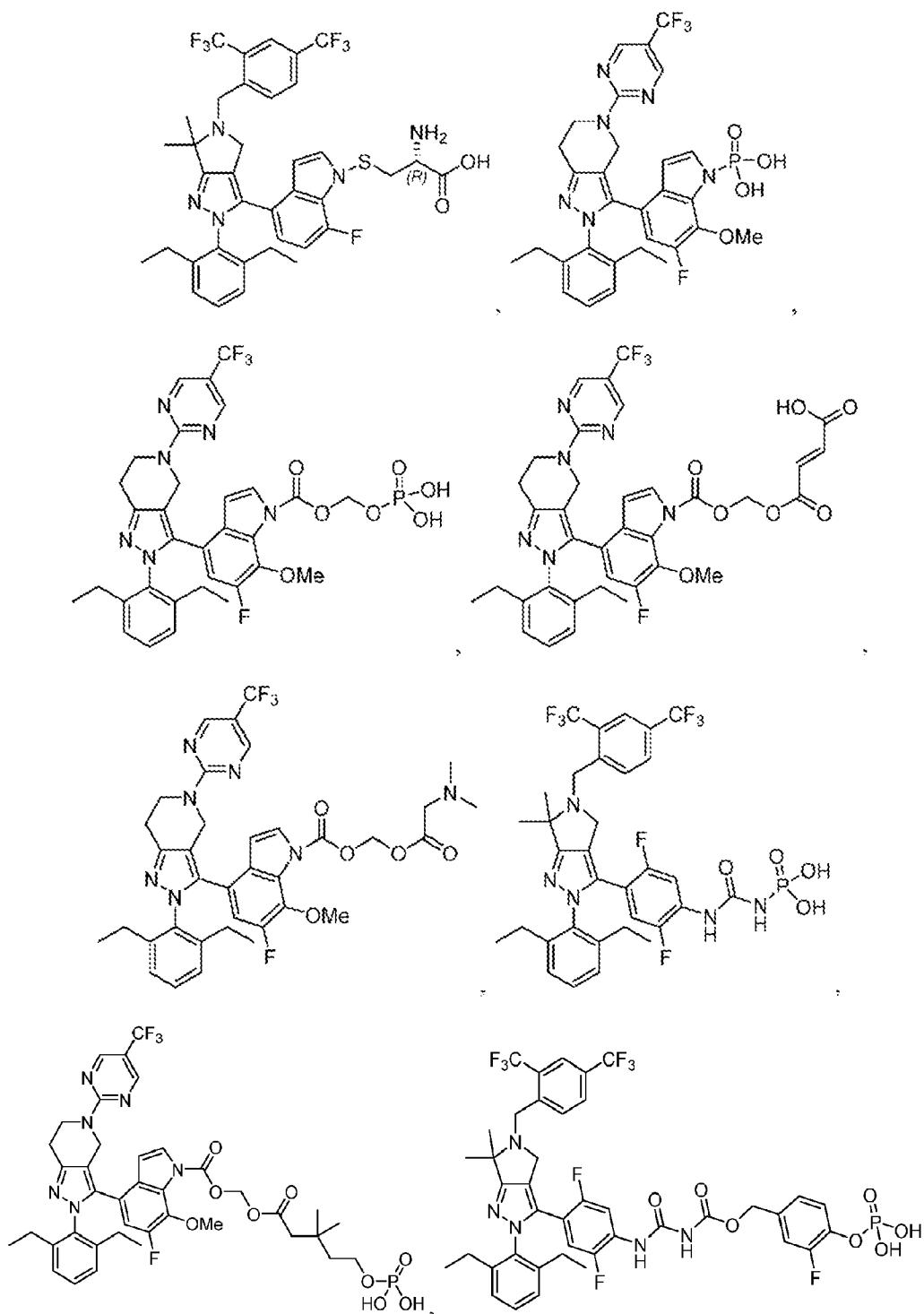
30 (i) en el que n es 0; o

(ii) en el que n es 2 y los dos grupos R³ están en el mismo átomo de carbono y se combinan para formar oxo (=O).

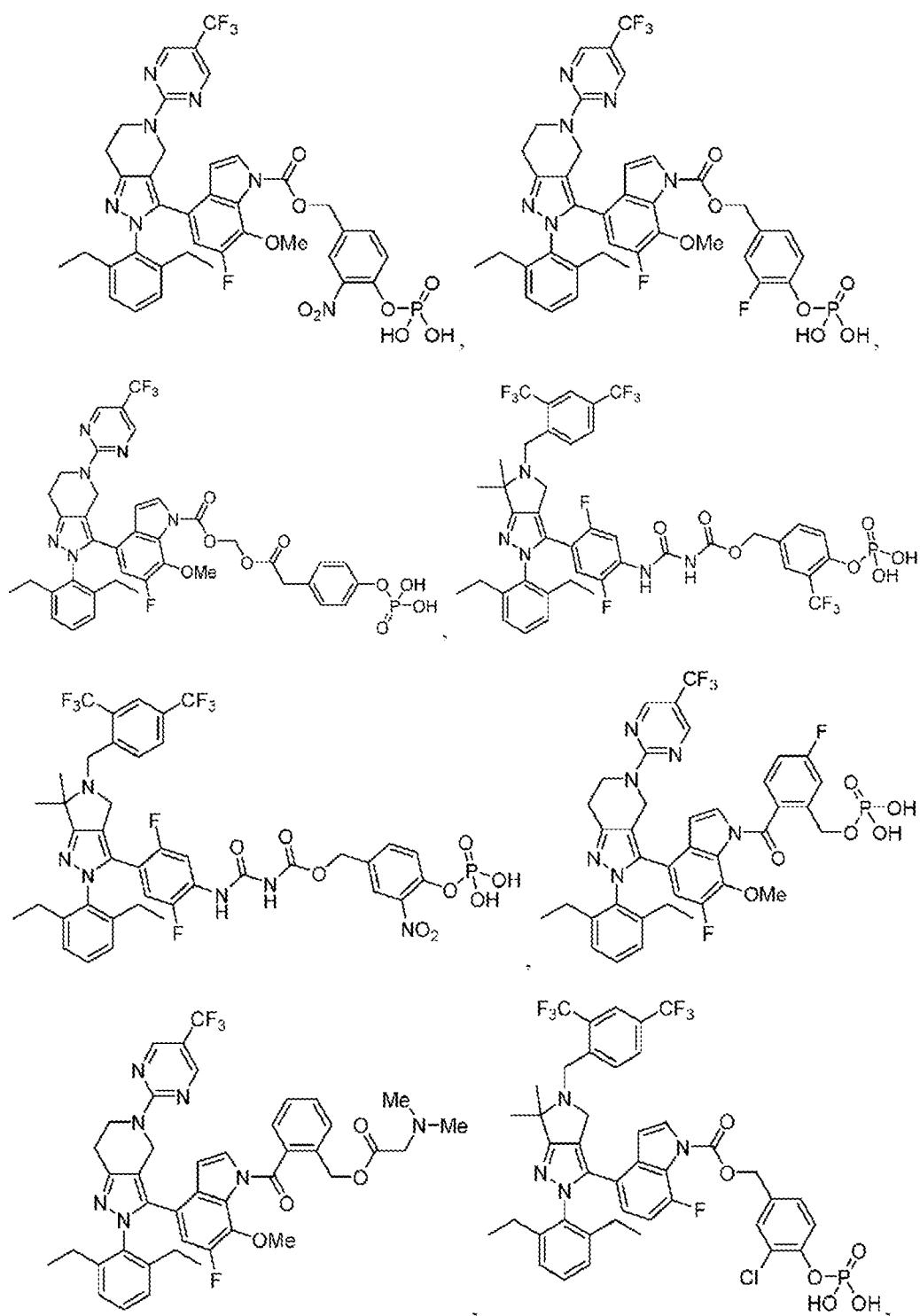
35 11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada P¹ se selecciona del grupo que consiste en un aminoácido, un dipéptido y un tripeptido, en el que además dichos restos de aminoácido, dipéptido o tripeptido se seleccionan independientemente del grupo que

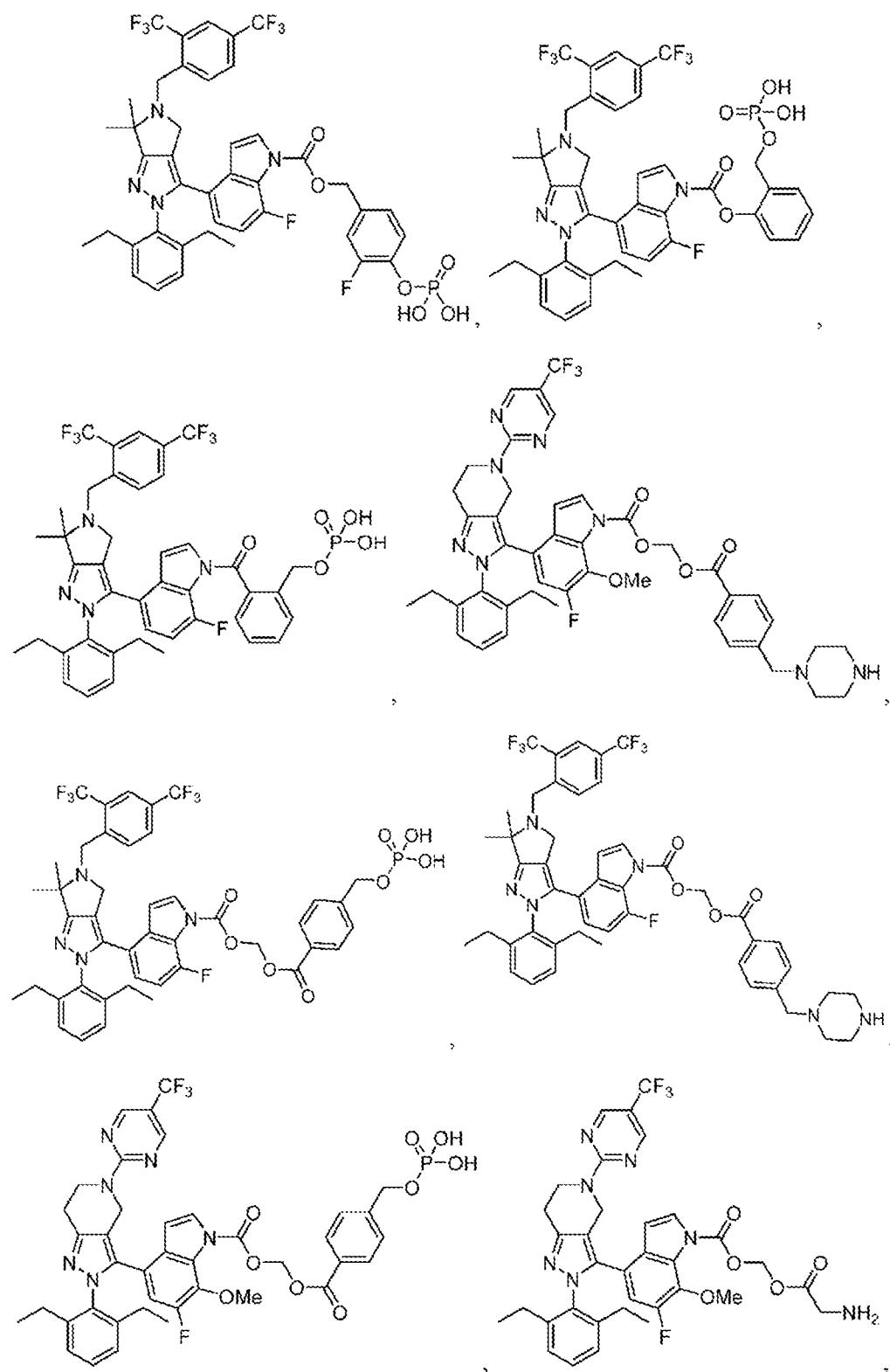
consiste en glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, lisina, cisteína, aspartato, glutamato, histidina y fenilalanina, en el que el átomo de N de cada unidad de aminoácido puede estar metilado o acilado.

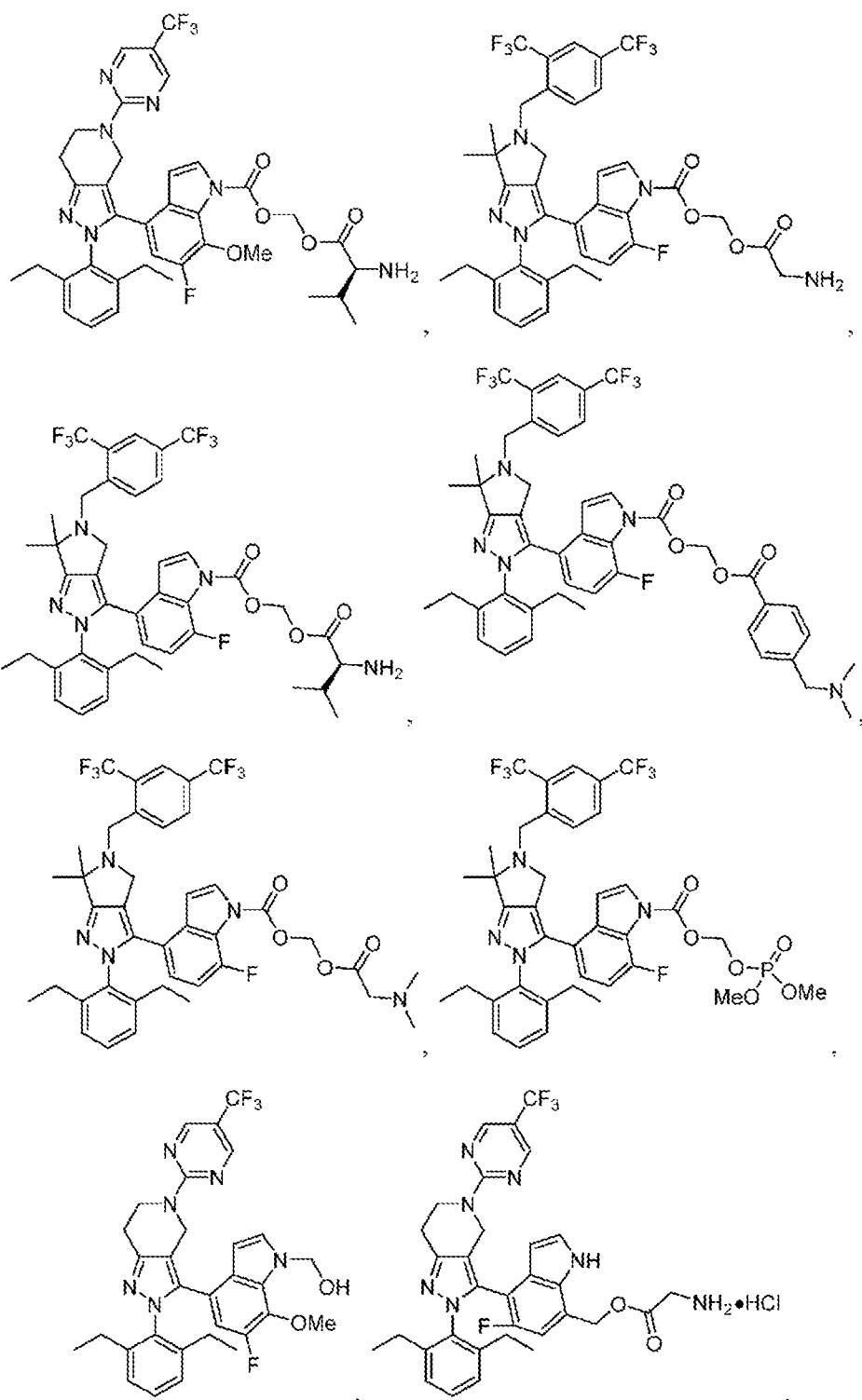
- 5 12. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura seleccionada de:

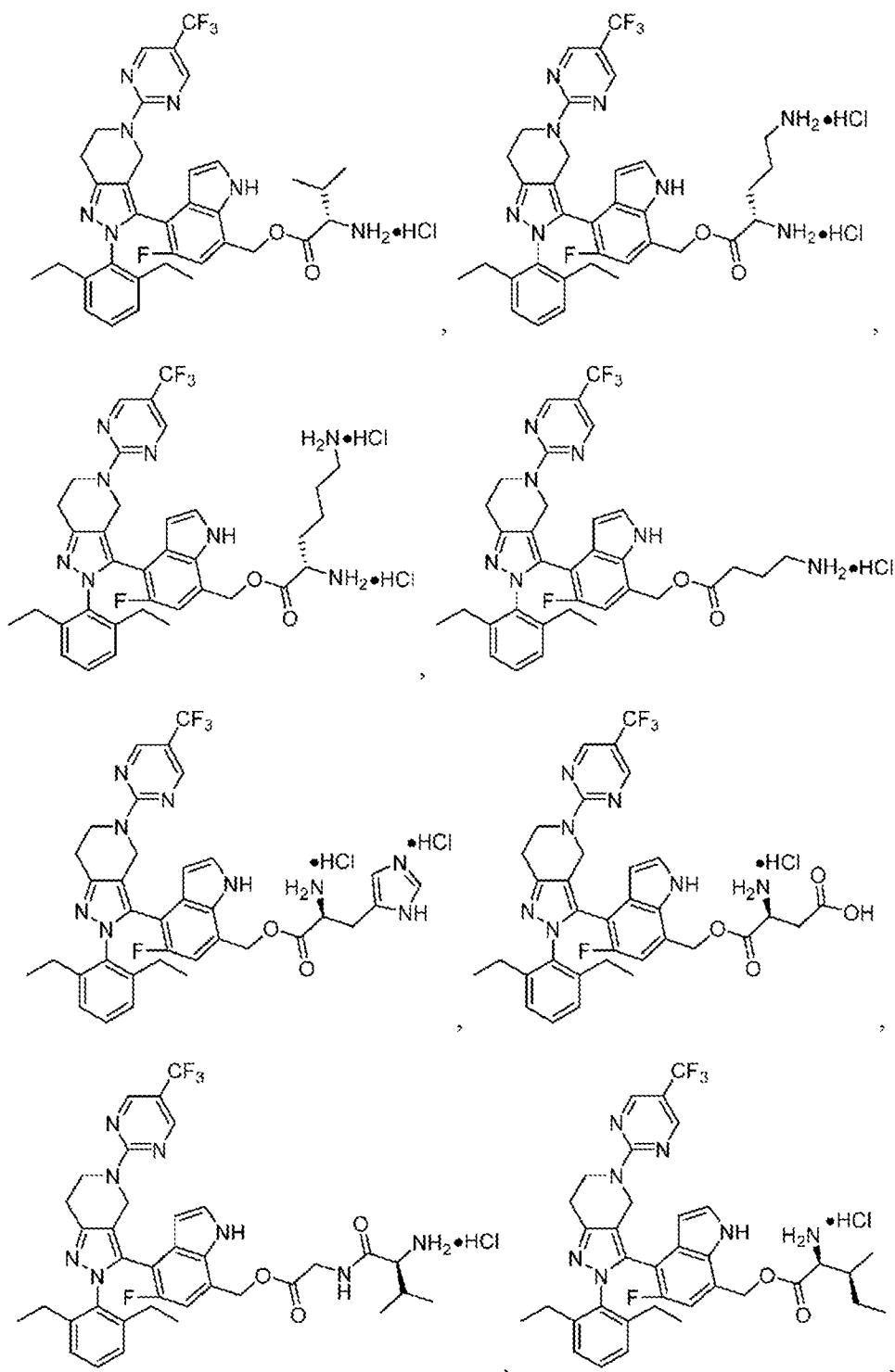


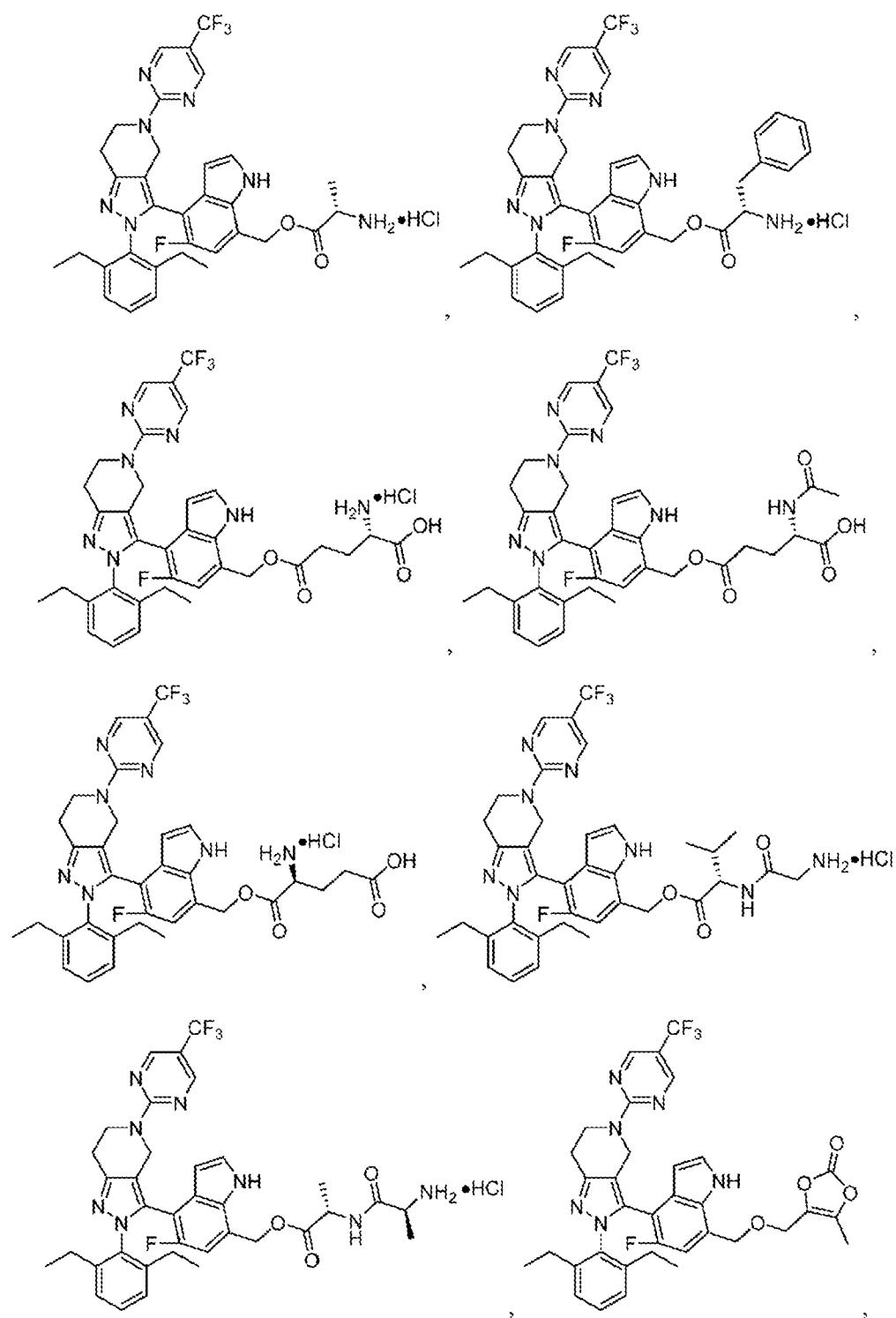
10

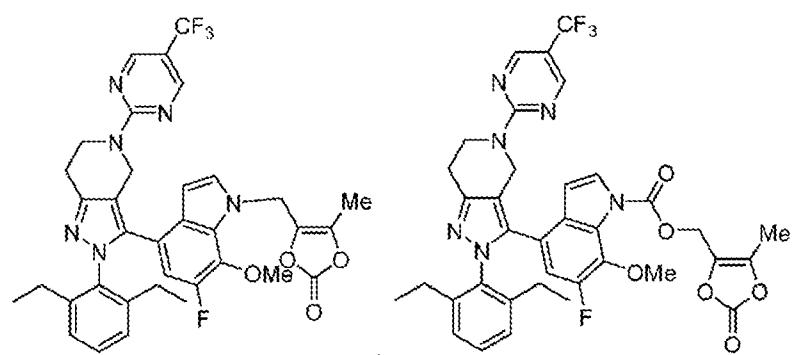
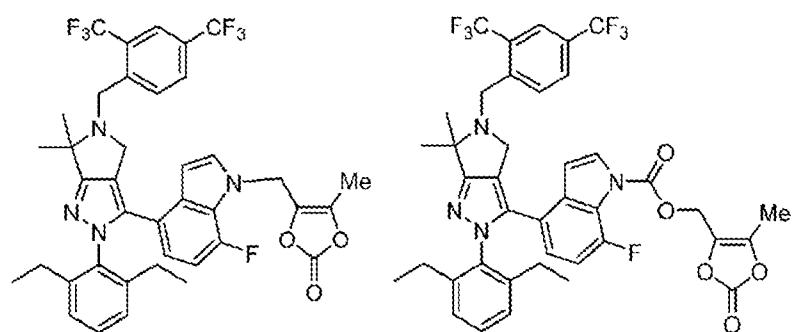
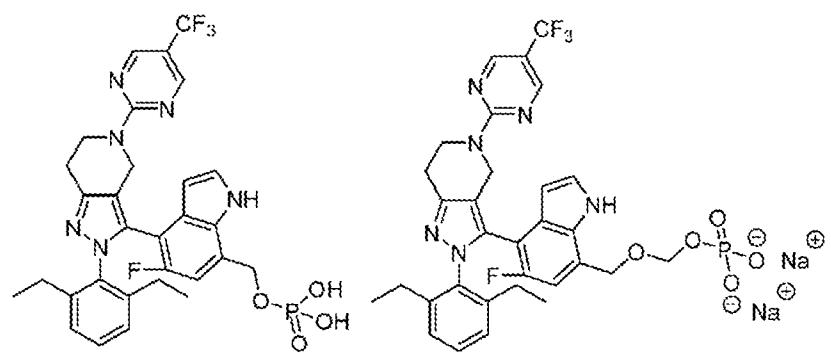




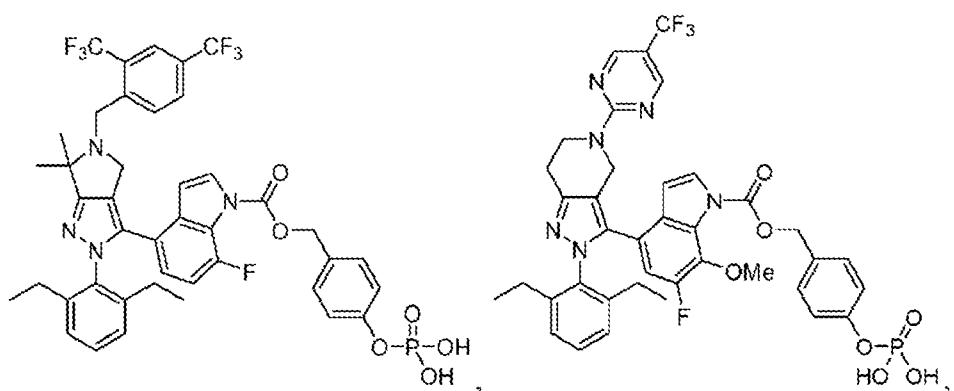


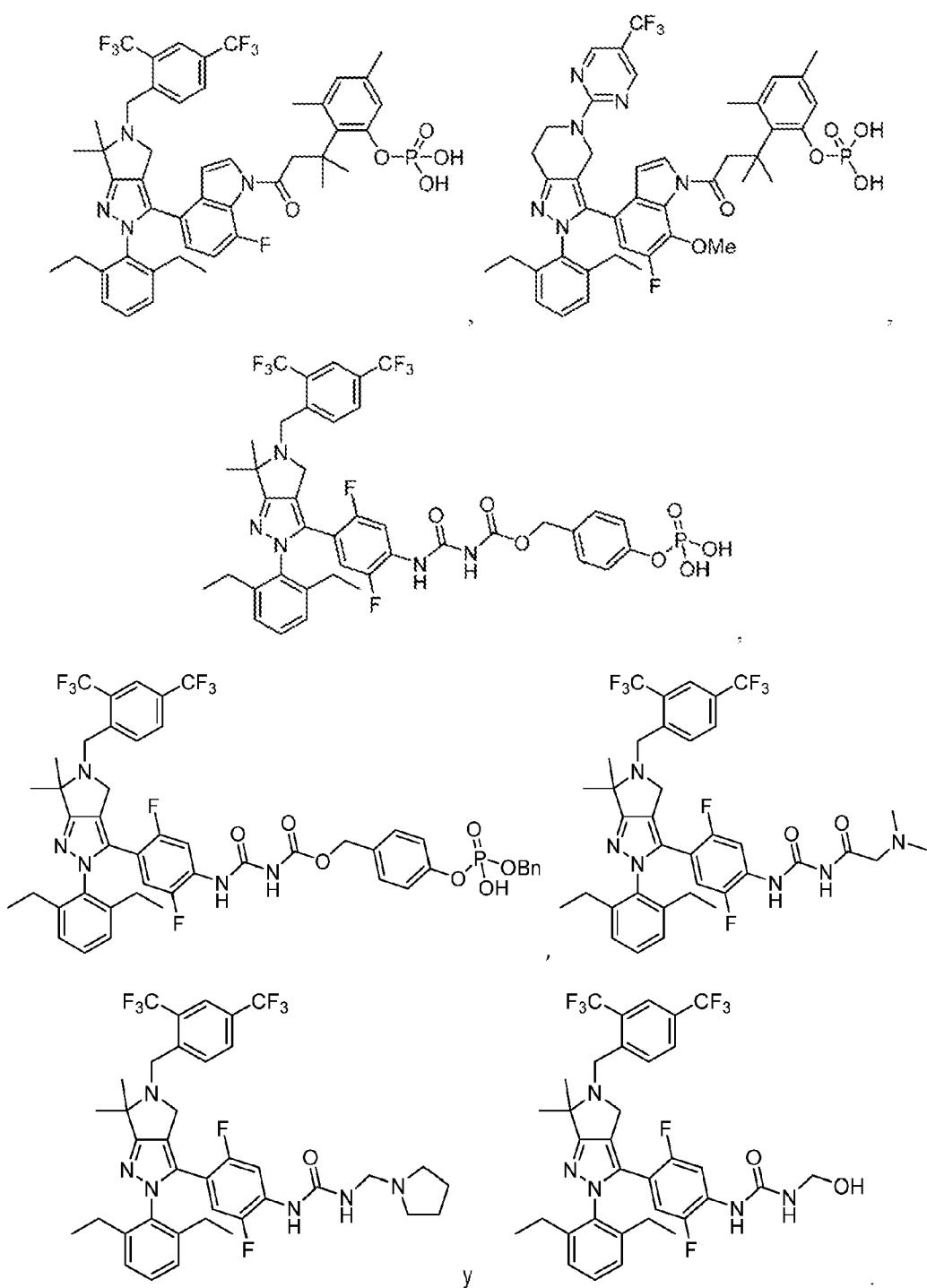






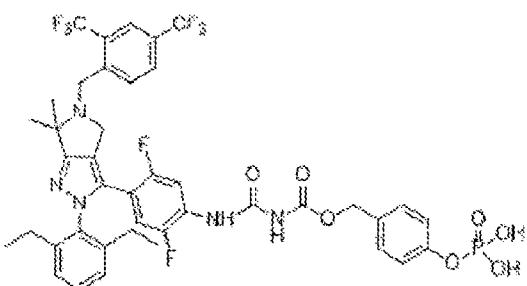
5





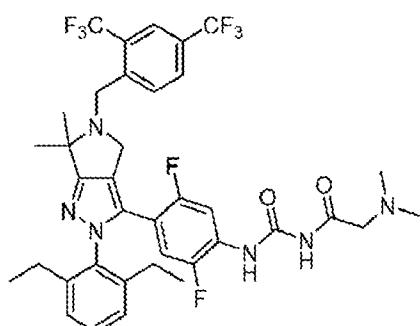
5

10 13. El compuesto según la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura



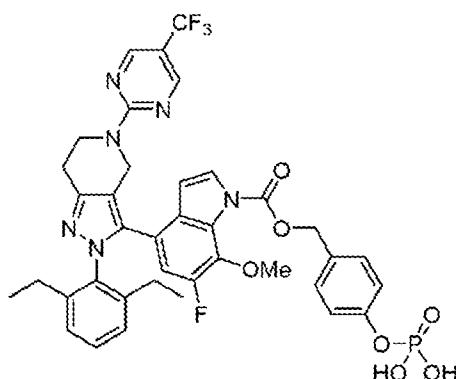
14. El compuesto según la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura

5



15. El compuesto según la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura

10



16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable,

15

formulada opcionalmente para administración oral, intravenosa, transdérmica o subcutánea.

20

17. La composición farmacéutica según la reivindicación 16, que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales,

opcionalmente

25

(i) en la que el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en corticosteroides, esteroides, inmunosupresores, agonistas de inmunoglobulina G, inhibidores de dipeptidil peptidasa IV, antagonistas de receptor de antígeno de función linfocitaria 3, ligandos de interleucina-2, inhibidores de ligandos de interleucina-1 beta, inhibidores de la subunidad alfa de receptor de IL-2, estimuladores génicos de HGF, antagonistas de IL-6, antagonistas de IL-5, estimuladores de alfa-1-antitripsina, antagonistas de receptores de cannabinoides, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de proteína cinasa AKT, inhibidores de CD20, inhibidores de tirosina cinasa Abl, inhibidores de tirosina cinasa JAK, inhibidores de ligandos alfa de TNF, moduladores de hemoglobina, antagonistas de TNF, inhibidores del proteasoma, moduladores de CD3, inhibidores de la familia Hsp 70, agonistas de inmunoglobulina, antagonistas de CD30, antagonistas de tubulina, agonistas de receptor de esfingosina-1-fosfato 1, inhibidores de ligado de factor de crecimiento de tejido conjuntivo, inhibidores de caspasa, ligandos de hormona adrenocorticotrópica, inhibidores de tirosina cinasa Btk, inhibidores del

- subcomponente C1s del complemento, agonistas del receptor de eritropoyetina, inhibidores de ligandos estimuladores de linfocitos B, inhibidores de cinasa dependiente de ciclina 2, estimuladores de ligandos de glicoproteínas 1 de selectina P, inhibidores de mTOR, inhibidores del factor de elongación 2, inhibidores de moléculas de adhesión celular, agonistas de factor XIII, inhibidores de calcineurina, agonistas de inmunoglobulina G1, inhibidores de inosina monofosfato deshidrogenasa, inhibidores del subcomponente C1s del complemento, moduladores de timidina cinasa, moduladores de proteína 4 de linfocitos T citotóxicos, antagonistas del receptor de angiotensina II, moduladores del receptor de angiotensina II, antagonistas del receptor 12A de la superfamilia de TNF, antagonistas de CD52, inhibidores de adenosina desaminasa, inhibidores de antígeno CD6 de diferenciación de células T, ligandos FGF-7, inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa, inhibidores de tirosina cinasa Syk, antagonistas de receptor de interferón tipo I, inhibidores de ligado alfa de interferón, inhibidores del factor inhibidor de migración de macrófagos, antagonistas de integrina alfa-V/beta-6, estimuladores de cisteína proteasa, inhibidores de MAP cinasa p38, inhibidores del gen TP53, inhibidores de toxina I similar a Shiga, estimuladores de fucosiltransferasa 6, ligandos de interleucina 22, inhibidores del gen IRS1, estimuladores de proteína cinasa C, inhibidores de proteína cinasa C alfa, antagonistas de CD74, antagonistas de receptor Fc de inmunoglobulina gamma IIB, inhibidores de antígeno CD7 de células T, antagonistas de CD95, estimuladores de N-acetilmanosamina cinasa, ligandos de cardiotropina-1, inhibidores de elastasa leucocitaria, antagonistas de receptor de ligando CD40, moduladores de ligando CD40, antagonistas de IL-17, antagonistas de TLR-2, inhibidores de lectina y serina proteasa-2 de unión a manano (MASP-2), inhibidores de factor B, inhibidores de factor D, moduladores de C3aR, moduladores de C5aR2, antagonistas de receptor de células T, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de TIGIT, inhibidores de TIM-3, inhibidores de LAG-3, inhibidores de VISTA, agonistas de STING, inhibidores de IDO, moduladores de receptor de adenosina, inhibidores de CD39, inhibidores de CD73, antagonistas de los receptores de quimiocina, especialmente CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR7, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR7, CCR9, CX3CR1 y CXCR6, y combinaciones de los mismos; y/o
- (ii) en la que el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en obinutuzumab, rituximab, ocrelizumab, ciclofosfamida, prednisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, acetato de cortisona, pivalato de tixocortol, prednisolona, metilprednisolona, acetónido de triamcinolona, alcohol de triamcinolona, mometasona, amcinonida, budesonida, desonida, fluocinonida, acetónido de fluocinolona, halcinonida, betametasona, fosfato sódico de betametasona, dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, fluocortolona, hidrocortisona-17-valerato, halometasona, dipropionato de alclometasona, beclometasona, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, prednicarbato, clobetasona-17-butirato, clobetasol-17-propionato, caproato de fluocortolona, pivalato de fluocortolona, acetato de fluprednideno, hidrocortisona-17-butirato, hidrocortisona-17-aceponato, hidrocortisona-17-buteprato, ciclesonida y prednicarbato, GB-0998, immuglo, begelomab, alefacept, aldesleucina, gevokizumab, daclizumab, basiliximab, inolimomab, beperminogén perplásmido, sirukumab, tocilizumab, clazakizumab, mepolizumab, fingolimod, panobinostat, triciribina, nilotinib, imatinib, tofacitinib, momelotinib, peficitinib, itacitinib, infliximab, PEG-bHb-CO, etanercept, ixazomib, bortezomib, muromonab, otelixizumab, gusperimús, brentuximab vedotina, Ponesimod, KRP-203, FG-3019, emricasán, corticotropina, ibrutinib, cinryze, conestat, metoxi-polietilenglicol-epoetina beta, belimumab, blisibimod, atacicept, seliciclib, neihulizumab, everolímus, sirolímus, denileucina diftitox, LMB-2, natalizumab, catidecacog, ciclosporina, tacrolímus, voclosporina, voclosporina, canakinumab, micofenolato, mizoribina, CE-1145, TK-DLI, abatacept, belatacept, olmesartán medoxomil, esparsentán, TXA-127, BIIB-023, alemtuzumab, pentostatina, itolizumab, palifermina, leflunomida, PRO-140, cenicriviroc, fostamatinib, anifrolumab, sifalimumab, BAX-069, BG-00011, losmapimod, QPI-1002, ShigamAbs, TZ-101, F-652, reparixina, ladarixina, PTX-9908, aganirsén, APH-703, sotraستaurina, sotraستaurina, milatuzumab, SM-101, T-Guard, APG-101, DEX-M74, cardiotrofina-1, tiprelestat, ASKP-1240, BMS-986004, HPH-116, KD-025, OPN-305, TOL-101, defibrotida, pomalidomida, timoglobulina, laquinimod, remestemcel-L, inmunoglobulina antitimocítica equina, Stempeucel, LIV-Gamma, Octagam 10%, t2c-001, 99mTc-sestamibi, Claryg, Prosobera, pomalidomida, laquinimod, teplizumab, FCRx, solnatida, foralumab, ATIR-101, BPX-501, ACP-01, ALLO-ASC-DFU, irbesartán + propagermanio, ApoCell, cannabidiol, RGI-2001, saratina, conjugado de anticuerpo bivalente anti-CD3-toxina de la difteria, NOX-100, LT-1951, OMS721, ALN-CC5, ACH-4471, AMY-101, gel Acthar, y células T reguladoras CD4+CD25+, MEDI7814, P32, P59, pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, CCX354, CCX721, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX587, CCX624, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX758, CCX771, CCX662, CCX650 y combinaciones de los mismos.
18. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para su uso en un método terapéutico.
19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una composición farmacéutica según la reivindicación 15 para su uso en un método de tratamiento de un humano que sufre de o es susceptible a una enfermedad o un trastorno que implica la activación patológica de receptores de C5a, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto o composición.
20. El compuesto o composición para el uso según la reivindicación 19,
- (i) en el que la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno inflamatorio, una enfermedad autoinmunitaria, o una enfermedad o trastorno oncológico; o

(ii) en el que la enfermedad o trastorno es un trastorno cardiovascular o cerebrovascular; o

5 (iii) en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en neutropenia, neutrofilia, granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica, glomerulopatía C3, glomerulonefritis C3, enfermedad por depósitos densos, glomerulonefritis membranoproliferativa, enfermedad de Kawasaki, sepsis, choque séptico, síndrome urémico hemolítico, síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, enfermedad inflamatoria intestinal, trastorno pulmonar obstructivo crónico, inflamación asociada con quemaduras, lesión pulmonar, osteoartritis, dermatitis atópica, urticaria crónica, lesión

10 por isquemia-reperfusión, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, síndrome de disfunción multiorgánica, uveítis, rechazo de injerto tisular, rechazo hiperagudo de órganos transplantados, infarto de miocardio, trombosis coronaria, oclusión vascular, reoclusión vascular posquirúrgica, arterosclerosis, vasculopatía coroidea polipoidal, lesión traumática del sistema nervioso central, enfermedad

15 cardiaca isquémica, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Guillain-Barre, pancreatitis, nefritis por lupus, glomerulonefritis por lupus, psoriasis, enfermedad de Crohn, vasculitis, ANCA vasculitis, síndrome del intestino irritable, dermatomiositis, esclerosis múltiple, asma bronquial, pérfido, penfigoide,

20 esclerodermia, miastenia grave, estados hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunes, síndrome de Goodpasture, inmunovasculitis, enfermedad de injerto frente a huésped, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome de Sjögren, diabetes mellitus insulinodependiente, nefropatía por lupus, nefritis de Heyman, nefritis membranosa, glomerulonefritis, nefropatía por IGA, glomerulonefritis membranoproliferativa, síndrome antifosfolípido, degeneración macular relacionada con la edad; degeneración macular relacionada con la edad seca, degeneración

25 macular relacionada con la edad húmeda, enfermedad de las neuronas motoras, respuestas de sensibilidad por contacto, hidradenitis supurativa e inflamación resultante del contacto de la sangre con superficies artificiales; o

30 (iv) en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en neutropenia, neutrofilia, granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica, glomerulopatía C3, glomerulonefritis C3, enfermedad por depósitos densos, glomerulonefritis membranoproliferativa, enfermedad de Kawasaki, síndrome urémico hemolítico, síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), rechazo de injerto tisular, rechazo hiperagudo de órganos transplantados, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, nefritis por lupus, glomerulonefritis por lupus, vasculitis, ANCA vasculitis, estados hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunes, inmunovasculitis, enfermedad

35 de injerto frente a huésped, nefropatía por lupus, nefritis de Heyman, nefritis membranosa, glomerulonefritis, nefropatía por IGA, hidradenitis supurativa, y glomerulonefritis membranoproliferativa; o

40 (v) en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en melanoma, cáncer de pulmón, linfoma, sarcoma, carcinoma, fibrosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, angiosarcoma, linfangiosarcoma, sinovioma, mesotelioma, meningioma, leucemia, linfoma, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma papilar, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células transicionales, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, adenoma pleomórfico, papiloma de células hepáticas, adenoma tubular renal, cistadenoma, papiloma, adenoma, leiomioma, 45 rabdomioma, hemangioma, linfangioma, osteoma, condroma, lipoma y fibroma.

21. El compuesto o composición para el uso según la reivindicación 19 o 20, en el que el método comprende además administrar al humano una cantidad terapéutica efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales,

45 opcionalmente

50 (i) en el que el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en corticosteroides, esteroides, inmunosupresores, agonistas de inmunoglobulina G, inhibidores de dipeptidil peptidasa IV, antagonistas de receptor de antígeno de función linfocitaria 3, ligandos de interleucina-2, inhibidores

55 de ligandos de interleucina-1 beta, inhibidores de la subunidad alfa de receptor de IL-2, estimuladores génicos de HGF, antagonistas de IL-6, antagonistas de IL-5, estimuladores de alfa-1-antitripsina, antagonistas de receptores de cannabinoides, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de proteína cinasa AKT, inhibidores de CD20, inhibidores de tirosina cinasa Abl, inhibidores de tirosina cinasa JAK, inhibidores de ligandos alfa de TNF,

60 moduladores de hemoglobina, antagonistas de TNF, inhibidores del proteasoma, moduladores de CD3, inhibidores de la familia Hsp 70, agonistas de inmunoglobulina, antagonistas de CD30, antagonistas de tubulina, agonistas de receptor de esfingosina-1-fosfato 1, inhibidores de ligado de factor de crecimiento de tejido conjuntivo, inhibidores de caspasa, ligandos de hormona adrenocorticotrópica, inhibidores de tirosina cinasa Btk, inhibidores del subcomponente C1s del complemento, agonistas del receptor de eritropoyetina, inhibidores de ligandos estimuladores de linfocitos B, inhibidores de cinasa dependiente de ciclina 2, estimuladores de ligandos de glicoproteínas 1 de selectina P, inhibidores de mTOR, inhibidores del factor de elongación 2, inhibidores de moléculas de adhesión celular, agonistas de factor XIII, inhibidores de calcineurina, agonistas de inmunoglobulina G1, inhibidores de inosina monofosfato deshidrogenasa, inhibidores del subcomponente C1s del complemento, moduladores de timidina cinasa, moduladores de proteína 4 de linfocitos T citotóxicos, antagonistas del receptor de angiotensina II, moduladores del receptor de angiotensina II, antagonistas del receptor 12A de la superfamilia

65 de TNF, antagonistas de CD52, inhibidores de adenosina desaminasa, inhibidores de antígeno CD6 de

diferenciación de células T, ligandos FGF-7, inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa, inhibidores de tirosina cinasa Syk, antagonistas de receptor de interferón tipo I, inhibidores de ligado alfa de interferón, inhibidores del factor inhibidor de migración de macrófagos, antagonistas de integrina alfa-V/beta-6, estimuladores de cisteína proteasa, inhibidores de MAP cinasa p38, inhibidores del gen TP53, inhibidores de toxina I similar a Shiga, estimuladores de fucosiltransferasa 6, ligandos de interleucina 22, inhibidores del gen IRS1, estimuladores de proteína cinasa C, inhibidores de proteína cinasa C alfa, antagonistas de CD74, antagonistas de receptor Fc de inmunoglobulina gamma IIb, inhibidores de antígeno CD7 de células T, antagonistas de CD95, estimuladores de N-acetilmanosamina cinasa, ligandos de cardiotropina-1, inhibidores de elastasa leucocitaria, antagonistas de receptor de ligando CD40, moduladores de ligando CD40, antagonistas de IL-17, antagonistas de TLR-2, inhibidores de lectina y serina proteasa-2 de unión a manano (MASP-2), inhibidores de factor B, inhibidores de factor D, moduladores de C3aR, moduladores de C5aR2, antagonistas de receptor de células T, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de TIGIT, inhibidores de TIM-3, inhibidores de LAG-3, inhibidores de VISTA, agonistas de STING, inhibidores de IDO, moduladores de receptor de adenosina, inhibidores de CD39, inhibidores de CD73, antagonistas de los receptores de quimiocina, especialmente CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR7, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR7, CCR9, CX3CR1 y CXCR6, y combinaciones de los mismos; y/o

(ii) en el que el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en obinutuzumab, rituximab, ocrelizumab, ciclofosfamida, prednisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, acetato de cortisona, pivalato de tixocortol, prednisolona, metilprednisolona, acetónido de triamcinolona, alcohol de triamcinolona, mometasona, amcinonida, budesonida, desonida, fluocinonida, acetónido de fluocinolona, halcinonida, betametasona, fosfato sódico de betametasona, dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, fluocortolona, hidrocortisona-17-valerato, halometasona, dipropionato de alcmetasona, beclometasona, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, prednicarbato, clobetasona-17-butirato, clobetasol-17-propionato, caproato de fluocortolona, pivalato de fluocortolona, acetato de fluprednideno, hidrocortisona-17-butirato, hidrocortisona-17-aceponato, hidrocortisona-17-buteprato, ciclesonida y prednicarbato, GB-0998, immuglo, begelomab, alefacept, aldesleucina, gevokizumab, daclizumab, basiliximab, inolimomab, beperminogén perplásmido, sirukumab, tocilizumab, clazakizumab, mepolizumab, fingolimod, panobinostat, triciribina, nilotinib, imatinib, tofacitinib, momelotinib, peficitinib, itacitinib, infliximab, PEG-bHb-CO, etanercept, ixazomib, bortezomib, muromonab, otelixizumab, gusperimús, brentuximab vedotina, Ponesimod, KRP-203, FG-3019, emricasán, corticotropina, ibrutinib, cinryze, conestat, metoxi-polietilenglicol-epoetina beta, belimumab, blisibimod, atacicept, seliciclib, neihulizumab, everolimús, sirolimús, denileucina diftitox, LMB-2, natalizumab, catidecacog, ciclosporina, tacrolimús, voclosporina, voclosporina, canakinumab, micofenolato, mizoribina, CE-1145, TK-DLI, abatacept, belatacept, olmesartán medoxomil, esparsentán, TXA-127, BIIB-023, alemtuzumab, pentostatina, itolizumab, palifermina, leflunomida, PRO-140, cenicriviroc, fostamatinib, anifrolumab, sifalimumab, BAX-069, BG-00011, losmapimod, QPI-1002, ShigamAbs, TZ-101, F-652, reparixina, ladaxina, PTX-9908, aganirsén, APH-703, sotraustaurina, sotraustaurina, milatuzumab, SM-101, T-Guard, APG-101, DEX-M74, cardiotrofina-1, tiprelestat, ASKP-1240, BMS-986004, HPH-116, KD-025, OPN-305, TOL-101, defibrotida, pomalidomida, timoglobulina, laquinimod, remestemcel-L, inmunoglobulina antitimocítica equina, Stempeucel, LIV-Gamma, Octagam 10%, t2c-001, 99mTc-estamibi, Clairyg, Prosofra, pomalidomida, laquinimod, teplizumab, FCRx, solnatida, foralumab, ATIR-101, BPX-501, ACP-01, ALLO-ASC-DFU, irbesartán + propagermanio, ApoCell, cannabidiol, RGI-2001, saratina, conjugado de anticuerpo bivalente anti-CD3-toxina de la difteria, NOX-100, LT-1951, OMS721, ALN-CC5, ACH-4471, AMY-101, gel Acthar, y células T reguladoras CD4+CD25+, MEDI7814, P32, P59, pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, CCX354, CCX721, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX587, CCX624, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX758, CCX771, CCX662, CCX650 y combinaciones de los mismos.

FIGURA 1

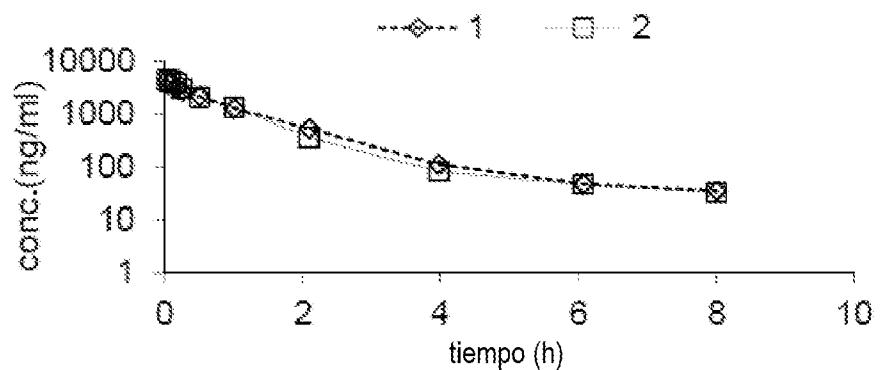


FIGURA 2

