

DERIVADOS ESPIROCÍCLICOS DE PIPERIDINILO COMO INHIBIDORES DEL FACTOR B DEL COMPLEMENTO Y USOS DE LOS MISMOS

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

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

El factor B puede ser una diana adecuada para la inhibición de esta amplificación de las vías del complemento porque su concentración plasmática en humanos suele ser de aproximadamente 200 µg/ mL (o aproximadamente 2 µM), y se ha demostrado que es una enzima crítica durante la activación de la vía alternativa del complemento (P.H. Lesavre and H.J. Müller-Eberhard. J. Exp. Med., 1978; 148: 1498-1510; J.E. Volanakis et al., New Eng. J. Med., 1985; 312:395-401).

La degeneración macular es un término clínico que se utiliza para describir una familia de enfermedades que se caracterizan por una pérdida progresiva de la visión central asociada con anomalías de la membrana de Bruch, la coroides, la retina neural y/o el epitelio

pigmentario de la retina. En el centro de la retina se encuentra la mácula lútea, que mide entre $\frac{1}{3}$ y $\frac{1}{2}$ cm de diámetro. La mácula proporciona la visión detallada, particularmente en el centro (la fovea), porque los conos tienen mayor densidad y debido a la alta proporción de células ganglionares y células fotorreceptoras. Los vasos sanguíneos, las células ganglionares, la capa y las células nucleares internas y las capas plexiformes están desplazadas hacia un lado (en lugar de descansar sobre las células fotorreceptoras), permitiendo así que la luz tenga un camino más directo hacia los conos. Debajo de la retina se encuentra la coroides, una parte del tracto uveal, y el epitelio pigmentado de la retina (EPR), que se encuentra entre la retina neural y la coroides. Los vasos sanguíneos coroides proporcionan nutrición a la retina y sus células visuales.

La degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), la forma más frecuente de degeneración macular, se asocia con una pérdida progresiva de agudeza visual en la porción central del campo visual, cambios en la visión de los colores y una adaptación y sensibilidad anormales a la oscuridad. Se han descrito dos manifestaciones clínicas principales de la DMAE: la forma seca o atrófica y la forma neovascular o exudativa. La forma seca se asocia con la muerte celular atrófica de la retina central o mácula, que es necesaria para la visión fina utilizada en actividades como leer, conducir o reconocer rostros. Aproximadamente entre el 10% y el 20% de estos pacientes con DMAE progresan a la segunda forma de DMAE, conocida como DMAE neovascular (también conocida como DMAE húmeda).

La DMAE neovascular se caracteriza por el crecimiento anormal de vasos sanguíneos debajo de la mácula y fuga vascular, lo que resulta en desplazamiento de la retina, hemorragia y cicatrización. Esto da como resultado un deterioro de la vista durante un período de semanas a años. Los casos de DMAE neovascular se originan en la DMAE seca intermedia o avanzada. La forma neovascular representa el 85% de las cegueras legales por DMAE. En la DMAE neovascular, a medida que los vasos sanguíneos anormales pierden líquido y sangre, se forma tejido cicatricial que destruye la retina central.

Los nuevos vasos sanguíneos en la DMAE neovascular generalmente se derivan de la coroides y se denominan neovascularización coroidea (NVC). La patogénesis de los nuevos vasos coroides no se conoce bien, pero se cree que factores como la inflamación, la isquemia y la producción local de factores angiogénicos son importantes. Un estudio publicado sugiere que la NVC es causada por la activación del complemento en un modelo láser de ratón (Bora P.S., J. Immunol. 2005;174; 491-497).

La evidencia genética humana implica la participación del sistema del complemento, particularmente la vía alternativa, en la patogénesis de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Se han encontrado asociaciones significativas entre la DMAE y los polimorfismos en el factor H del complemento (CFH) (Edwards AO, et al. Complement factor H polymorphism and Age-related Macular Degeneration. Science. 2005 Apr 15;308(5720):421-4; Hageman GS, et al A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to Age-related Macular Degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 May 17;102(20):7227-32; Haines JL, et al. Complement factor H variant increases the risk of Age-related Macular Degeneration. Science. 2005 Apr 15;308(5720):419-21; Klein RJ, et al Complement factor H polymorphism in Age-related Macular Degeneration. Science. 2005 Apr 15;308(5720):385-9; Lau LI, et al. Association of the Y402H polymorphism in complement factor H gene and neovascular Age-related Macular Degeneration in Chinese patients. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 Aug;47(8):3242-6; Simonelli F, et al. Polymorphism p,402Y>H in the complement factor H protein is a risk factor for age related macular degeneration in an Italian population. Br J Ophthalmol. 2006 Sep;90(9):1142-5; y Zarepari S, et al Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age related macular degeneration. Am J Hum Genet. 2005 Jul;77(1):149-53.), factor B del complemento (CFB) y C2 del complemento (Gold B, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age related macular degeneration. Nat Genet. 2006 Apr;38(4):458-62 and Jakobsdottir J, et al. C2 and CFB genes in age-related maculopathy and joint action with CFH and LOC387715 genes. PLoS One. 2008 May 21;3(5):e2199), y más recientemente en C3 del complemento (Despriet DD, et al Complement component C3 and risk of age related macular degeneration. Ophthalmology. 2009 Mar;116(3):474-480.e2; Maller JB, et al Variation in complement factor 3 is associated with risk of age related macular degeneration. Nat Genet. 2007 Oct;39(10):1200-1 y Park KH, et al Complement component 3 (C3) haplotypes and risk of advanced age related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Jul;50(7):3386-93. Epub 2009 Feb 21.). En conjunto, las variaciones genéticas en los componentes de la vía alternativa CFH, CFB y C3 pueden predecir el resultado clínico en casi el 80% de los casos.

Actualmente no existe un tratamiento médico probado para la DMAE seca y muchos pacientes con DMAE neovascular quedan legalmente ciegos a pesar de la terapia actual con agentes anti-VEGF como Lucentis. Así, sería deseable proporcionar agentes

terapéuticos para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por el complemento y particularmente para el tratamiento de la DMAE.

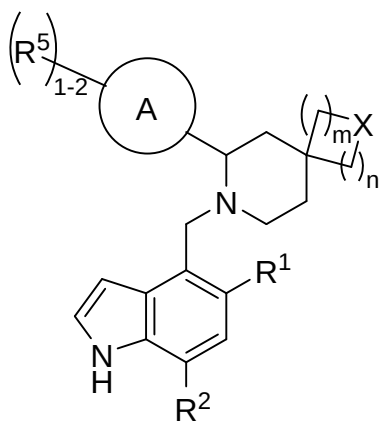
Breve descripción de la invención

La presente invención proporciona compuestos que modulan y/o inhiben la activación de la vía alternativa del complemento. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona compuestos que modulan y/o inhiben la actividad del factor B y/o la activación de la vía del complemento mediada por el factor B. Dichos moduladores del Factor B son preferentemente inhibidores del Factor B de alta afinidad que inhiben la actividad catalítica del Factor B del complemento, tales como el Factor B de primates y particularmente el Factor B humano.

Los compuestos de la presente invención inhiben o suprimen la amplificación del sistema del complemento causada por la activación de C3 independientemente del mecanismo inicial de activación (incluyendo, por ejemplo, la activación de las vías clásica, de lectinas o alternativa).

La invención además se refiere a compuestos eficaces como moduladores del factor B, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones de los mismos y su uso en terapias para las afecciones y propósitos detallados en la presente.

La invención proporciona, en un primer aspecto, un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(I)

en donde:

X es O o CRX¹RX²;

R1 se selecciona entre H, alcoxilo C1-C6, cicloalcoxilo C3-C5, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C5, en donde el alcoxilo C1-C6, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C5 están insustituídos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes halógeno;

R2 es alquilo C1-C3 o cicloalquilo C3 en donde el alquilo C1-C3 o cicloalquilo C3 están insustituídos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes halógeno;

RX1 se selecciona entre hidrógeno, fluoro, alquilo C1-C6, y cicloalquilo C3-C5;

RX2 se selecciona entre hidroxilo, fluoro, alquilo C1-C6, y cicloalquilo C3-C5;

con la condición que RX1 no sea fluoro cuando RX2 es hidroxilo;

o en donde RX1 y RX2, en combinación con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclo espirocíclico que tiene 3-5 átomos anulares;

A es un anillo fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O, y S;

cada R5 se selecciona independientemente entre H, $-\text{CO}_2\text{R}_{5b}$, alquilo C1-C6, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_{5b}$, hidroxialquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C5, heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O, y S, y heterociclilo de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O, y S, en donde el hidroxialquilo C1-C6, alquilo C1-C6, heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclilo de 4 a 6 miembros están insustituídos o sustituidos con 1 o 2 R5a;

cada R5a se selecciona independientemente entre fluoro, hidroxilo, y alquilo C1-C6, en donde el alquilo C1-C6 está insustituído o sustituido con 1, 2, o 3 fluoro;

en donde cuando R5 es un heterociclilo de 4 a 6 miembros, dos R5a no son fluoro e hidroxilo sustituido en la misma posición; y

en donde R5b se selecciona entre H o alquilo C1-C5;

m es 0 o 1;

n es 0, 1, o 2;

en donde m y n no sean 0; y

con la condición que

cuando X es O, luego m es 1 y n es 1 o 2.

En un segundo aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un tercer aspecto, se proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional, se proporciona un método para modular la actividad de la vía alternativa del complemento en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento, en particular mediado por la activación de la vía alternativa del complemento, en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por la modulación de la vía alternativa del complemento que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la desregulación de la vía alternativa del complemento que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional, se proporciona un método para inhibir la expresión o actividad del factor B del complemento, el método comprende administrar al sujeto un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En un aspecto adicional, se proporciona un método para tratar la degeneración macular relacionada con la edad que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

10 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de la expresión o actividad del factor B del complemento, en un sujeto que lo necesita.

15 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la desregulación de la vía alternativa del complemento.

En un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento o activación de la vía alternativa del complemento.

20 En un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento o activación de la vía alternativa del complemento.

25 En un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que es afectado por la modulación de la vía alternativa del complemento.

Descripción Detallada de la Invención

Según se ha indicado, la presente invención proporciona compuestos que modulan la activación del factor B y/o la transducción de señales mediada por el factor B del sistema

del complemento. Dichos compuestos se pueden usar in vitro o in vivo para modular la actividad del factor B en diversos contextos. Los compuestos divulgados en la presente son eficaces como moduladores y/o inhibidores del factor B. Sin pretender limitarnos a ninguna teoría, se cree que los compuestos divulgados pueden tratar trastornos asociados con el factor B, incluido el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocorioditis en perdigones, oftalmía simpática, penfigoide dicatrical ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artéctica, inflamación postoperatoria, oclusión de la vena retiniana, glaucoma, distrofia retiniana en forma de panal de Doyne/Malattia leventinese, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, distrofia macular retiniana de aparición tardía, distrofia macular de Carolina del Norte, enfermedad de Stargardt, enfermedades inflamatorias de la córnea, trastornos neurológicos como esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, síndrome de Guillain Barré, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, neuropatía motora multifocal, trastornos del espectro autista, esquizofrenia, neurotoxicidad inducida por fármacos; trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, como complicaciones de la hemodiálisis, rechazo hiperagudo de aloinjertos, rechazo de xenoinjertos, toxicidad inducida por interleucina-2 durante el tratamiento con IL-2, trastornos inflamatorios, hemoglobinuria paroxística nocturna, glomerulonefritis C3 (incluida la enfermedad de depósitos densos y glomerulonefritis C3), nefropatía por IgA, nefropatía membranosa, incluyendo nefropatía membranosa idiopática, nefropatía diabética, síndrome urémico hemolítico atípico, síndrome urémico hemolítico, STEC-HUS (síndrome urémico hemolítico de Escherichia coli productor de toxina Shiga), periodontitis, deficiencia de CD55 con hiperactivación del complemento, trombosis angiopática, enteropatía perdedora de proteínas (síndrome de CHAPLE), inflamación o enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia con balón, síndrome post-bomba en bypass cardiopulmonar o bypass renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, lesión renal aguda, reperfusión de la arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis; COVID-19, trastornos por complejos inmunitarios y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, osteoartritis,

espondiloartropatías que incluyen artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis lúpica, nefritis LES, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, regeneración tisular, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC),
5 enfisema, embolia e infarto pulmonar, neumonía, enfermedades por polvo fibrogénico, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, Síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis pauci inmune, incluidas vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), otras vasculitis, incluida la vasculitis de Henoch-Schönlein, vasculitis de Buerger,
10 crioglobulinemia, enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu, inflamación asociada a complejos inmunes, síndrome antifosfolípido, glomerulonefritis y obesidad; trombocitopenia inmunitaria, enfermedad de aglutininas frías, anemia hemolítica autoinmune cálida (wAIHA), púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), aneurismas de la aorta abdominal y enfermedad de Graves.

15 **Definiciones**

Salvo indicación en contrario, los términos "compuestos de la presente invención", "compuestos de la invención" o "compuesto de la invención" hacen referencia a compuestos de las fórmulas (I), (I-A), (I-B), los compuestos ejemplificados, sales de los mismos, en particular sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, hidratos, solvatos, así como
20 todos los estereoisómeros (incluidos diaestereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros y compuestos isotópicamente marcados (incluidas sustituciones de deuterio), así como restos formados inherentemente.

En los grupos, los radicales o restos definidos a continuación, el número de átomos de carbono a menudo se especifica antes del grupo, por ejemplo, alquilo C_1-C_{10} hace
25 referencia a un grupo o radical alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

Además, el uso de un término que designa un radical monovalente cuando sea apropiado un radical divalente se interpretará en el sentido de que designa el respectivo radical divalente y viceversa. A menos que se especifique lo contrario, se presumen y conciben definiciones convencionales de los términos control y valencias atómicas estables
30 convencionales en todas las fórmulas y grupos. El artículo "uno" hace referencia a uno o más de uno (*por ejemplo*, por lo menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" hace referencia a un elemento o más de un elemento.

El término "y/o" significa "y" u "o" a menos que se indique lo contrario.

El término "sustituido" indica que el grupo o resto especificado lleva uno o más sustituyentes adecuados y los sustituyentes pueden conectarse al grupo o resto especificado en una o más posiciones. Por ejemplo, un arilo sustituido con un cicloalquilo
5 puede indicar que el cicloalquilo se conecta a un átomo del arilo con un enlace o fusionándose con el arilo y compartiendo dos o más átomos comunes.

De acuerdo con la presente el término "alquilo C₁-C₆" hace referencia a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada formado únicamente por átomos de carbono e hidrógeno, sin insaturación, con uno a seis átomos de carbono y unido al resto de la
10 molécula mediante un enlace sencillo. Los términos alquilo C₁-C₃ y alquilo C₁-C₄ deben interpretarse en consecuencia. Los ejemplos de alquilo C₁-C₆ incluyen, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, 1-metilpropilo (*sec*-butilo), 2-metilpropilo (*iso*-butilo), 1,1-dimetiletilo (*terc*-butilo), *n*-pentilo y *n*-hexilo.

De acuerdo con la presente, el término "alcoxi C₁-C₆" hace referencia a un radical de
15 la fórmula -OR_a donde R_a es un radical alquilo C₁-C₆ conforme se ha definido en general precedentemente. Los ejemplos de alcoxi C₁-C₆ incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi, *iso*-propoxi, butoxi, *iso*-butoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, pentoxi, y hexoxi.

El término "halógeno" o "halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

De acuerdo con la presente, el término "cicloalquilo" hace referencia a un anillo de
20 carbono monocíclico o policíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene de 3 a 18 átomos de carbono y donde no hay electrones pi deslocalizados (aromaticidad) compartidos entre los carbonos del anillo. El término "cicloalquilo C₃-C₅" debe interpretarse en consecuencia. El término policíclico abarca cicloalquilo puenteado (por ejemplo, norbornano), fusionado (por ejemplo, decalina) y espirocíclico. Preferentemente,
25 cicloalquilo, *por ejemplo*, cicloalquilo C₃-C₅, es un grupo hidrocarburo monocíclico de 3 a 5 átomos de carbono.

Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, biciclo[1.1.1]pentanilo y derivados de los mismos.

Los ejemplos de cicloalquilo C₃-C₅ incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, y
30 ciclopentilo.

"Heterociclilo" hace referencia a un anillo monocíclico o policíclico saturado o parcialmente saturado que contiene carbono y por lo menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre (O, N, y S) y en donde no hay electrones pi deslocalizados

(aromaticidad) compartidos entre el carbono del anillo o los heteroátomos. El término "heterociclilo de 4 a 6 miembros" debe interpretarse en consecuencia. La estructura del anillo heterociclilo puede estar sustituida por uno o más sustituyentes. Los propios sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos. El heterociclilo puede estar unido
5 mediante un átomo de carbono o un heteroátomo. El término policíclico comprende heterociclilo puenteado, fusionado y espirocíclico.

Los ejemplos de anillos de heterociclilo incluyen, entre otros, oxetanilo, azetidinilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropiranilo, dioxalinilo, piperidinilo, morfolinilo,
10 tiomorfolinilo, S-óxido de tiomorfolinilo, S-dióxido de tiomorfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxepinilo, diazepinilo, tropanilo, oxazolidonilo, 1,4-dioxanilo, dihydrofuranoilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolidinilo, dihydroisoxazolinilo, pirrolinilo, pirazolinilo, oxazepinilo, ditiolanilo, homotropanilo, dihidropiranilo (*por ejemplo*, 3,6-dihidro-2H-piranilo), oxaespiroheptanilo (*por ejemplo*, 2-oxaespiro[3.3]heptan-6-ilo) y similares.

15 Los ejemplos de heterociclilo de 4 a 6 miembros incluyen, entre otros, azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahidrotienilo, piperidinilo, piperazinilo, dihydroisoxazolinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, dihidropiranilo (*por ejemplo*, 3,6-dihidro-2H-piranilo) y oxaespiroheptanilo (*por ejemplo*, 2-oxaespiro[3.3]heptan-6-ilo).

De acuerdo con la presente, el término "heteroarilo" pretende incluir anillos
20 aromáticos heterocíclicos monocíclicos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre (O, N y S). Los ejemplos representativos son pirrolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isooxazolilo, triazolilo, (*por ejemplo*, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo, (*por ejemplo*, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo), tiadiazolilo (*por
25 ejemplo*, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo), tetrazolilo, piranilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, tiadiazinilo, azepinilo, azecinilo, y similares.

También se pretende que heteroarilo incluya anillos aromáticos heterocíclicos
bicíclicos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y
30 azufre (O, N y S).. Los ejemplos representativos son indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzopiranilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazinilo, benzotriazolilo, naftiridinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, cinolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo,

oxazolopiridinilo, isooxazolopiridinilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, pirazolotriazinilo, tiazolopiridinilo, tiazolopirimidinilo, imdazotiazolilo, triazolopiridinilo, triazolopirimidinilo, y similares.

5 También se pretende que heteroarilo incluya anillos aromáticos heterocíclicos policíclicos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre (O, N y S). Los ejemplos representativos son carbazolilo, fenoxazinilo, fenazinilo, acridinilo, fenotiazinilo, carbolinilo, fenantrolinilo, y similares.

La estructura del anillo heteroarilo puede estar sustituida por uno o más
10 sustituyentes. Los propios sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos. El anillo heteroarilo puede estar unido mediante un átomo de carbono o un heteroátomo.

El término "heteroarilo de 5 o 6 miembros" debe interpretarse en consecuencia.

Los ejemplos de heteroarilo de 5 o 6 miembros incluyen, entre otros, furan, indolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, piridazinilo, triazolilo, (*por ejemplo*, 1,2,4-triazolilo),
15 pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, pirrolilo, oxadiazolilo, (*por ejemplo*, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo), imidazolilo, tiofenilo, tiadiazolilo (*por ejemplo*, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo), pirazinilo, isooxazolopiridinilo, dihidropiridooxazinilo y tetrazolilo. El término "anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente
20 seleccionados entre N, O, y S" debe interpretarse en consecuencia.

De acuerdo con la presente "modulador", significa, por ejemplo, un compuesto de la invención, que modula, disminuye o reduce los niveles de una proteína específica (*por ejemplo*, factor B del complemento). La cantidad de una proteína específica (*por ejemplo*, factor B del complemento) modulada se puede medir comparando la cantidad de proteína
25 específica (*por ejemplo*, factor B del complemento) remanente luego del tratamiento con un compuesto de la invención en comparación con la cantidad o nivel inicial de la proteína específica (*por ejemplo*, factor B del complemento) presente conforme lo medido antes del tratamiento con un compuesto de la invención.

De acuerdo con la presente "inhibidor", significa, por ejemplo, un compuesto de la
30 invención, que inhibe o reduce la actividad de por lo menos un componente de la vía del complemento, por ejemplo, el compuesto inhibe la unión de un componente a otro componente de la vía. Por ejemplo, la vía del complemento es la vía alternativa del

complemento. Por ejemplo, el componente de la vía del complemento es el factor B del complemento.

De acuerdo con la presente, el término “inhibir”, “inhibición” o “inhibiendo” hace referencia a la reducción o supresión de una determinada afección, síntoma, trastorno o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

El término "cantidad efectiva" de los compuestos descritos en la presente, hace referencia a aquella cantidad de un compuesto terapéutico necesaria o suficiente para cumplir su función prevista dentro de un mamífero. Una cantidad efectiva del compuesto terapéutico puede variar según factores tales como la cantidad del agente causante ya presente en el mamífero, la edad, el sexo y el peso del mamífero, y la capacidad de los compuestos terapéuticos de la presente para tratar afecciones en donde el factor B del complemento juega un papel.

Así, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la invención hace referencia a una cantidad del compuesto de la invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de una enzima o actividad proteica, o mejorará los síntomas, aliviará afecciones, retardará o retrasará la progresión de una enfermedad, o evitará una enfermedad, etc. En una forma de realización, el término “una cantidad terapéuticamente efectiva” hace referencia a la cantidad del compuesto de la invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) por lo menos aliviar, prevenir y/o mejorar parcialmente una afección, un trastorno o una enfermedad (i) mediada por el factor B del complemento, o (ii) asociada con la actividad del factor B del complemento, o (iii) caracterizada por la actividad (normal o anormal) del factor B del complemento: (2) reducir o inhibir la actividad del factor B del complemento; o (3) reducir o inhibir la expresión del factor B del complemento. En otra forma de realización, el término “una cantidad terapéuticamente efectiva” hace referencia a la cantidad del compuesto de la invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para, por lo menos, reducir o inhibir parcialmente la actividad del factor B del complemento; o por lo menos reducir o inhibir parcialmente la expresión del factor B del complemento.

De acuerdo con la presente, el término “tratar”, “tratando” o “tratamiento” en conexión con una enfermedad o trastorno hace referencia en algunas formas de realización, para mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, retardar o detener o reducir el desarrollo de la

enfermedad o por lo menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra forma de realización “tratar”, “tratando” o “tratamiento” hace referencia a aliviar o mejorar por lo menos un parámetro físico, incluidos aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En aún otra forma de realización, “tratar”, “tratando” o “tratamiento” hace referencia a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra forma de realización, “tratar”, “tratando” o “tratamiento” hace referencia a prevenir o retrasar el inicio, el desarrollo o la progresión de la enfermedad o trastorno o un síntoma del mismo.

De acuerdo con la presente, el término “sujeto” o “paciente” hace referencia a mamíferos humanos y no humanos, incluidos, entre otros, primates, conejos, cerdos, caballos, perros, gatos, ovejas y vacas. En ciertas formas de realización, un sujeto o paciente es un ser humano. En algunas formas de realización, el término “paciente” o “sujeto” hace referencia a un ser humano que padece la afección (es decir, la enfermedad o trastorno) descrita en la presente y que se beneficiaría del tratamiento. De acuerdo con la presente, un sujeto “necesita” un tratamiento si dicho sujeto (paciente) se beneficiaría biológica, médicamente o en calidad de vida de dicho tratamiento. En ciertas formas de realización, el sujeto es un humano adulto de por lo menos de unos 18 años de edad. En ciertas formas de realización, el sujeto es un ser humano adulto de aproximadamente 18 a aproximadamente 75 años de edad. En algunas formas de realización, el sujeto es un niño humano de hasta aproximadamente 18 años de edad.

De acuerdo con la presente, el término “prevenir”, “previniendo” o “prevención” de cualquier enfermedad o trastorno hace referencia al tratamiento profiláctico de la enfermedad o trastorno; o retrasar la aparición o progresión de la enfermedad o trastorno.

De acuerdo con la presente, un sujeto “necesita” un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológica, médicamente o en calidad de vida de dicho tratamiento.

De acuerdo con la presente, el término “aproximadamente” hace referencia a un rango de valores +/- 10% de un valor especificado.

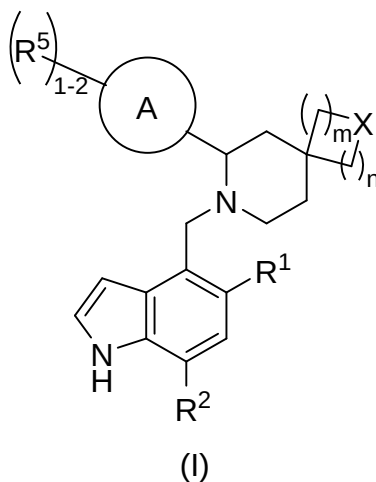
De acuerdo con la presente, el término “uno”, “el” y términos similares utilizados en el contexto de la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse en el sentido que comprenden tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en la presente o que el contexto los contradiga claramente.

De acuerdo con la presente, el término "portador farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una sustancia útil en la preparación o uso de una composición farmacéutica e incluye, por ejemplo, diluyentes, disolventes, medios de dispersión, tensioactivos, antioxidantes, conservantes, agentes isotónicos, agentes tampón, emulsionantes, agentes retardadores de la absorción, sales, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes humectantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes y combinaciones de los mismos, conocidos por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070).

En la presente se describen diversas formas de realización enumeradas de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada forma de realización se pueden combinar con otras con el fin de proporcionar formas de realización adicionales de la invención.

Formas de realización Enumeradas

Forma de realización 1. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde:

X es O o CRX1RX2;

R1 se selecciona entre H, alcoxilo C1-C6, cicloalcoxilo C3-C5, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C5, en donde el alcoxilo C1-C6, alquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C5 están insustituídos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes halógeno;

R2 es alquilo C1-C3 o cicloalquilo C3 en donde el alquilo C1-C3 o cicloalquilo C3 están insustituídos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes halógeno;

RX1 se selecciona entre hidrógeno, fluoro, alquilo C1-C6, y cicloalquilo C3-C5;

RX2 se selecciona entre hidroxilo, fluoro, alquilo C1-C6, y cicloalquilo C3-C5;

5 con la condición que RX1 no sea fluoro cuando RX2 es hidroxilo;

o en donde RX1 y RX2, en combinación con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclo espirocíclico que tiene 3-5 átomos anulares;

A es un anillo fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O, y S;

10 cada R5 se selecciona independientemente entre H, -CO₂R_{5b}, alquilo C1-C6, CH₂CO₂R_{5b}, hidroxialquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C5, heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O, y S, y heterociclilo de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O, y S, en donde el hidroxialquilo C1-C6, alquilo C1-C6, heteroarilo de 5 a 6 miembros y
15 heterociclilo de 4 a 6 miembros están insustituídos o sustituidos con 1 o 2 R_{5a};

cada R_{5a} se selecciona independientemente entre fluoro, hidroxilo y alquilo C1-C6, en donde el alquilo C1-C6 está insustituído o sustituido con 1, 2, o 3 fluoro;

en donde cuando R5 es un heterociclilo de 4 a 6 miembros, dos R_{5a} no son fluoro e hidroxilo sustituido en la misma posición; y

20 R_{5b} se selecciona entre H o alquilo C1-C5;

m es 0 o 1;

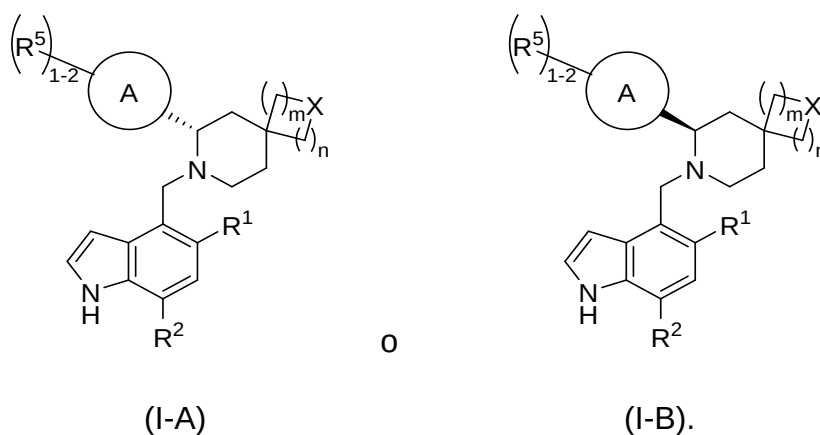
n es 0, 1, o 2;

en donde m y n no sean 0; and

con la condición que

25 cuando X es O, luego m es 1 y n es 1 o 2.

El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la Forma de realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la fórmula (I-A) o (I-B)



El compuesto I-A de acuerdo con la Forma de realización 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₂ se selecciona entre metilo, etilo y ciclopropilo.

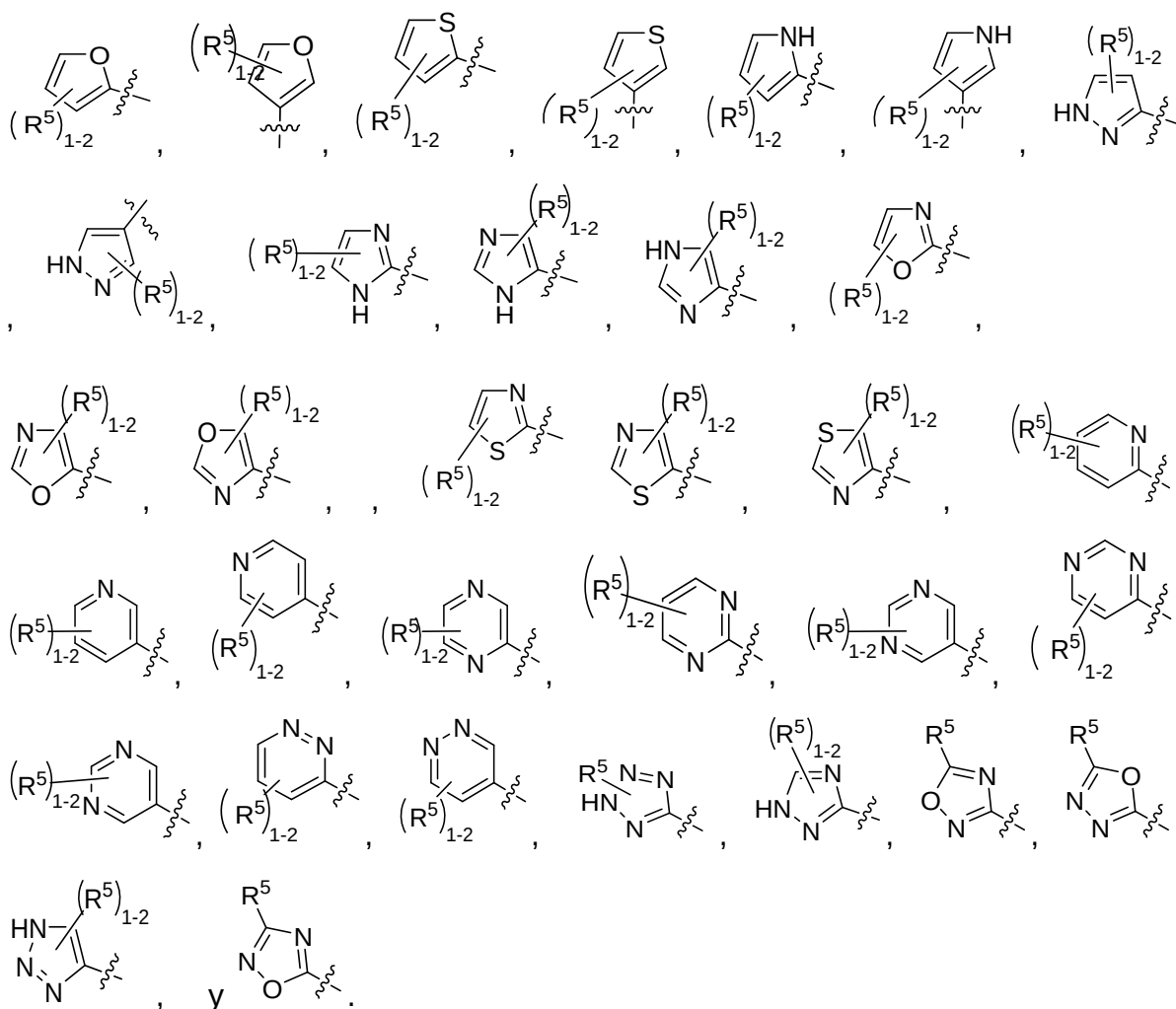
El compuesto de acuerdo con la Forma de realización 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₂ es metilo.

El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es un anillo fenilo.

El compuesto de la Forma de realización 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₅ está sustituido en la posición para del anillo de fenilo.

El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A se selecciona entre furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, isoxadiazolilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo.

El compuesto de acuerdo con la Forma de realización 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A se selecciona entre:



5

El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A está sustituido con 1 R5, y R5 se selecciona entre –CO2H, hidroxialquilo C1-C6, heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, O, y S, y heterociclilo de 4 a 6 miembros que tiene 1 heteroátomo O, en donde el heterociclilo de 4 a 6 miembros está insustituido o sustituido con 0-1 R5a.

El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R5 se selecciona entre CO2R5b, hidroxialquilo C1-C6, heteroarilo de 5 miembros que tiene 2 heteroátomos N, y heterociclilo de 4 a 6 miembros que tiene 1 heteroátomo O, en donde heterociclilo de 4 a 6 miembros está insustituido o sustituido con 1 R5a, en donde R5a es hidroxilo y R5b es H.

El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R5 se selecciona entre –CO₂H, tetrazol, y oxetano sustituido con hidroxilo.

5 El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R5 es –CO₂H.

El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R5 es tetrazol.

10 El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 se selecciona entre alcoxilo C1-C4, alquilo C1-C4 y cicloalquilo C3-C6, en donde el cicloalquilo C3-C6 está insustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes fluoro.

15 El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 se selecciona entre metoxilo, metilo y ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está insustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes fluoro.

El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 se selecciona entre metoxilo, y ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está insustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes fluoro.

20 El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde RX1 y RX2 son fluoro, fluoro y alquilo C1-C6, hidrógeno y fluoro, alquilo C1-C6 e hidroxilo, o hidrógeno e hidroxilo.

25 El compuesto de acuerdo con la Forma de realización 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde RX1 y RX2 son fluoro, fluoro y alquilo C1-C6, o fluoro y H.

El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 1 o 2.

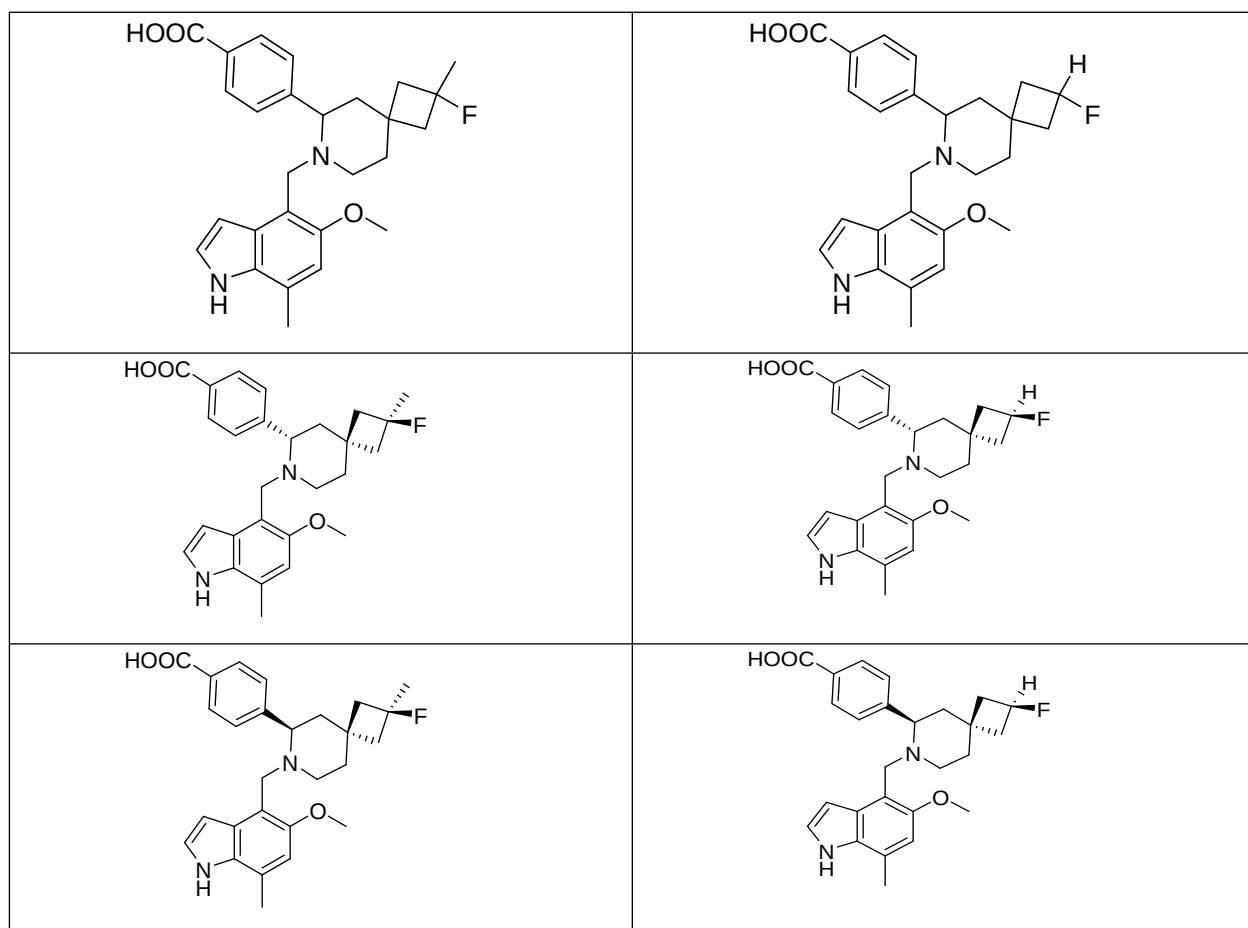
El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es O.

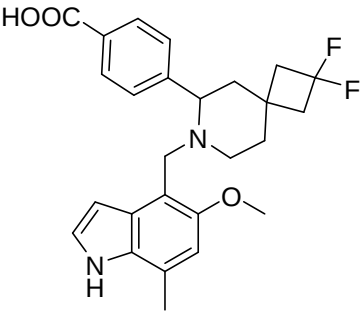
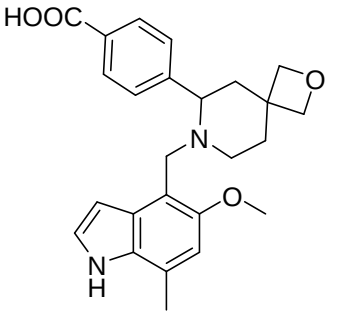
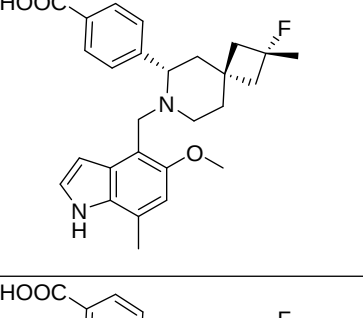
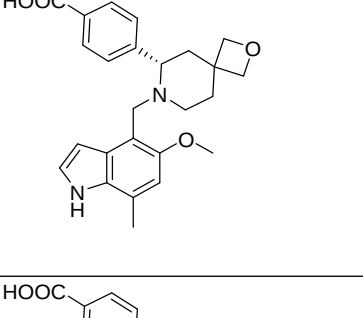
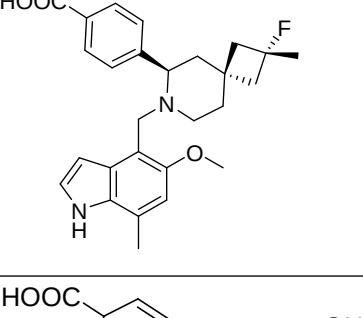
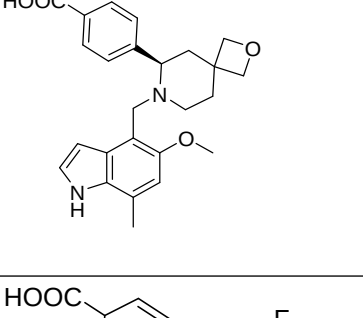
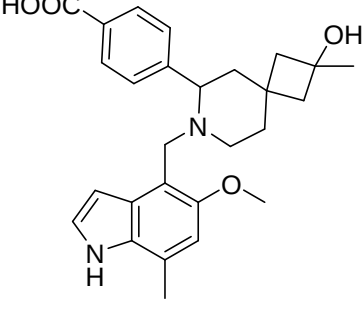
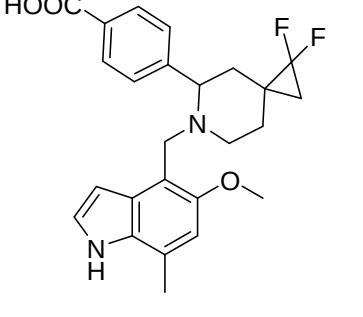
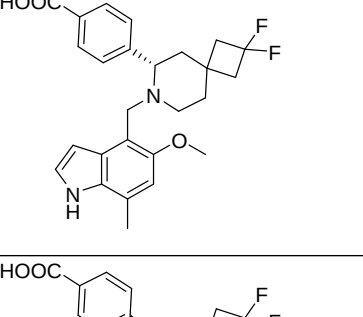
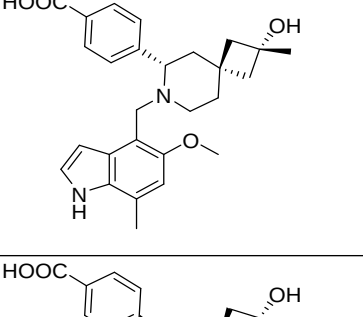
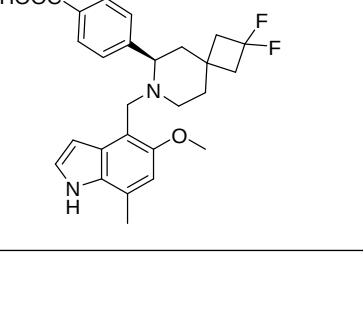
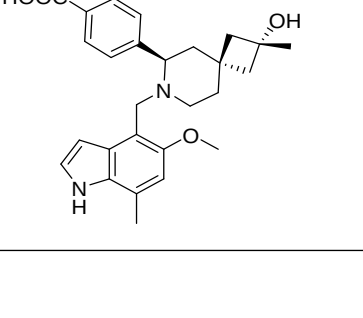
El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es CRX1RX2.

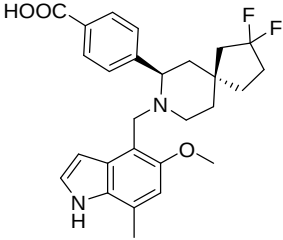
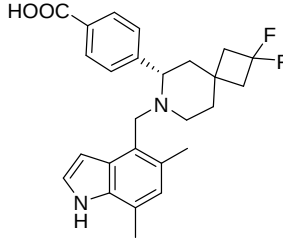
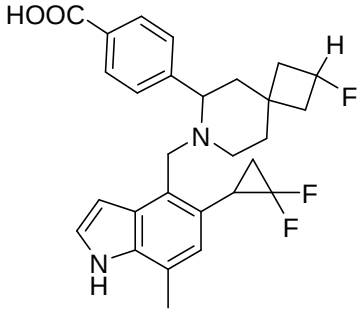
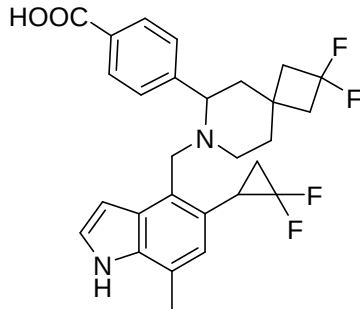
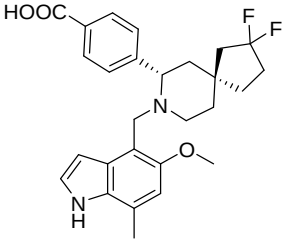
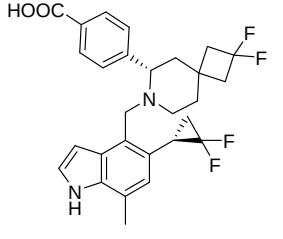
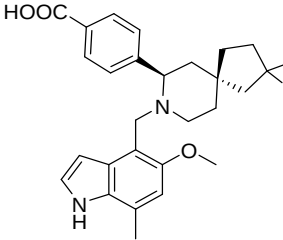
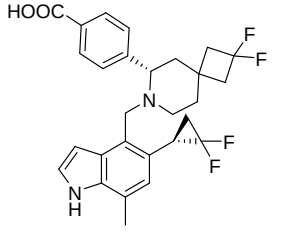
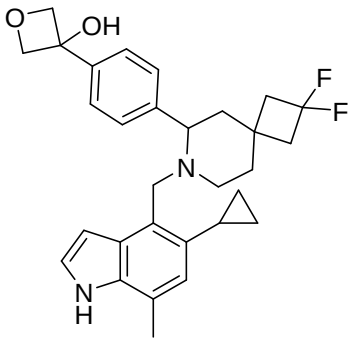
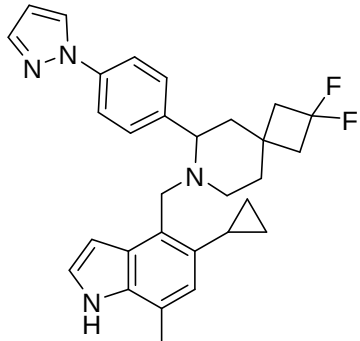
- 5 El compuesto de acuerdo con la Forma de realización 22, en donde RX1 es fluoro, y RX2 se selecciona entre fluoro, y alquilo C1-C6, por ejemplo, metilo.

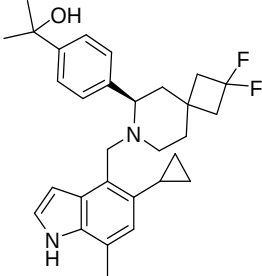
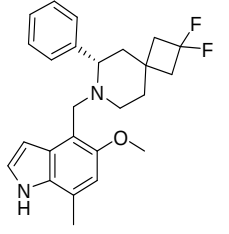
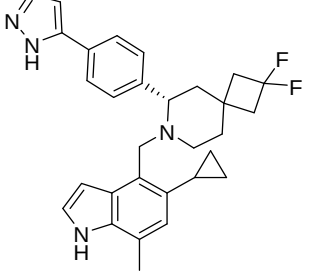
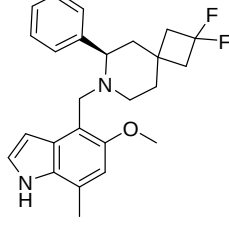
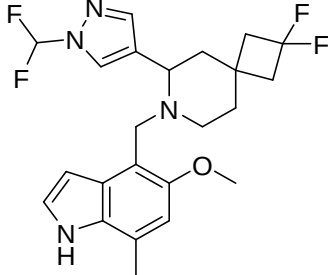
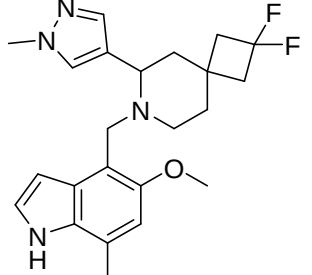
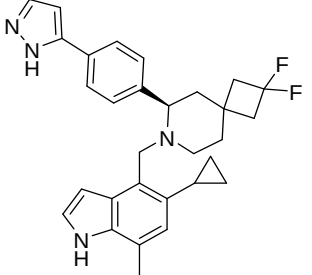
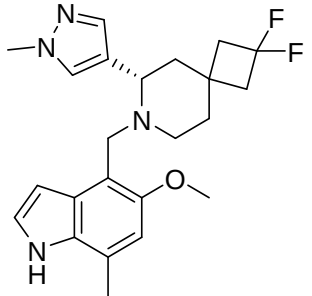
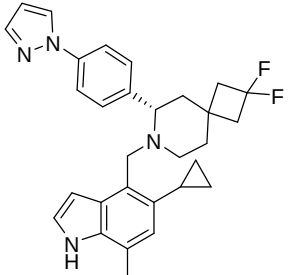
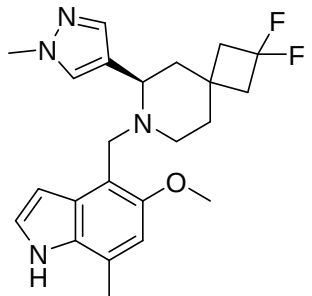
El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R5a es hidroxilo.

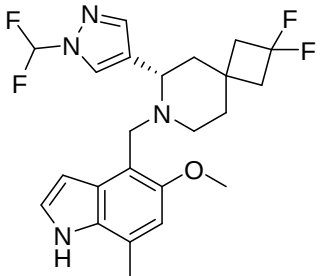
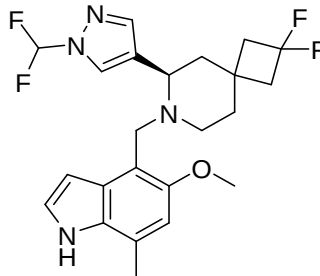
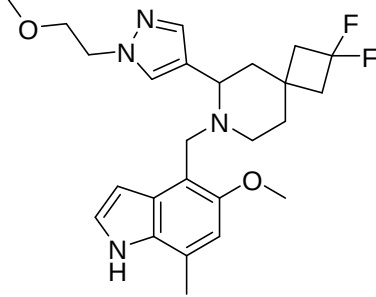
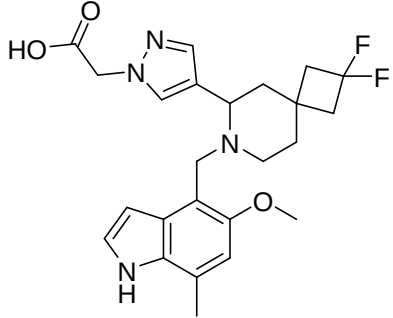
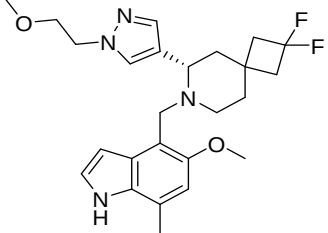
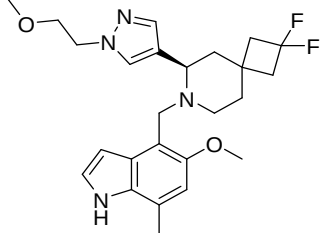
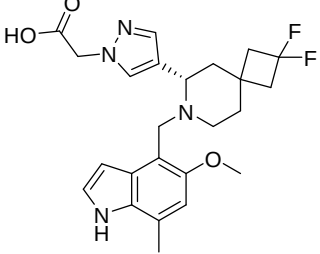
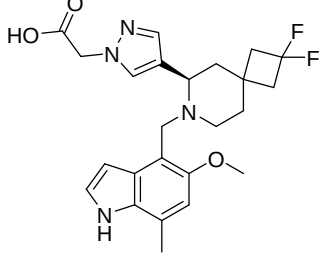
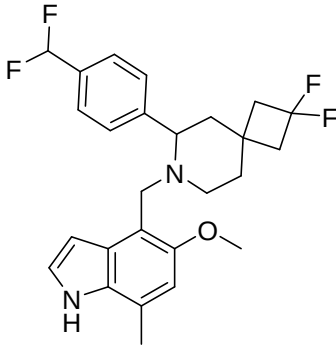
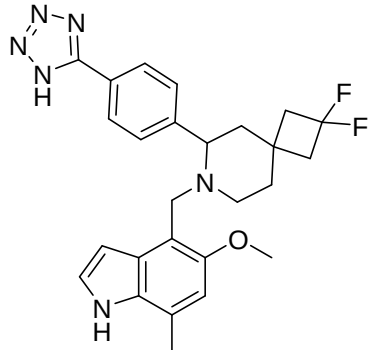
- 10 El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la Forma de realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre:

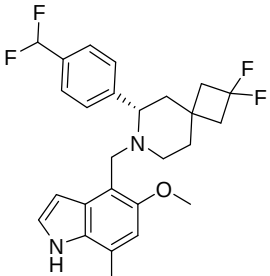
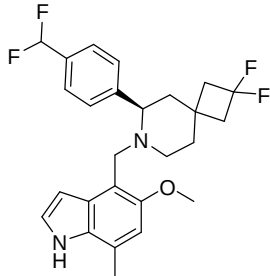
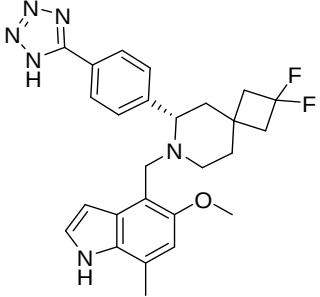
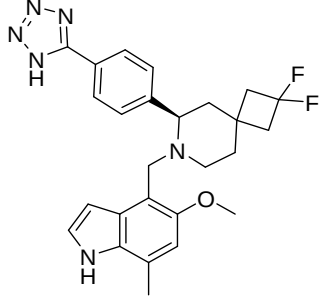
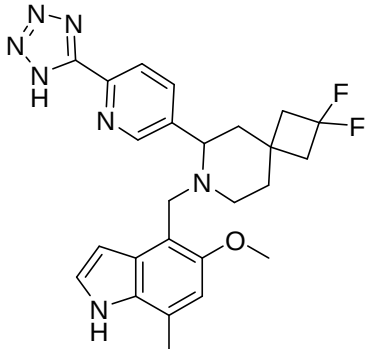
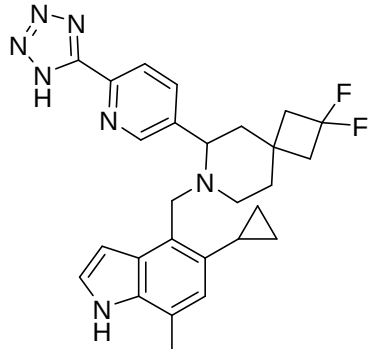
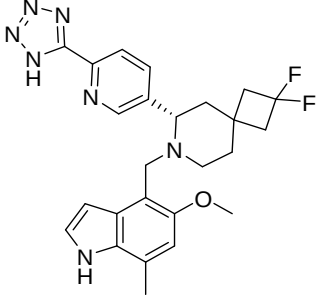
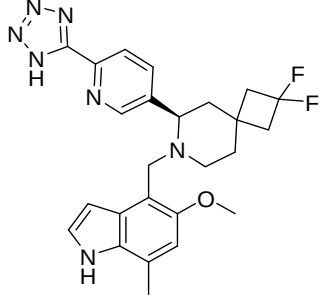
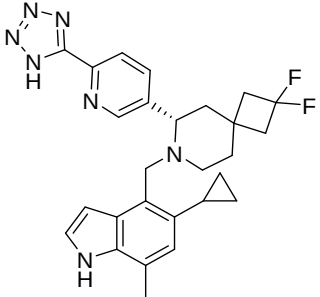
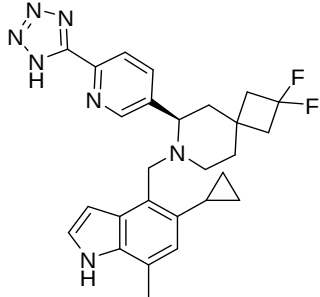


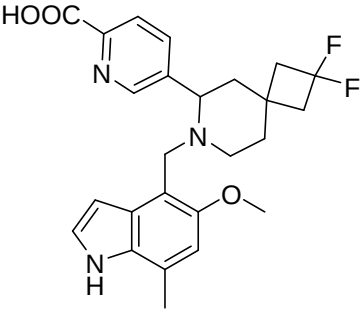
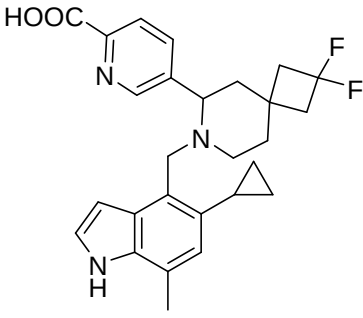
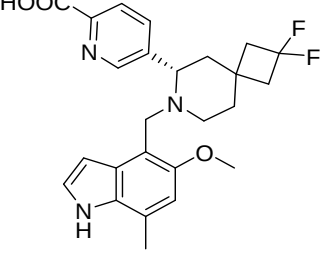
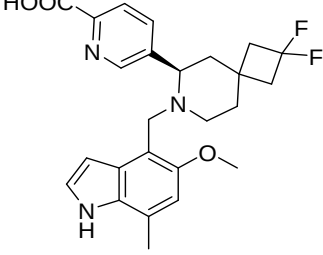
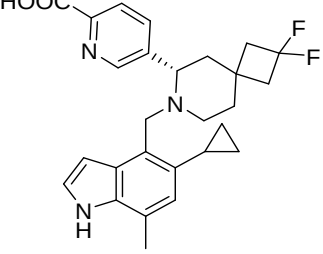
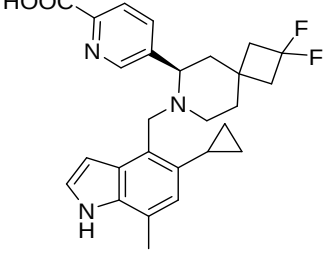
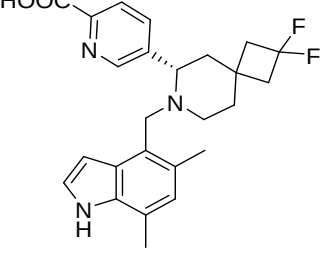
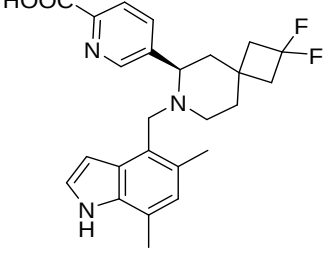
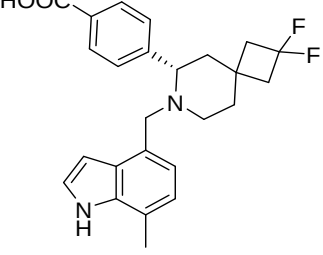
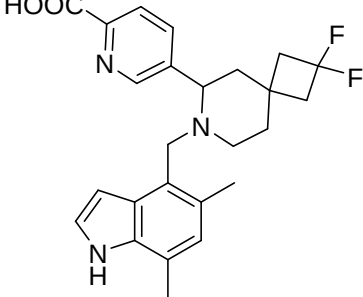
	
	
	
	
	
	

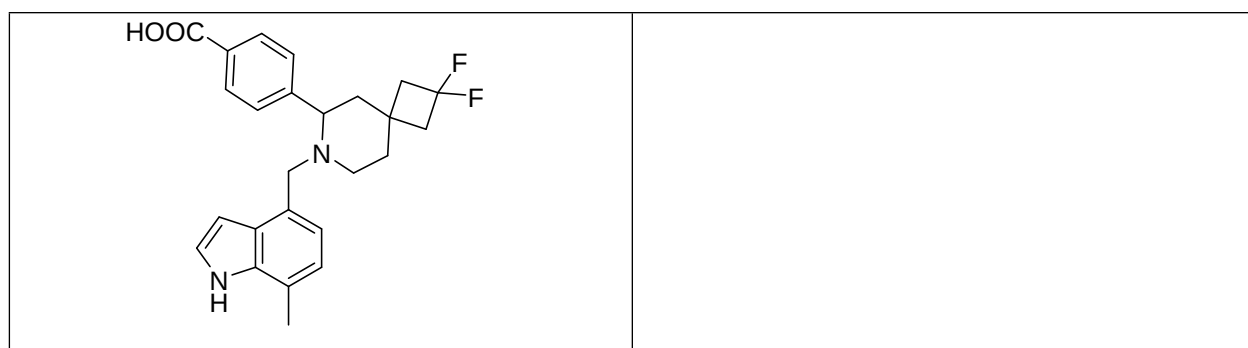
	
	
	
	
	



El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto está presente en por lo menos 90% de exceso enantiomérico, por lo menos 95% de exceso enantiomérico,
 5 o por lo menos 99% de exceso enantiomérico.

El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto está presente en por lo menos 90% de exceso diaestereomérico, por lo menos 95% de exceso diaestereomérico, o por lo menos 99% de exceso diaestereomérico.

10 Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Un método para modular la actividad de la vía alternativa del complemento en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento, en particular mediado por la activación de la vía alternativa del complemento, en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un método para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por la modulación de la vía alternativa del complemento que comprende administrar al sujeto una cantidad
5 terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la desregulación de la vía alternativa del complemento que comprende administrar al sujeto una cantidad
10 terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un método para inhibir la expresión o actividad del factor B del complemento, el método comprende administrar al sujeto un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El método de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 29 y 31 a 33, en
15 donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocoroiditis en perdigones, oftalmía simpática, penfigoide dicatrical ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artéctica, inflamación postoperatoria,
20 oclusión de la vena retiniana, glaucoma, distrofia retiniana en forma de panal de Doyme/Malattia leventinese, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, distrofia macular retiniana de aparición tardía, distrofia macular de Carolina del Norte, enfermedad de Stargardt, enfermedades inflamatorias de la córnea, trastornos neurológicos como esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, síndrome de Guillain Barré, lesión de la médula espinal, lesión
25 cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, neuropatía motora multifocal, trastornos del espectro autista, esquizofrenia, neurotoxicidad inducida por fármacos; trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, como complicaciones de la hemodiálisis, rechazo hiperagudo de aloinjertos, rechazo de
30 xenoinjertos, toxicidad inducida por interleucina-2 durante el tratamiento con IL-2, trastornos inflamatorios, hemoglobinuria paroxística nocturna, glomerulonefritis C3 (incluida la

enfermedad de depósitos densos y glomerulonefritis C3), nefropatía por IgA, nefropatía membranosa, incluyendo nefropatía membranosa idiopática, nefropatía diabética, síndrome urémico hemolítico atípico, síndrome urémico hemolítico, STEC-HUS (síndrome urémico hemolítico de Escherichia coli productor de toxina Shiga), periodontitis, deficiencia de CD55
5 con hiperactivación del complemento, trombosis angiopática, enteropatía perdedora de proteínas (síndrome de CHAPLE), inflamación o enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia con balón, síndrome post-bomba en bypass cardiopulmonar o bypass renal, aterosclerosis,
10 hemodiálisis, isquemia renal, lesión renal aguda, reperfusión de la arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis; COVID-19, trastornos por complejos inmunitarios y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, osteoartritis, espondiloartropatías que incluyen artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis lúpica, nefritis LES, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica,
15 regeneración tisular, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, embolia e infarto pulmonar, neumonía, enfermedades por polvo fibrogénico, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, Síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis pauci
20 inmune, incluidas vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), otras vasculitis, incluida la vasculitis de Henoch-Schönlein, vasculitis de Buerger, crioglobulinemia, enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu, inflamación asociada a complejos inmunes, síndrome antifosfolípido, glomerulonefritis y obesidad; trombocitopenia inmunitaria, enfermedad de aglutininas frías, anemia hemolítica autoinmune cálida (wAIHA),
25 púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), aneurismas de la aorta abdominal y enfermedad de Graves

Un método para tratar degeneración macular relacionada con la edad que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 27,
30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de la expresión o actividad del factor B del complemento, en un sujeto que lo necesita.

5 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la desregulación de la vía alternativa del complemento.

El compuesto para su uso de acuerdo con la Forma de realización 39, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona
10 entre degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocorioditis en perdigones, oftalmía simpática, penfigoide dicatrical ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artéctica, inflamación postoperatoria, oclusión de la vena retiniana,
15 glaucoma, distrofia retiniana en forma de panal de Doyne/Malattia leventinese, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, distrofia macular retiniana de aparición tardía, distrofia macular de Carolina del Norte, enfermedad de Stargardt, enfermedades inflamatorias de la córnea, trastornos neurológicos como esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, síndrome de Guillain Barré, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, enfermedad de
20 Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, neuropatía motora multifocal, trastornos del espectro autista, esquizofrenia, neurotoxicidad inducida por fármacos; trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, como complicaciones de la hemodiálisis, rechazo hiperagudo de aloinjertos, rechazo de xenoinjertos, toxicidad inducida por interleucina-2 durante el
25 tratamiento con IL-2, trastornos inflamatorios, hemoglobinuria paroxística nocturna, glomerulonefritis C3 (incluida la enfermedad de depósitos densos y glomerulonefritis C3), nefropatía por IgA, nefropatía membranosa, incluyendo nefropatía membranosa idiopática, nefropatía diabética, síndrome urémico hemolítico atípico, síndrome urémico hemolítico, STEC-HUS (síndrome urémico hemolítico de Escherichia coli productor de toxina Shiga),
30 periodontitis, deficiencia de CD55 con hiperactivación del complemento, trombosis angiopática, enteropatía perdedora de proteínas (síndrome de CHAPLE), inflamación o enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad

respiratoria del adulto, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia con balón, síndrome post-bomba en bypass cardiopulmonar o bypass renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, lesión renal aguda, reperfusión de la arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis; COVID-19, trastornos por complejos inmunitarios y enfermedades autoinmunes, 5 artritis reumatoide, osteoartritis, espondiloartropatías que incluyen artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis lúpica, nefritis LES, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, regeneración tisular, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), asma, enfermedad pulmonar obstructiva 10 crónica (EPOC), enfisema, embolia e infarto pulmonar, neumonía, enfermedades por polvo fibrogénico, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, Síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis pauci inmune, incluidas vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), otras vasculitis, incluida la vasculitis de Henoch-Schönlein, vasculitis de Buerger, crioglobulinemia, enfermedad de Kawasaki, arteritis de 15 Takayasu, inflamación asociada a complejos inmunes, síndrome antifosfolípido, glomerulonefritis y obesidad; trombocitopenia inmunitaria, enfermedad de aglutininas frías, anemia hemolítica autoinmune cálida (wAIHA), púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), aneurismas de la aorta abdominal y enfermedad de Graves.

20 El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento o activación de la vía alternativa del complemento.

25 El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado entre degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocorioiditis en perdigones, oftalmía simpática, 30 penfigoide dicatrical ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artéctica, inflamación postoperatoria, oclusión de la vena retiniana, glaucoma, distrofia retiniana en forma de panal de Doyne/Malattia leventinese, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, distrofia

macular retiniana de aparición tardía, distrofia macular de Carolina del Norte, enfermedad de Stargardt, enfermedades inflamatorias de la córnea, trastornos neurológicos como esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, síndrome de Guillain Barré, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, neuropatía motora multifocal, trastornos del espectro autista, esquizofrenia, neurotoxicidad inducida por fármacos; trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, como complicaciones de la hemodiálisis, rechazo hiperagudo de aloinjertos, rechazo de xenoinjertos, toxicidad inducida por interleucina-2 durante el tratamiento con IL-2, trastornos inflamatorios, hemoglobinuria paroxística nocturna, glomerulonefritis C3 (incluida la enfermedad de depósitos densos y glomerulonefritis C3), nefropatía por IgA, nefropatía membranosa, incluyendo nefropatía membranosa idiopática, nefropatía diabética, síndrome urémico hemolítico atípico, síndrome urémico hemolítico, STEC-HUS (síndrome urémico hemolítico de Escherichia coli productor de toxina Shiga), periodontitis, deficiencia de CD55 con hiperactivación del complemento, trombosis angiopática, enteropatía perdedora de proteínas (síndrome de CHAPLE), inflamación o enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia con balón, síndrome post-bomba en bypass cardiopulmonar o bypass renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, lesión renal aguda, reperfusión de la arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis; COVID-19, trastornos por complejos inmunitarios y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, osteoartritis, espondiloartropatías que incluyen artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis lúpica, nefritis LES, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, regeneración tisular, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, embolia e infarto pulmonar, neumonía, enfermedades por polvo fibrogénico, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, Síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis pauci inmune, incluidas vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), otras vasculitis, incluida la vasculitis de Henoch-Schönlein, vasculitis de Buerger, crioglobulinemia, enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu, inflamación asociada a complejos inmunes, síndrome antifosfolípido, glomerulonefritis y obesidad; trombocitopenia

inmunitaria, enfermedad de aglutininas frías, anemia hemolítica autoinmune cálida (wAIHA), púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), aneurismas de la aorta abdominal y enfermedad de Graves.

5 El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento o activación de la vía alternativa del complemento.

10 El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que es afectado por la modulación de la vía alternativa del complemento.

15 El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado entre degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocorioditis en perdigones, oftalmía simpática, penfigoide dicatrical ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artéctica, inflamación postoperatoria, oclusión de la vena retiniana, glaucoma, distrofia retiniana en forma de panal de Doyne/Malattia
20 leventinese, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, distrofia macular retiniana de aparición tardía, distrofia macular de Carolina del Norte, enfermedad de Stargardt, enfermedades inflamatorias de la córnea, trastornos neurológicos como esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, síndrome de Guillain Barré, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, esclerosis
25 lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, neuropatía motora multifocal, trastornos del espectro autista, esquizofrenia, neurotoxicidad inducida por fármacos; trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, como complicaciones de la hemodiálisis, rechazo hiperagudo de aloinjertos, rechazo de xenoinjertos, toxicidad inducida por interleucina-2 durante el tratamiento con IL-2, trastornos inflamatorios,
30 hemoglobinuria paroxística nocturna, glomerulonefritis C3 (incluida la enfermedad de depósitos densos y glomerulonefritis C3), nefropatía por IgA, nefropatía membranosa,

incluyendo nefropatía membranosa idiopática, nefropatía diabética, síndrome urémico hemolítico atípico, síndrome urémico hemolítico, STEC-HUS (síndrome urémico hemolítico de *Escherichia coli* productor de toxina Shiga), periodontitis, deficiencia de CD55 con hiperactivación del complemento, trombosis angiopática, enteropatía perdedora de proteínas (síndrome de CHAPLE), inflamación o enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia con balón, síndrome post-bomba en bypass cardiopulmonar o bypass renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, lesión renal aguda, reperfusión de la arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis; COVID-19, trastornos por complejos inmunitarios y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, osteoartritis, espondiloartropatías que incluyen artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis lúpica, nefritis LES, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, regeneración tisular, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, embolia e infarto pulmonar, neumonía, enfermedades por polvo fibrogénico, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, Síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis pauci inmune, incluidas vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), otras vasculitis, incluida la vasculitis de Henoch-Schönlein, vasculitis de Buerger, crioglobulinemia, enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu, inflamación asociada a complejos inmunes, síndrome antifosfolípido, glomerulonefritis y obesidad; trombocitopenia inmunitaria, enfermedad de aglutininas frías, anemia hemolítica autoinmune cálida (wAIHA), púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), aneurismas de la aorta abdominal y enfermedad de Graves.

El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de degeneración macular relacionada con la edad.

Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y de los procedimientos, los compuestos pueden presentarse en forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas diastereoméricas, dependiendo. sobre el número de centros asimétricos. La invención pretende incluir todos estos isómeros posibles, incluidas mezclas racémicas, mezclas enantioméricamente enriquecidas, mezclas diastereoméricas y formas

ópticamente puras. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido o trisustituido, el o los sustituyentes cicloalquilo pueden tener una configuración cis o trans. La invención incluye configuraciones cis y trans de grupos cicloalquilo sustituidos, por ejemplo, un grupo ciclobutilo, así como mezclas de los mismos. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas. En particular, cuando un anillo heteroarilo que contiene N como átomo del anillo es 2-piridona, por ejemplo, se incluyen tautómeros donde el carbonilo se representa como un hidroxilo (por ejemplo, 2-hidroxipiridina).

La separación de los isómeros cis y trans se puede lograr siguiendo métodos conocidos por el experto en la técnica, tales como métodos cromatográficos, con herramientas tales como HPLC (Cromatografía líquida de alta resolución), Cromatografía en capa fina, SFC (Cromatografía de fluidos supercríticos), GC (Cromatografía de Gases), o técnicas de recristalización.

Sales farmacéuticamente aceptables

De acuerdo con la presente, los términos "sal" o "sales" hacen referencia a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" hace referencia a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de la invención y que normalmente no son biológicamente o por otro motivo indeseables. Los compuestos de la invención pueden ser capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

Se pueden formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los que se pueden derivar

sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, y similares. En una forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I) están en forma de HCl o sal de ácido fórmico.

Se pueden formar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con bases orgánicas e inorgánicas. Las bases inorgánicas de las que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas formas de realización, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas de las que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógenofosfato/dihidrógenofosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos en forma de sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, cobre, isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina o trometamina.

Compuestos marcados isotópicamente

Toda fórmula proporcionada en la presente también tiene por objeto representar las formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas por las fórmulas expuestas en la presente, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}O , ^{15}N , ^{18}F , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I respectivamente. La invención incluye varios compuestos marcados isotópicamente tal como se definen en la presente, por ejemplo aquellos en los que se introducen isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos, como ^2H y ^{13}C . Estos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o de imágenes, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluidos ensayos de distribución de fármacos o sustratos en tejido, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Los compuestos de la fórmula (I), o subfórmulas de los mismos, marcados isotópicamente, generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos y esquemas generales adjuntos usando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I), o cualquiera de las subfórmulas del mismo. La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente el deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" de acuerdo con la presente hace referencia a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de la presente invención se indica como deuterio, dicho

compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de por lo menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), por lo menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), por lo menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), por lo menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), por lo menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), por lo menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), por lo menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), por lo menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), por lo menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o por lo menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, *por ejemplo*, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Los compuestos de la invención, es *decir*, los compuestos de las fórmulas (I), (I-A), (I-B), que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I), o subfórmulas de los mismos, mediante procedimientos conocidos de formación de cocristales. Dichos procedimientos incluyen triturar, calentar, cosublimar, co-fundir o poner en contacto en solución compuestos de (I), (I-A), (I-B) con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y aislar los cocristales formados de ese modo. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descritos en WO 2004/078163.

Todos los métodos descritos en la presente se pueden ejecutar en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o terminología ejemplificativa (por ejemplo, "tal como") en la presente tiene por objeto simplemente iluminar mejor la divulgación y no plantea una limitación en el alcance de la invención reivindicada.

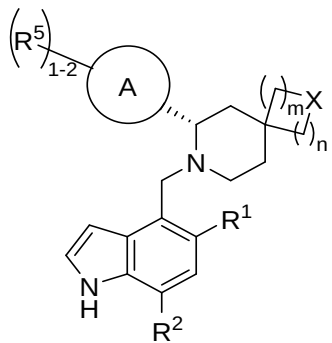
Cualquier centro asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del o los compuestos de la invención puede estar presente en la configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo la configuración (R)-, (S)- o (R,S)-. En ciertas formas de realización, por ejemplo, como mezcla de enantiómeros, cada centro asimétrico está presente en por lo menos 10% de exceso enantiomérico, por lo menos 20% de exceso enantiomérico, por lo menos 30% de exceso enantiomérico, por lo menos 40% de exceso enantiomérico, por lo menos 50% de exceso enantiomérico, por lo menos 60% de exceso enantiomérico, por lo menos 70% de exceso enantiomérico, por lo menos 80% de exceso

enantiomérico, por lo menos 90% de exceso enantiomérico, por lo menos 95% de exceso enantiomérico, o por lo menos 99% de exceso enantiomérico. En ciertas formas de realización, por ejemplo, en la forma enantioméricamente enriquecida, cada centro asimétrico está presente en por lo menos 50% de exceso enantiomérico, por lo menos 60% de exceso enantiomérico, por lo menos 70% de exceso enantiomérico, por lo menos 80% de exceso enantiomérico, por lo menos 90% de exceso enantiomérico, por lo menos 95% de exceso enantiomérico, o por lo menos 99% de exceso enantiomérico. Así, los compuestos de la invención pueden estar presentes en una mezcla racémica o en forma enantioméricamente enriquecida o en forma enantiopura o como una mezcla diaestereoisómeros.

En una forma de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presente en por lo menos 90% de exceso enantiomérico, por lo menos 95% de exceso enantiomérico, o por lo menos 99% de exceso enantiomérico.

En una forma de realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presente en por lo menos 90% de exceso diaestereomérico, por lo menos 95% de exceso diaestereomérico, o por lo menos 99% de exceso diaestereomérico.

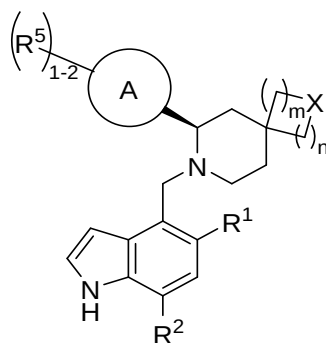
En una forma de realización, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de las fórmulas (I-A):



(I-A),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹, R², R⁵, A, X, n y m se definen de acuerdo con la Forma de realización 1. En particular, R¹, R², R⁵, A, X, n y m pueden definirse de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 25.

En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de las fórmulas (I-B):



(I-B),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^5 , A, X, n y m se definen de acuerdo con la Forma de realización 1. En particular, R^1 , R^2 , R^5 , A, X, n y m pueden definirse de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1 a 25.

En las fórmulas de la presente solicitud el término " $\diagup$ " en C-sp³ indica la estereoquímica absoluta, ya sea (R) o (S). En las fórmulas de la presente solicitud el término "....." en C-sp³ indica la estereoquímica absoluta, ya sea (R) o (S). En las fórmulas de la presente solicitud el término " $\diagup$ " en C-sp³ representa un enlace covalente en donde la estereoquímica del enlace no está definida. Esto significa que el término " $\diagup$ " en C-sp³ comprende una configuración (S) o una configuración (R) del respectivo centro quiral. Además también pueden estar presentes mezclas. En consecuencia, mezclas de estereoisómeros, *por ejemplo*, mezclas de enantiómeros, tales como racematos, y/o mezclas de diaestereoisómeros están comprendidos por la presente invención.

Para evitar dudas, cuando las estructuras compuestas se representan con una estereoquímica indefinida con respecto a cualquier grupo R, representado por un enlace ($\diagup$), esto significa que el centro asimétrico tiene una configuración (R) o (S), o existe como una mezcla de las mismas y se declara como tal.

Para evitar dudas, en cualquiera de las fórmulas de la presente solicitud cuando el grupo R^5 se representa con unión al anillo A, esto significa que el o los grupos R^5 pueden unirse mediante un átomo de carbono o heteroátomo, *por ejemplo*, nitrógeno.

Para evitar dudas, las estructuras de los compuestos representadas en la presente, cuando sea apropiado, pueden existir en su forma zwitteriónica..

En consecuencia, de acuerdo con la presente un compuesto de la invención puede estar en la forma de uno de los posibles estereoisómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, *por ejemplo*, como estereoisómeros, diastereómeros,

isómeros ópticos, racematos sustancialmente puros geométricos (cis o trans) o mezclas de los mismos.

Todas las mezclas de estereoisómeros resultantes pueden separarse en base a las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros, diastereómeros, racematos, puros o sustancialmente puros, geométricos u ópticos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Todos los racematos resultantes de compuestos de la presente invención o de intermedios se pueden resolver en isómeros ópticos (enantiómeros) mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diastereoméricas de estos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activos, y liberando el compuesto básico o ácido ópticamente activo. En particular, un resto básico puede, por lo tanto, emplearse para resolver los compuestos de la presente invención convirtiéndolos en sus antípodas ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccionaria de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluol tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los compuestos racémicos de la presente invención o los intermedios racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

Además, los compuestos de la invención, incluidas sus sales, pueden obtenerse también en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la invención pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se entiende que la divulgación comprende formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" hace referencia a un complejo molecular de un compuesto de la invención (incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables) con una o más moléculas de disolvente. Dichas moléculas de disolvente son las utilizadas habitualmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol y similares. El término "hidrato" hace referencia al complejo donde la molécula de disolvente es agua. El experto en la técnica podrá identificar la presencia de solvatos con herramientas como la NMR.

Los compuestos de la invención, incluyendo sus sales, hidratos y solvatos, pueden formar inherentemente o por diseño polimorfos.

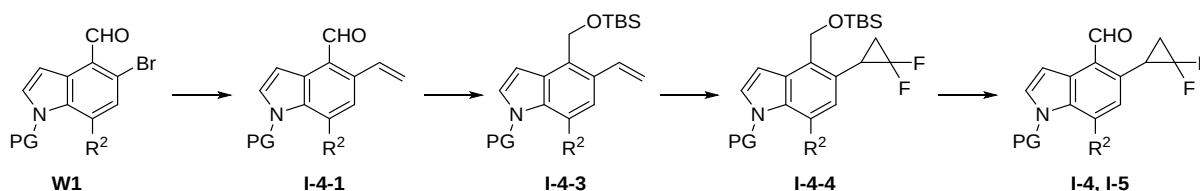
Métodos de elaboración

Los compuestos de la invención pueden prepararse de diversas formas conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. A modo de ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los métodos descritos a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones de los mismos según lo consideren los expertos en la técnica.

En general, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas proporcionados *infra*.

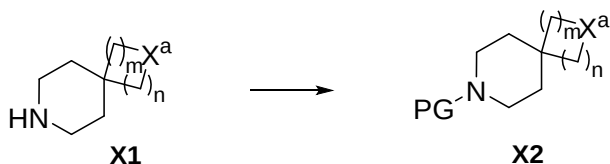
Los compuestos proporcionados en la presente se pueden preparar de acuerdo con los siguientes Ejemplos. En los siguientes Esquemas, R^1 , R^2 , R^5 , A, X, n y m se definen de acuerdo con la Forma de realización enumerada 1. En una forma de realización, R^1 , R^2 , R^5 , A, X, n y m se definen según cualquiera de las Formas de realización enumeradas 1 a 25. PG hace referencia a grupos protectores. Los grupos protectores adecuados son conocidos por los expertos en la técnica y éstos u otros grupos protectores pueden emplearse en cualquier esquema. Las definiciones adicionales serán proporcionadas según corresponda en los Esquemas Generales a continuación.

Esquema General 1



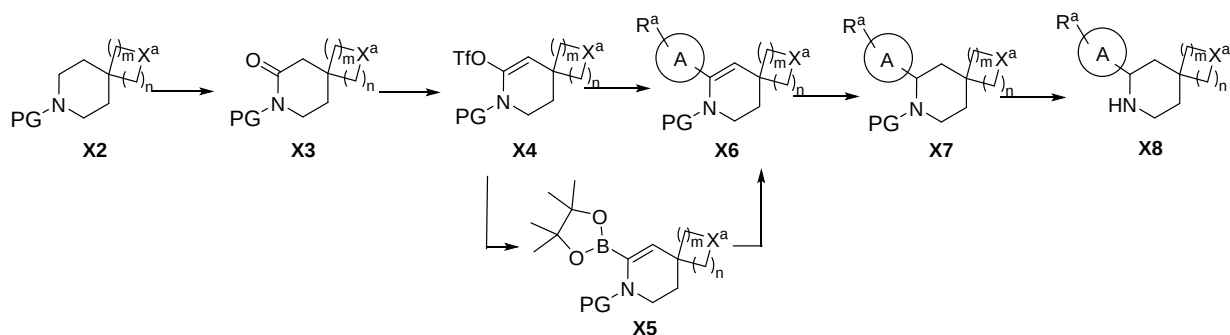
Los intermedios **I-4** y **I-5** se pueden preparar conforme lo indicado en el **Esquema General 1**. El indol **W1** se puede transformar en **I-4-1** utilizando un acoplamiento Suzuki con un vinil boronato. **I-4-1** además puede ser transformado en **I-4-3** luego de la reducción del aldehído con borohidruro de sodio y la introducción de un grupo protector de TBS mediante sustitución electrófila con TBSCl y una base. El alqueno de **I-4-3** se puede reaccionar con Me_3SiCF_3 y yoduro de potasio a temperatura elevada para acceder a **I-4-4**. Los intermedios **I-4** y **I-5** pueden ser obtenidos a través de la desprotección del alcohol empleando TBAF, seguida de oxidación usando MnO_2 .

Esquema General 2



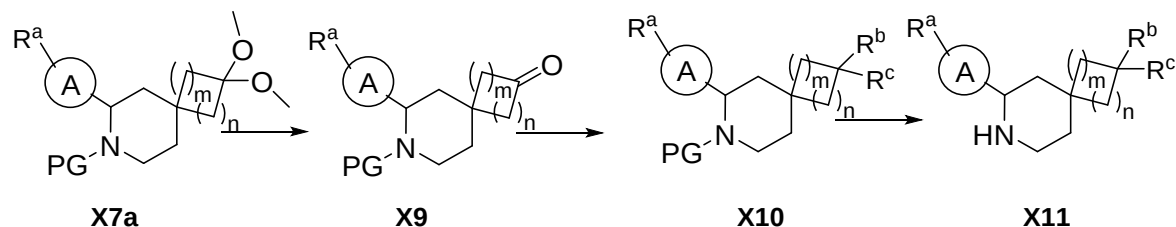
Las aminas protegidas **X2** se pueden preparar conforme lo indicado por el **Esquema General 2**. Las aminas secundarias disponibles comercialmente se pueden proteger mediante reacción con un electrófilo apropiado (por ejemplo, Boc_2O). X^a se selecciona entre X, $\text{C}=\text{O}$, o un cetal (por ejemplo, X^a es $\text{C}(\text{OMe})_2$). El cetal se puede obtener haciendo reaccionar la cetona (X^a es $\text{C}=\text{O}$) con metanol en condiciones ácidas.

Esquema General 3



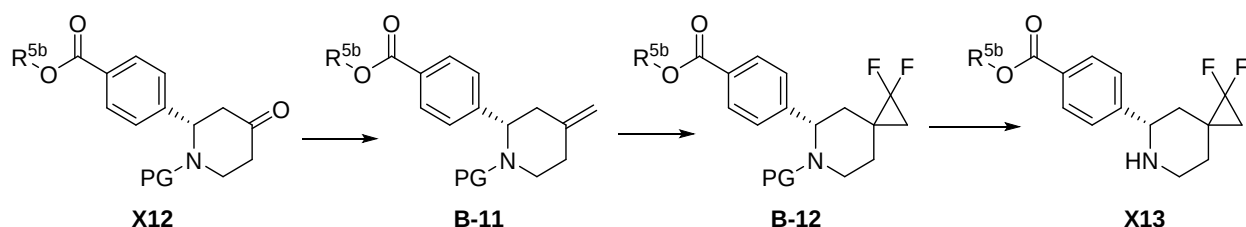
Las aminas como **X8** pueden ser obtenidas conforme lo descrito por el **Esquema General 3**. En el Esquema General 3, R^a tiene la misma definición que R^5 , con la excepción que cuando R^5 es tetrazol, R^a es $-\text{CN}$. X^a está definido en el Esquema General 2. **X2** se oxida con tricloruro de rutenio y peryodato de sodio para formar la lactama. **X3**. El triflato de vinilo **X4** puede obtenerse por tratamiento con N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) en condiciones básicas. **X4** se puede transformar en **X6** mediante acoplamiento Suzuki catalizado por paladio con un boronato apropiado. Alternativamente, la borilación Miyura de **X4** puede producir **X5**, que puede reaccionar adicionalmente con un haluro de arilo apropiado para proporcionar **X6**. La reducción de olefina **X6** se logra por hidrogenación. La desprotección de **X7** puede proporcionar **X8**.

Esquema General 4



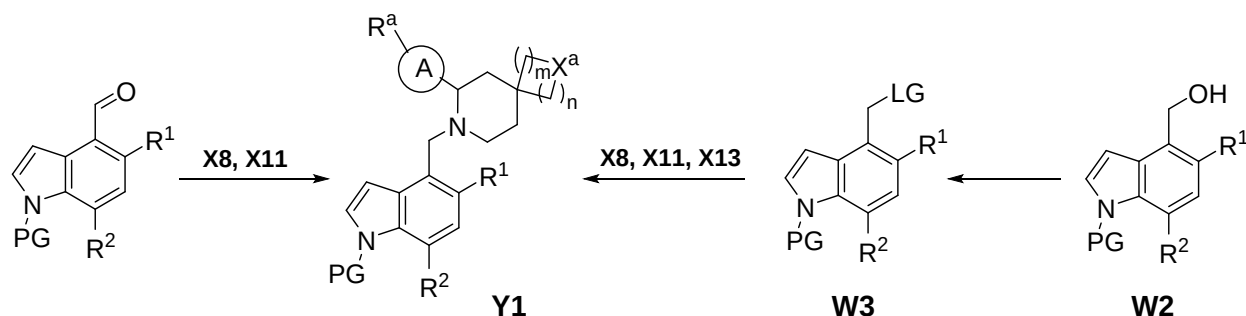
La funcionalización de la amina **X7a**, en donde X^a es $C(OMe)_2$, se describe en el **Esquema General 4**. R^a está definido en el Esquema General 3. La escisión del cetal se logra mediante hidrólisis en condiciones ácidas. La cetona puede transformarse adicionalmente en **X10**, en donde el alcohol se forma por reducción con borohidruro de sodio ($R^b = H$, $R^c = OH$). Alternativamente, la adición nucleofílica de un reactivo organometálico como el bromuro de metilmagnesio puede producir un alcohol terciario ($R^b = CH_3$, $R^c = OH$). La transformación de $R^c = OH$ a $R^c = F$ se puede lograr mediante fluoración electrofílica o transformación del alcohol en un grupo saliente seguida de fluoración nucleofílica. La desprotección de **X10** puede producir **X11** conforme lo descrito precedentemente.

Esquema General 5



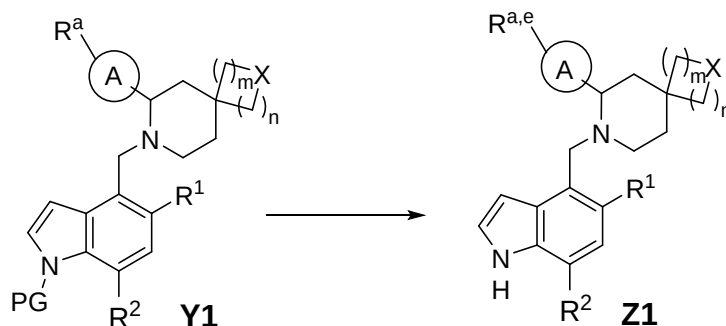
La síntesis de la amina **X13**, está descrita en el **Esquema General 5**. La cetona **X12** se olefina usando el reactivo de Wittig. La ciclopropanación de **B-11** se ejecuta conforme lo descrito precedentemente. Por último, se realiza la desprotección de **B-12**.

Esquema General 6



Los indol aldehídos pueden acoplarse con las aminas cíclicas descritas anteriormente empleando condiciones de alquilación reductiva, por ejemplo un tratamiento con triacetoxiborohidruro sódico en DCE, para proporcionar **Y1**, conforme lo descrito en el **Esquema General 6**. R^a está definido en el Esquema General 3. Alternativamente el grupo hidroximetil en los hidroximetil indoles **W2** puede convertirse en un grupo saliente (LG, por ejemplo, cloruro) **W3** mediante tratamiento con cloruro cianúrico. **W3** se puede hacer reaccionar con una amina cíclica en presencia de una base como DIPEA en un disolvente como DMF a temperaturas que oscilan entre 0 °C y 50 °C para proporcionar **Y1**.

Esquema General 7

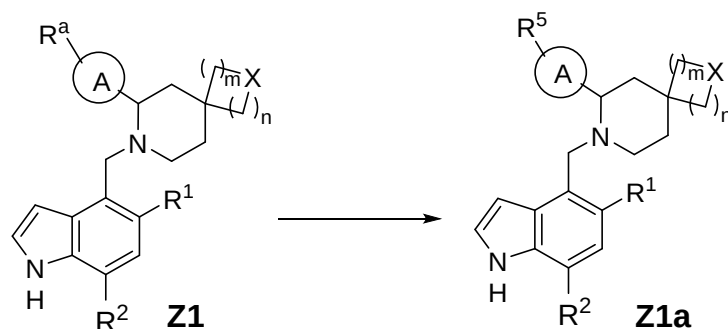


Los compuestos como **Z1** pueden prepararse de acuerdo con el **Esquema General**

7. R^a está definido en el Esquema General 3. R^a está definido en el Esquema General 3.

- 5 La desprotección de PG (PG = Boc) en el compuesto **Y1** a **Z1** puede lograrse mediante un tratamiento con una fuente de hidróxido como KOH o LiOH en un sistema disolvente adecuado como una mezcla de THF/MeOH/agua a temperaturas que oscilan entre RT y 50 °C. La desprotección de PG de **Y1** cuando $R^a = \text{COOMe}$ también puede resultar en una reacción concomitante del éster -COOMe para proporcionar **Z1** en donde $R^e = -\text{COOH}$.
- 10 Además, el tratamiento de **Y1**, cuando PG = Boc, con una base adecuada como carbonato de potasio en un disolvente como el metanol a una temperatura de hasta 50 °C puede proporcionar **Z1**.

Esquema General 8



- 15 Los compuestos como **Z1a** en donde $R^5 = \text{tetrazol}$, puede prepararse de acuerdo con el **Esquema General 8**. **Z1** cuando $R^a = \text{CN}$ se puede transformar en **Z1a** en donde R^5 es un anillo de tetrazol mediante un tratamiento con azida que contiene reactivos tales como azida de sodio en presencia de catalizadores tales como clorhidrato de trietilamina en un disolvente adecuado.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, que comprende el paso descrito precedentemente.

Composiciones Farmacéuticas

5 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de los descritos en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

10 En una forma de realización adicional, la composición comprende por lo menos dos portadores farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos en la presente. A los fines de la invención, a menos que se indique lo contrario, los solvatos e hidratos se consideran generalmente composiciones.

15 Los compuestos de la Fórmula (I), y subfórmulas de los mismos, descritos en la presente pueden administrarse solos o como ingrediente activo de una composición farmacéutica. En consecuencia, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula (I), o subfórmulas del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

20 Los métodos de preparación de diversas composiciones farmacéuticas son conocidos por los expertos en la técnica y están descritos, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (edición actual); Pharmaceutical Dosage Forms Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, editors) edición actual, publicado por Marcel Dekker, Inc., así como en Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (edición actual).

25 La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración específicas tales como administración oral, administración tópica, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar en forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (incluyendo, sin limitación,
30 soluciones, geles, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes, agentes lubricantes o agentes tampón inertes convencionales,

así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

Normalmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con uno o más entre:

- 5 a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol;
- c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón,
- 10 gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona;
- d) disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y
- e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas son cápsulas que
15 comprenden únicamente el ingrediente activo.

Los comprimidos pueden estar recubiertos con una película o con un recubrimiento entérico según métodos conocidos en la técnica.

El modo de administración y la composición farmacéutica están estrechamente relacionados con las cantidades terapéuticas de los compuestos o composiciones que son
20 deseables y eficaces para la aplicación de tratamiento dada. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden formularse para administración oftálmica, ocular, tópica y transdérmica. En ciertas formas de realización, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para administración ocular. Con el fin de preparar composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo se puede mezclar con uno o más
25 portadores farmacéuticamente aceptables según técnicas de composición farmacéutica convencionales. El o los portadores pueden adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones
30 acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires, soluciones o dispersiones sólidas. Las composiciones destinadas al uso oral se preparan según cualquier método conocido en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes

seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y palatables. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que son
5 adecuados para la elaboración de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulados y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos
10 no son recubiertos o son recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material retardador tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente
15 activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

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

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un portador adecuado. Los portadores
30 adecuados para la administración transdérmica incluyen disolventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos adoptan la forma de un vendaje que comprende un elemento de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con

portadores, opcionalmente una barrera controladora de la velocidad para liberar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, en la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, pomadas, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para administración mediante un aerosol o similares. Dichos sistemas de administración tópica serán en particular apropiados para aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles y similares. Por lo tanto, son particularmente adecuados para su uso en formulaciones tópicas, incluidas cosméticas, bien conocidas en la técnica. Estas pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

De acuerdo con la presente la aplicación tópica también puede referirse a la inhalación o a aplicación intranasal. Pueden administrarse convenientemente en forma de polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mixto, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación en aerosol desde un envase, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador presurizado, con o sin el uso de un propelente adecuado.

En ciertas formas de realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan formuladas como soluciones, suspensiones, geles, cremas, pomadas, liposomas, insertos oculares u otras composiciones farmacéuticas adecuadas, en ciertas formas de realización, para administración tópica a la superficie ocular, la córnea, el párpado, los márgenes del ojo, las pestañas y/o el margen del párpado para administrar la composición al ojo. En algunas formas de realización, es posible utilizar soluciones líquidas (acuosas o no acuosas). En ciertas formas de realización las composiciones farmacéuticas se formulan como gotas para los ojos para administración tópica en la superficie ocular, la córnea, el párpado, los márgenes del párpado, las pestañas y/o los márgenes del ojo con el fin de administrar la composición al ojo. La aplicación de la composición farmacéutica se puede realizar con un aplicador, como el dedo del sujeto, un Weck-Cel®, Q-tip® u otro dispositivo capaz de administrar una formulación al párpado, las pestañas y/o el margen del párpado para entregar la formulación al ojo. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden ser viscosas o semiviscosas; líquidas, sólidas o semisólidas; acuosas o

no acuosas, dependiendo del sitio de aplicación, dosis, solubilidad del fármaco y una variedad de otros factores que son considerados por los expertos en la técnica.

Se puede utilizar cualquiera de una variedad de portadores en una composición farmacéutica proporcionada en la presente. En una forma de realización, el portador farmacéuticamente aceptable es un portador no acuoso (*por ejemplo*, aceite o mezcla de aceites) que tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 50 cps y aproximadamente 1000 cps, aproximadamente 50 cps y aproximadamente 500 cps, aproximadamente 50 cps y aproximadamente 200 cps, o aproximadamente 60 cps y aproximadamente 120 cps. En ciertas formas de realización, el portador no acuoso comprende un aceite, por ejemplo, aceites vegetales, aceites de silicona, aceite mineral o cualquier combinación de los mismos. En algunas formas de realización, el portador puede ser parafina líquida, vaselina blanca, lanolina purificada, hidrocarburo de gelificación, polietilenglicol, base de pomada hidrófila, base de pomada blanca, base de pomada absorbente, base de pomada Macrogol, base de pomada simple, y similares. En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica puede incluir un poliol monomérico tal como glicerol, propilenglicol y etilenglicol, polioles poliméricos tales como polietilenglicol, ésteres de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilcelulosa; dextranos tales como dextrano 70; proteínas solubles en agua tales como gelatina, polímeros tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y povidona; carbómeros, tales como carbómero 934P, carbómero 941, carbómero 940 y carbómero 974P; y gomas tales como HP-guar.

Opcionalmente, se pueden incluir excipientes adicionales en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente. Los ejemplos de excipientes adicionales incluyen, por ejemplo, potenciadores de la tonicidad, conservantes, solubilizantes, excipientes no tóxicos, demulcentes, agentes secuestrantes, agentes de ajuste del pH, codisolventes, agentes formadores de viscosidad y combinaciones de los mismos.

La composición farmacéutica de la invención puede presentarse en forma de una suspensión acuosa o de una solución acuosa. En una forma de realización, la composición farmacéutica acuosa de la invención está en forma de suspensión acuosa.

Las composiciones farmacéuticas acuosas de acuerdo con la invención pueden prepararse usando procedimientos estándar que son conocidos para el experto en la técnica, por ejemplo, mediante la mezcla de los diversos componentes, convenientemente a temperatura ambiente y presión atmosférica. En una forma de realización, las

composiciones farmacéuticas acuosas de la invención son adecuadas para administración ocular.

En una forma de realización adicional, la composición farmacéutica de la invención se presenta en forma de un ungüento ocular, gel ocular, crema ocular o gota ocular.

5 En una forma de realización adicional, la composición farmacéutica de la invención se administra al sujeto por vía tópica en los ojos.

Los compuestos de la fórmula (I), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, *por ejemplo*, propiedades de modulación del Factor B del complemento, *por ejemplo*, conforme lo indicado en los ensayos
10 *in vitro* proporcionados en los ejemplos, y en consecuencia son indicados para la terapia o para su uso como químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos herramienta.

Las propiedades adicionales de los compuestos divulgados comprenden una buena potencia en los ensayos biológicos aquí descritos, perfil de seguridad favorable y poseer propiedades farmacocinéticas favorables.

15

Enfermedades y trastornos y métodos de uso

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), o
20 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno para el cual el factor B del complemento está indicado. En una forma de realización, la enfermedad o trastorno está afectado por la inhibición de la actividad del factor B del complemento.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen
25 una actividad de modulación y/o inhibitoria del factor B del complemento y se cree que son de uso potencial para el tratamiento o profilaxis de ciertas enfermedades o trastornos, como degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocorioiditis en perdigones,
30 oftalmía simpática, penfigoide dicatrical ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no artéctica, inflamación postoperatoria, oclusión de la vena retiniana, glaucoma, distrofia

retiniana en forma de panal de Doyne/Malattia leventinese, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, distrofia macular retiniana de aparición tardía, distrofia macular de Carolina del Norte, enfermedad de Stargardt, enfermedades inflamatorias de la córnea, trastornos neurológicos como esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, síndrome de Guillain Barré, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, neuropatía motora multifocal, trastornos del espectro autista, esquizofrenia, neurotoxicidad inducida por fármacos; trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, como complicaciones de la hemodiálisis, rechazo hiperagudo de aloinjertos, rechazo de xenoinjertos, toxicidad inducida por interleucina-2 durante el tratamiento con IL-2, trastornos inflamatorios, hemoglobinuria paroxística nocturna, glomerulonefritis C3 (incluida la enfermedad de depósitos densos y glomerulonefritis C3), nefropatía por IgA, nefropatía membranosa, incluyendo nefropatía membranosa idiopática, nefropatía diabética, síndrome urémico hemolítico atípico, síndrome urémico hemolítico, STEC-HUS (síndrome urémico hemolítico de Escherichia coli productor de toxina Shiga), periodontitis, deficiencia de CD55 con hiperactivación del complemento, trombosis angiopática, enteropatía perdedora de proteínas (síndrome de CHAPLE), inflamación o enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, miocarditis, condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia con balón, síndrome post-bomba en bypass cardiopulmonar o bypass renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, lesión renal aguda, reperfusión de la arteria mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis; COVID-19, trastornos por complejos inmunitarios y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, osteoartritis, espondiloartropatías que incluyen artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis lúpica, nefritis LES, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, regeneración tisular, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, embolia e infarto pulmonar, neumonía, enfermedades por polvo fibrogénico, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, Síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis pauci inmune, incluidas vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), otras vasculitis, incluida la vasculitis de Henoch-Schönlein, vasculitis de Buerger, crioglobulinemia, enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu, inflamación asociada a

complejos inmunes, síndrome antifosfolípido, glomerulonefritis y obesidad; trombocitopenia inmunitaria, enfermedad de aglutininas frías, anemia hemolítica autoinmune cálida (wAIHA), púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), aneurismas de la aorta abdominal y enfermedad de Graves.

5 Con relación a su actividad como moduladores o inhibidores del factor B del complemento, los compuestos de la fórmula (I) y sus subfórmulas, en forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable, resultan de utilidad en el tratamiento de afecciones que pueden ser tratadas por la inhibición de la actividad del factor B del complemento. En un aspecto, la invención proporciona a método para tratar o prevenir una enfermedad o
10 trastorno en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o subfórmula del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

 En otro aspecto, la invención proporciona a método para modular la actividad de la vía alternativa del complemento en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto
15 una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o subfórmula del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

 En otro aspecto, la invención proporciona a método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por la activación del complemento, en particular mediado por la activación de la vía alternativa del complemento, en un sujeto que lo necesita, el método comprende
20 administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o subfórmula del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

 En otro aspecto, la invención proporciona a método para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por la modulación de la vía alternativa del complemento que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto
25 de la fórmula (I) o subfórmula del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

 En otro aspecto, la invención proporciona a método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la desregulación de la vía alternativa del complemento que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o subfórmula del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona a método para inhibir la expresión o actividad del factor B del complemento, el método comprende administrar al sujeto un compuesto de la fórmula (I) o subfórmula del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En otro aspecto, la invención proporciona a método para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado entre degeneración macular relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética, uveítis, retinitis pigmentosa, edema macular, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis intermedia, retinocorioditis en perdigones, oftalmía simpática, penfigoide dicatrical ocular, pénfigo
10 ocular, neuropatía óptica isquémica no artéctica, inflamación postoperatoria, oclusión de la vena retiniana, glaucoma, distrofia retiniana en forma de panal de Doyne/Malattia leventinese, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, distrofia macular retiniana de aparición tardía, distrofia macular de Carolina del Norte, enfermedad de Stargardt, enfermedades inflamatorias de la córnea, trastornos neurológicos como esclerosis múltiple, accidente
15 cerebrovascular, síndrome de Guillain Barré, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, neuropatía motora multifocal, trastornos del espectro autista, esquizofrenia, neurotoxicidad inducida por fármacos; trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, como complicaciones
20 de la hemodiálisis, rechazo hiperagudo de aloinjertos, rechazo de xenoinjertos, toxicidad inducida por interleucina-2 durante el tratamiento con IL-2, trastornos inflamatorios, hemoglobinuria paroxística nocturna, glomerulonefritis C3 (incluida la enfermedad de depósitos densos y glomerulonefritis C3), nefropatía por IgA, nefropatía membranosa, incluyendo nefropatía membranosa idiopática, nefropatía diabética, síndrome urémico
25 hemolítico atípico, síndrome urémico hemolítico, STEC-HUS (síndrome urémico hemolítico de Escherichia coli productor de toxina Shiga), periodontitis, deficiencia de CD55 con hiperactivación del complemento, trombosis angiopática, enteropatía perdedora de proteínas (síndrome de CHAPLE), inflamación o enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, miocarditis,
30 condiciones de reperfusión post-isquémica, infarto de miocardio, angioplastia con balón, síndrome post-bomba en bypass cardiopulmonar o bypass renal, aterosclerosis, hemodiálisis, isquemia renal, lesión renal aguda, reperfusión de la arteria mesentérica

después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis; COVID-19, trastornos por complejos inmunitarios y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, osteoartritis, espondiloartropatías que incluyen artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis lúpica, nefritis LES, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, anemia hemolítica, regeneración tisular, regeneración neural, disnea, hemoptisis, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, embolia e infarto pulmonar, neumonía, enfermedades por polvo fibrogénico, fibrosis pulmonar, asma, alergia, broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, Síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, vasculitis pauci inmune, incluidas vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), otras vasculitis, incluida la vasculitis de Henoch-Schönlein, vasculitis de Buerger, crioglobulinemia, enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu, inflamación asociada a complejos inmunes, síndrome antifosfolípido, glomerulonefritis y obesidad; trombocitopenia inmunitaria, enfermedad de aglutininas frías, anemia hemolítica autoinmune cálida (wAIHA), púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), aneurismas de la aorta abdominal y enfermedad de Graves.

En ciertos aspectos, se proporcionan métodos para el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad aumentada del bucle de amplificación C3 de la vía del complemento. En ciertas formas de realización, se proporcionan métodos para tratar o prevenir enfermedades mediadas por el complemento en los que la activación del complemento es inducida por interacciones anticuerpo-antígeno, por un componente de una enfermedad autoinmunitaria o por daño isquémico.

En una forma de realización específica, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) administrándolo a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva del compuesto de la Fórmula (I) de la invención. En ciertas formas de realización, los pacientes que actualmente son asintomáticos pero que tienen riesgo de desarrollar un trastorno sintomático relacionado con la degeneración macular son adecuados para su administración con un compuesto de la invención. Los métodos para tratar o prevenir la DMAE incluyen, entre otros, métodos para tratar o prevenir uno o más síntomas o aspectos de la DMAE seleccionados entre formación de drusas oculares, inflamación del ojo o del tejido ocular, pérdida de células fotorreceptoras, pérdida de visión (incluida la pérdida de agudeza visual o del campo visual),

neovascularización (incluida la NCV), desprendimiento de retina, degeneración de los fotorreceptores, degeneración del EPR, degeneración de la retina, degeneración coriorretiniana, degeneración de los conos, disfunción retiniana, daño retiniano en respuesta a la exposición a la luz, daño de la membrana de Bruch y/o pérdida de la función del EPR.

5 El compuesto de la Fórmula (I) de la invención se puede usar, entre otras cosas, para prevenir la aparición de DMAE, para prevenir la progresión de la DMAE temprana a formas avanzadas de DMAE, incluida la DMAE neovascular o la atrofia geográfica, para retardar y/o prevenir la progresión de la atrofia geográfica, para tratar o prevenir el edema macular por DMAE u otras afecciones (como retinopatía diabética, uveítis o traumatismo posquirúrgico o no quirúrgico), para prevenir o reducir la pérdida de visión por DMAE, y para mejorar la visión perdida debido a la DMAE temprana o avanzada preexistente. También se puede utilizar en combinación con terapias anti-VEGF para el tratamiento de pacientes con DMAE neovascular o para la prevención de la DMAE neovascular.

15 Todas las formas de realización antes mencionadas relativas a los métodos de tratamiento de las enfermedades indicadas son igualmente aplicables a:

un compuesto de la fórmula (I) o subfórmula del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de las enfermedades antes mencionadas de acuerdo con la presente invención;

20 el uso de un compuesto de la fórmula (I) o subfórmula del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades antes mencionadas de acuerdo con la presente invención;

el uso de un compuesto de la fórmula (I) o subfórmula del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de las enfermedades antes mencionadas de acuerdo con la presente invención; y

25 una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o subfórmula del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de las enfermedades antes mencionadas de acuerdo con la presente invención.

Dosis

30 La composición o combinación farmacéutica de la invención puede presentarse en una dosis unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de uno o más ingredientes activos para

un sujeto de aproximadamente 50-70 kg. La dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica o sus combinaciones depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o enfermedad que se está tratando o su gravedad.

5 Las propiedades de dosificación antes citadas son demostrables en pruebas *in vitro* e *in vivo* usando convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos, tejidos aislados y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea por vía enteral, parenteral, convenientemente por vía intravenosa, por ejemplo, como
10 una suspensión o en solución acuosa. La dosis *in vitro* puede oscilar entre aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede oscilar dependiendo de la vía de administración, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1-500 mg/kg.

La dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica o
15 sus combinaciones depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o enfermedad que se está tratando o su gravedad.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la invención puede evaluarse mediante los métodos *in vitro* descritos en los Ejemplos.

Terapia de Combinación

20 En otro aspecto, la invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o subfórmulas del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

El compuesto de la invención puede administrarse simultáneamente con, o antes o
25 después, uno o más agentes terapéuticos. El compuesto de la invención pueden administrarse por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los otros agentes. Un agente terapéutico es, por ejemplo, un compuesto químico, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico, que es terapéuticamente activo o mejora la actividad terapéutica cuando se
30 administra a un paciente en combinación con un compuesto de la invención. Así, en una forma de realización, la invención proporciona una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula o subfórmulas del

mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticamente activos.

En ciertas formas de realización, un compuesto de la Fórmula (I), o subfórmulas del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden administrarse con un agente terapéutico adicional.

Las composiciones farmacéuticas de la invención, *por ejemplo*, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), se pueden administrar solas o en combinación con otras moléculas que se sabe que tienen un efecto beneficioso sobre la fijación de la retina o el tejido retiniano dañado, incluidas moléculas capaces de reparar y regenerar tejidos y/o inhibir la inflamación. Los ejemplos de cofactores útiles incluyen inhibidores del complemento (como inhibidores del factor D, receptor C5a y anticuerpos o Fabs contra C5, C3, properidina, factor H y similares.), agentes anti-VEGF (tales como un anticuerpo o FAB contra VEGF, por ejemplo, Lucentis o Avastin), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor neurotrófico ciliar (CNTF), axocina (una muteína de CNTF), factor inhibidor de la leucemia (LIF), neutrotrofina 3 (NT-3), neurotrofina-4 (NT-4), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento similar a la insulina II, prostaglandina E2, factor de supervivencia de 30 kD, taurina y vitamina A. Otros cofactores útiles incluyen cofactores que alivian los síntomas, incluidos antisépticos, antibióticos, agentes antivirales y antifúngicos y analgésicos y anestésicos. Los agentes adecuados para el tratamiento combinado con los compuestos de la invención incluyen agentes conocidos en la técnica que son capaces de modular las actividades de los componentes del complemento.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una terapia combinada para prevenir y/o tratar DMAE u otra enfermedad ocular relacionada con el complemento conforme lo descrito precedentemente con un compuesto de la invención y un antiangiogénico, tal como un agente anti-VEGF (incluido Lucentis Avastin e inhibidores de VEGF-R2, incluidos pazopanib, sutent, inifanib, e inhibidores de VEGF-R2 divulgados en WO2010/066684) o terapia fotodinámica (tal como verteporfina).

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una terapia combinada para prevenir y/o tratar una enfermedad autoinmune conforme lo descrito precedentemente con un compuesto de la invención y un agente modulador de células B o T (por ejemplo ciclosporina o análogos de la misma, rapamicina, RAD001 o análogos de la misma, y similares). En particular, para la terapia de la esclerosis múltiple es posible incluir

la combinación de un compuesto de la invención y un segundo agente para la EM seleccionado entre fingolimod, cladribina, tysarbi, laquinimod, rebif, avonex y similares. Una lista no limitativa de tales agentes incluye agentes farmacéuticos eficaces en el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que la activación del receptor vanilloide juega un papel o está implicada, incluyendo inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), tales como
5 inhibidores específicos de COX-2, por ejemplo, celecoxib y rofecoxib; y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), *por ejemplo*, derivados del ácido acetilsalicílico y del ácido propiónico; antidepresivos tricíclicos, *por ejemplo*, Anafranil®, Asendin®, Aventyl®, Elavil®, Endep®, Norfranil®, Norpramin®, Pamelor®, Sinequan®, Surmontil®,
10 Tipramine®, Tofranil®, Vivactil®, Tofranil-PM®; anticonvulsivos, *por ejemplo*, carbamazepina, oxcarbazepina y gabapentina; antagonistas de bradicinina B1 o B2; y agonistas de GABAB, *por ejemplo*, L-baclofeno.

En ciertas formas de realización, otros agentes terapéuticos pueden incluir, por ejemplo, otros compuestos y anticuerpos útiles para tratar trastornos oculares. Una lista no
15 limitativa de dichos agentes incluye agonistas del receptor X de retinoides, tales como vitamina A, ácido retinoico, ácido fitánico, ácido litocólico, bexaroteno, ácido docosahexaenoico o flurobexaroteno. Otros agentes terapéuticos adicionales incluyen esteroides oftálmicos como dexametasona, fluocinolona, loteprednol, difluprednato, fluorometolona, prednisolona, prednisona, medrisona, triamcinolona, betametasona,
20 rimexolona o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, otros agentes terapéuticos adicionales incluyen aquellos utilizados para atacar trastornos o enfermedades de la superficie ocular, tales como la enfermedad del ojo seco. Los ejemplos no limitativos de dichos agentes terapéuticos adicionales incluyen Xiidra® (lifitegrast), Restasis® (ciclosporina), minociclina, doxiciclina u otros antibióticos de tetraciclina. Otros ejemplos
25 incluyen agentes queratolíticos tales como disulfuro de selenio, ácido salicílico, ácido glicólico, etc., o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En ciertas formas de realización, los agentes terapéuticos adicionales pueden incluir, por ejemplo, otros compuestos útiles en el tratamiento del dolor. En una forma de realización, un compuesto de la Fórmula (I), o subfórmulas del mismo, o una sal
30 farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse con un agente analgésico adicional. Dicho agente analgésico puede ser un AINE (por ejemplo, ácido acetilsalicílico y derivados del ácido propiónico, por ejemplo, Aleve®), opioide o esteroide.

Preparación de los Compuestos

Se entiende que en la siguiente descripción, las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas son permisibles sólo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

5 Los expertos en la técnica también advertirán que en los procesos descritos a continuación, es posible que sea necesario proteger los grupos funcionales de los compuestos intermedios mediante grupos protectores adecuados. Dichos grupos funcionales incluyen hidroxilo, fenol, amino y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo o fenol incluyen trialkilsililo o dialkylalkilsililo (por ejemplo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropirano, bencilo, bencilo sustituido, metilo y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares. Los grupos protectores adecuados para el ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo.

15 Los grupos protectores se pueden agregar o eliminar de acuerdo con técnicas estándar, que son bien conocidas por los expertos en la técnica y descritas en la presente. El uso de grupos protectores se describe detalladamente en J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Fourth Edition, Wiley, New York 2007; P. J. Kocienski, "Protecting Groups", Third Edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart and New York 2005; y en "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

El grupo protector también puede ser una resina polimérica, tal como una resina Wang o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

25 Los siguientes ejemplos de reacción ilustran métodos para preparar compuestos de la presente. Se entiende que el experto en la técnica podría preparar estos compuestos mediante métodos similares o mediante métodos conocidos por el experto en la técnica. En general, los componentes y reactivos de partida pueden obtenerse de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, y Fluorochem USA, Strem, otros proveedores comerciales, o sintetizarse según fuentes conocidas por los expertos en la técnica, o prepararse conforme lo descrito en la presente.

Métodos analíticos, Materiales, e Instrumentos

Salvo indicación en contrario, los reactivos y disolventes se utilizaron tal como se recibieron de los proveedores comerciales. Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) de protones se obtuvieron en el espectrómetro Bruker Avance, Avance III o Avance Neo de 400 MHz, Varian Oxford de 400 MHz o Varian Mercury de 300 MHz, a menos que se indique lo contrario. Los espectros se expresan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento, J, se expresan en Hertz. Se utilizó tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Los desplazamientos químicos se informan en ppm en relación con dimetil sulfóxido (δ 2,50), metanol (δ 3,31), cloroformo (δ 7,26) u otro disolvente como se indica en los datos espectrales de la resonancia magnética nuclear. Una pequeña cantidad de la muestra seca (2-5 mg) se disuelve en un disolvente deuterado apropiado (1 mL). Los nombres químicos fueron generados usando ChemBioDraw Ultra v19 de CambridgeSoft.

Los espectros de masas (ESI-MS) se recopilaron usando un sistema Waters (Acquity UPLC y un espectrómetro de masas Micromass ZQ) o Agilent-1260 Infinity (6120 Quadrupole); todas las masas informadas son m/z de los iones originales protonados a menos que se indique lo contrario. La muestra fue disuelta en un disolvente adecuado como MeCN, DMSO o MeOH y se inyectó directamente en la columna usando un manipulador de muestras automatizado.

Abreviaturas

ACN	acetonitrilo
ac.	acuoso
Boc	butilcarboxi terciario
br	amplio
c	concentración
CO ₂	dióxido de carbono
d	doblete
DAD	detección de matriz de diodos
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

	DCE	1,2-dicloroetano
	DCM	diclorometano
	dd	doblete de dobletes
	de	exceso diaestereomérico
5	DEA	dietanolamina
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
	DMA	<i>N,N</i> -dimetil acetamida
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
10	DMSO	dimetilsulfóxido
	dppf	1,1'-ferrocendiilbis(difenilfosfina)
	ds	diaestereómero
	ELSD	detector de dispersión de luz evaporativa
	ee	exceso enantiomérico
15	<i>ent</i>	enantiopuro
	eq	equivalente
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	h	hora/s
20	H ₂	hidrógeno
	HCl	ácido clorhídrico
	HMDS	1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	IPA	isopropanol

	K_2CO_3	carbonato de potasio
	KI	yoduro de potasio
	KOtBu	terc-butóxido de potasio
	K_3PO_4	fosfato de potasio, tribásico
5	LC-MS	cromatografía líquida y espectrometría de masas
	m	multiplete
	m/z	relación masa a carga
	MeOH	metanol
	Me_3SiCF_3	trimetil(trifluorometil)silano
10	2-MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
	$MgSO_4$	sulfato de magnesio
	min	minutos
	MnO_2	dióxido de manganeso
	MS	espectrometría de masas
15	MTBE	metil <i>terc</i> -butil éter
	n-BuLi	n- butillitio
	N_2	nitrógeno
	$NaBH(OAc)_3$	triacetoxiborohidruro de sodio
	$NaBH_4$	borohidruro de sodio
20	Na_2CO_3	carbonato de sodio
	$NaHCO_3$	bicarbonato de sodio
	NaI	yoduro de sodio
	$NaIO_4$	peryodato de sodio
	NaOH	hidróxido de sodio

	NaN_3	azida de sodio
	Na_2SO_4	sulfato de sodio
	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	tiosulfato de sodio
	NH_4Cl	cloruro de amonio
5	NH_4OH	hidróxido de amonio
	$\text{NH}_4(\text{CH}_3\text{CO}_2)$	acetato de amonio
	NMR	resonancia magnética nuclear
	NP	fase normal
	org.	orgánico
10	p.a.	pro análisis
	Pd/C	paladio sobre carbono
	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	bis(trifenilfosfina)paladio(II) dicloruro
	$\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$	[1,1'-bis(di- <i>terc</i> -butilfosfino)ferroceno]paladio (II) dicloruro
15	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	bis(dibencilidenoacetona)dipaladio
	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) dicloruro
	PE	éter de petróleo
	ppm	partes por millón
20	<i>rac</i>	racémico
	RM	mezcla de reacción
	RP	fase inversa
	Rt	tiempo de retención
	RT	temperatura ambiente

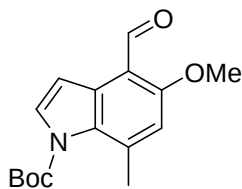
	RuCl ₃	tricloruro de rutenio
	s	singlete
	sat.	saturado
	scCO ₂	dióxido de carbono súper crítico
5	SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
	SiO ₂	gel de sílice
	soln.	solución
	t	triplete
	TBAF	fluoruro de tetra-n-butilamonio
10	TBS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
	TBSCI	cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsililo
	<i>terc</i> -Bu	butil terciario
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
15	TLC	cromatografía de capa fina
	UPLC	cromatografía líquida de ultra rendimiento
	%/p	porcentaje en peso
	Zn(CN) ₂	cianuro de zinc

20 La configuración absoluta (S) en la posición 2 del anillo de piperidina se asignó consistente y tentativamente al enantiómero biológicamente más activo. La configuración absoluta de los compuestos se confirma además mediante cristalografía de rayos X de compuestos seleccionados. La nomenclatura estereoquímica se asignó utilizando ChemDraw. Los compuestos con números de Chemical Abstracts Registry fueron
25 adquiridos a proveedores comerciales o se prepararon mediante métodos conocidos.

Intermedios

Intermedio I-1:

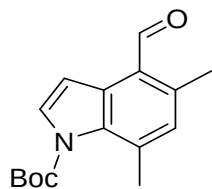
***tert*-butil 4-formil-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato**



5 CAS 1481631-51-9

Intermedio I-2:

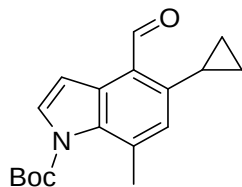
***tert*-butil 4-formil-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato**



10 CAS 1644667-04-8

Intermedio I-3:

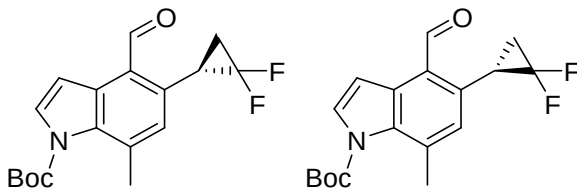
***tert*-butil 5-ciclopropil-4-formil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato**



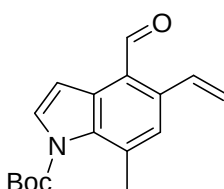
15 CAS 1628640-27-6

Intermedio I-4 e Intermedio I-5:

***tert*-butil (R)-5-(2,2-difluorociclopropil)-4-formil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato**
y ***tert*-butil (S)-5-(2,2-difluorociclopropil)-4-formil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato**

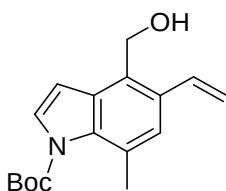


5 Paso 1: ***tert*-butil 4-formil-7-metil-5-vinil-1*H*-indol-1-carboxilato** (Intermedio I-4-1)



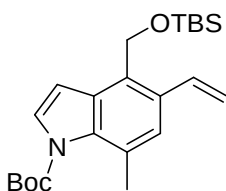
A una solución desgasificada de *tert*-butil 5-bromo-4-formil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato (CAS 1628640-26-5, 2,0 g, 5,913 mmol) en IPA (20 mL) se agregó viniltetrafluoroborato de potasio (1,58 g, 11,82 mmol). La solución fue rociada con N₂ durante 10 min, y luego se agregó TEA (1,5 mL, 11,82 mmol) bajo atmósfera de N₂. A esta solución se agregó Pd(dppf)Cl₂·DCM (0,24 g, 0,295 mmol). La mezcla fue rociada con N₂ durante 10 minutos y se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción fue concentrada, diluida con agua, y extraída con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, solución salina, secadas sobre Na₂SO₄, y concentradas bajo presión reducida. El residuo crudo fue purificado por cromatografía en columna (NP, 6 a 8% EtOAc en hexano). Las fracciones conteniendo producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (950 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 10,6 (s, 1H), 7,65 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,52 – 7,42 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,54 (dd, J = 11,0, 1,0 Hz, 1H), 2,69, (s, 3H), 1,64 (s, 9H).

Paso 2: ***tert*-butil 4-(hidroximetil)-7-metil-5-vinil-1*H*-indol-1-carboxilato**
(Intermedio I-4-2)



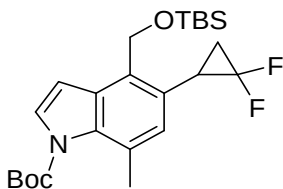
A una suspensión blanca de *tert*-butil 4-formil-7-metil-5-vinil-1*H*-indol-1-carboxilato (Intermedio I-4-1, 950 mg, 3,329 mmol) en MeOH (5,0 mL) se agregó NaBH₄ (252 mg, 6,658 mmol) a 0 °C, ay la mezcla fue agitada a RT durante 1 h. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida, y el residuo fue diluido con agua. La mezcla fue extraída con EtOAc (3x). Los extractos combinados fueron concentrados bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (920 mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 7,54 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18, (dd, *J* = 17,4, 11,0 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,71 (dd, *J* = 17,4, 1,0 Hz, 1H), 5,35 (dd, *J* = 11,0, 1,0 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,64 (s, 9H).

Paso 3: ***tert*-butil 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-metil-5-vinil-1*H*-indol-1-carboxilato** (Intermedio I-4-3)



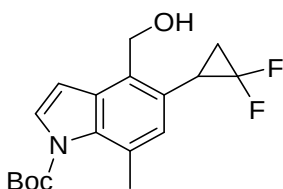
A una solución agitada de *tert*-butil 4-(hidroximetil)-7-metil-5-vinil-1*H*-indol-1-carboxilato (Intermedio I-4-2, 900 mg, 3,131 mmol) en DCM (10 mL) se agregaron TEA (1,21 mL, 9,395 mmol) y DMAP (0,11 g, 0,939 mmol). La mezcla fue agitada durante 30 min a RT, TBSCl (1,41 g, 9,395 mmol) se agregó lentamente, y la mezcla fue agitada a RT durante 16 h. La mezcla de reacción fue inactivada con agua y la mezcla resultante fue extraída con EtOAc. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía (NP, 0 a 5% EtOAc en hexano) para obtener el producto del título como un sólido amarillo (900 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 7,51 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,17, (dd, *J* = 17,4, 11,0 Hz, 1H), 6,7 (d, 4,0 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,62, (s, 3H), 1,63 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Paso 4: ***tert*-butil 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-(2,2-difluorociclopropil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato** (Intermedio I-4-4)



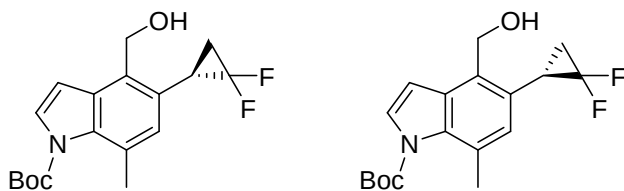
A una solución de *tert*-butil 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-metil-5-vinil-1*H*-indol-1-carboxilato (Intermedio I-4-3, 900 mg, 2,240 mmol) en THF (15 mL) se agregaron Me₃SiCF₃ (4,77 mg, 33,61 mmol) y NaI (0,743 g, 4,48 mmol) a RT. La mezcla de reacción fue irradiada a 120 °C durante 1 h en un microondas. La mezcla fue diluida con agua y extraída con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, solución salina, secadas sobre Na₂SO₄, y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite marrón pálido (950 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 7,53 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,71, (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 4,97 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 3,00 – 2,95 (m, 1H), 2,59, (s, 3H), 1,86 – 1,80 (m, 1H), 1,72 – 1,68 (m, 1H), 1,66 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,09 (s, 3H).

Paso -5: ***tert*-butil 5-(2,2-difluorociclopropil)-4-(hidroximetil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato** (Intermedio I-4-5)



A una solución de *tert*-butil 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-(2,2-difluorociclopropil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato (Intermedio I-4-4, 950 mg, 2,103 mmol) en THF (10 mL) se agregó TBAF (1,0 M en THF) (10 mL, 10,51 mmol) a RT. La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 16 h. La mezcla fue diluida con agua y extraída con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, solución salina, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, y concentradas bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título racémico. LC-MS Método A-1: Rt = 1,61 min; MS *m/z* [M-H]⁻ = 335,9.

Paso -6: **terc-butil (S)-5-(2,2-difluorociclopropil)-4-formil-7-metil-1H-indol-1-carboxilato** y **terc-butil (R)-5-(2,2-difluorociclopropil)-4-formil-7-metil-1H-indol-1-carboxilato** (Intermedio I-4-6 e Intermedio I-4-7)



5

Para la separación quiral del Intermedio I-4-6 e Intermedio I-4-7 (1,03 g): Instrumento: Agilent 1200; Columna: Chiralpak IG 250 mm x 20 mm x 5 μ m; velocidad de flujo: 15 mL/min; Fase móvil: 90% A = hexano, 10% B = EtOH:MeOH (1:1) (isocrático).

Pico 1: Intermedio I-4-6. Aislado: 400 mg. Método SFC-16: Rt = 5,40/30 min, ee 96%.

10 Pico 2: Intermedio I-4-7. Aislado: 420 mg. Método SFC-16: Rt = 5,93/30 min, ee 96%.

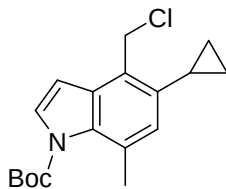
Paso 7: **terc-butil 5-(2,2-difluorociclopropil)-4-formil-7-metil-1H-indol-1-carboxilato** (Intermedio I-4)

A una solución de *terc*-butil 5-(2,2-difluorociclopropil)-4-(hidroximetil)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato (Intermedio I-4-6, 400 mg, 1,185 mmol) en 1,2 DCE (10 mL) se agregaron MnO₂ (4,12 g, 47,42 mmol) a RT. La mezcla de reacción fue agitada a 50 °C durante 2 h, se dejó enfriar a RT y luego se filtró por Celite® y concentrada bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (2 a 4% EtOAc en hexano). Las fracciones conteniendo producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (313 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 10,61 (s, 1H), 7,78 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,42 – 3,36 (m, 1H), 2,66, (s, 3H), 2,08 – 2,01 (m, 1H), 1,88 – 1,85 (m, 1H), 1,66 (s, 9H). LC-MS Método A-1: Rt = 1,70 min; MS m/z [M+H]⁺ = 336,1.

El Intermedio I-5 fue preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio I-4 precedente, usando el Intermedio I-4-7 como material de partida. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 10,61 (s, 1H), 7,78 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,42 – 3,34 (m, 1H), 2,66, (s, 3H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 1,88 – 1,85 (m, 1H), 1,66 (s, 9H).

Intermedio I-6:

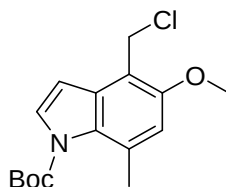
***tert*-butil 4-(clorometil)-5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato**



5 CAS 1644667-08-2

Intermedio I-7:

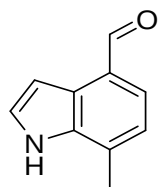
***tert*-butil 4-(clorometil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato**



10 Cloruro cianúrico (189,8 mg, 1,029 mmol) se agregó a DCM (20 mL) y DMSO (0,1 mL), y la solución fue agitada durante 10 min. *Terc*-butil 4-(hidroximetil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato (CAS 1644667-10-6, 500 mg, 1,716 mmol) se agregó lentamente y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 2 h. La reacción fue inactivada con agua y extraída con DCM tres veces. Los extractos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄, y
15 los disolventes fueron eliminados bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (550 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 7,57 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,62 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,63 (s, 3), 1,62 (s, 9H).

Intermedio I-8:

7-metil-1*H*-indol-4-carbaldehído

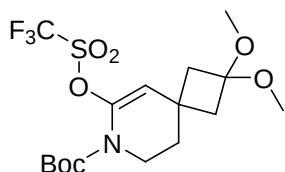


20

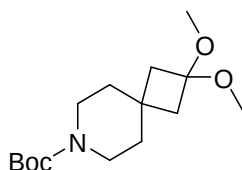
Una mezcla de 1*H*-indol-4-il-metanol (CAS# 1074-85-7, 100 mg, 0,62 mmol) y MnO₂ (216 mg, 2,48 mmol) en EtOAc (3 mL) se calentó a 75 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a RT y luego se filtró por Celite®, eluyendo con DCM. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía sobre gel de sílice (NP, 0 a 70% EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (79 mg) como un sólido blanco. LC-MS Método C-2: Rt = 0,75 min, MS m/z [M+H]⁺ = 160,1.

Intermedio O-1:

***tert*-butil 2,2-dimetoxi-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato**



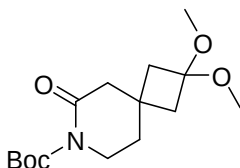
Paso 1: ***tert*-butil 2,2-dimetoxi-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato** (Intermedio O-1-1)



Ácido canforsulfónico (970 mg, 4,2 mmol) se agregó a una solución de *tert*-butil 2-oxo-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (20 g, 84 mmol) y trimetil ortoformiato (27 g, 27 mL, 0,25 mol) en MeOH. La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 60 min. NaHCO₃ (7,0 g, 84 mmol) fue agregado y la mayor parte del MeOH se evaporó bajo presión reducida a 50 °C. El residuo fue particionado entre MTBE y agua. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, tratadas con carbón activado, y filtradas sobre Celite®. Los volátiles del filtrado fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite incoloro que fue tratado con hexano, los volátiles fueron nuevamente eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (23,58 g). ¹H NMR (400

MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 3,25 – 3,19 (m, 4H), 3,02 (s, 6H), 1,86 (s, 4H), 1,46 – 1,41 (m, 4H), 1,38 (s, 9H).

Paso 2: **terc-butil 2,2-dimetoxi-6-oxo-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato**
(Intermedio O-1-2)



5

NaIO₄ (38,83 g, 181,5 mmol) fue disuelto en agua y RuCl₃ (1,712 g, 550 μ L, 8,252 mmol) se agregó bajo agitación mecánica para obtener una solución anaranjada; NaHCO₃ (6,933 g, 82,52 mmol) se agregó en porciones (desarrollo de gas). La mezcla fue vigorosamente agitada mientras una solución de *terc*-butil 2,2-dimetoxi-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (23,55 g, 82,52 mmol) en EtOAc se agregó por goteo. La temperatura fue mantenida por debajo de 31 °C usando un baño de agua. La mezcla de reacción fue vigorosamente agitada a RT durante 3 h 50 min, la agitación continuó durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y se agregó una solución acuosa de Na₂S₂O₃ (10% en peso). La mezcla fue filtrada sobre Celite®, y el sólido negro fue lavado con EtOAc. Las capas del filtrado fueron separadas y lavadas con una solución salina y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C.

El producto crudo fue purificado sobre gel de sílice (220 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; flujo 150 mL/min, eluyente: heptano + 5 a 35% EtOAc en 35 min). Las fracciones conteniendo producto fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como un aceite levemente amarillo (17,26 g). LC-MS Método B-2: Rt = 0,87 min; MS 300,3 [M+H]⁺.

Paso 3: **terc-butil 2,2-dimetoxi-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato** (Intermedio O-1)

25

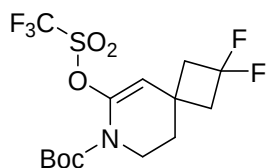
Una solución de HMDS (12,10 g, 15,7 mL, 74,95 mmol) en 300 mL THF fue evacuada/repuesta con N₂ dos veces. La solución fue enfriada a -75 °C y *n*-BuLi (1,6M en hexano, 46,84 mL, 74,95 mmol) se agregó por goteo (exotérmica, no se permitió que la

temperatura excediese -65 °C). Luego se dejó que la solución se volviera enfriar a -75 °C. Una solución del Intermedio O-1-2 (17,26 g, 57,65 mmol) en THF (40 mL) se agregó por goteo, pero de manera continua. La solución amarilla resultante fue agitada a -75 °C durante 150 min. Una solución de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (27,81 g, 77,83 mmol) en THF (50 mL) se agregó por goteo. El baño de enfriamiento fue retirado, y la mezcla de reacción fue agitada durante 40 min. La mezcla de reacción fue vertida en una emulsión bien agitada de 1M de solución de NaOH acuosa y MTBE. Las capas fueron separadas y lavadas con 1M de solución de NaOH acuosa, solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre K₂CO₃, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite ligeramente amarillo.

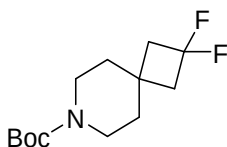
El producto crudo fue purificado sobre gel de sílice (330 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 245 nm + detector ELSD (flujo 200 mL/min, eluyente: heptano/ Et₃N 99:1 + 10 a 47,2% DCM/Et₃N 99:1). Las fracciones fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como un aceite levemente amarillo (22,37 g). LC-MS Método B-2: Rt = 1,25 min; MS m/z [M-*terc*Bu+H]⁺ = 376,2.

Intermedio O-2:

***terc*-butil 2,2-difluoro-6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato**

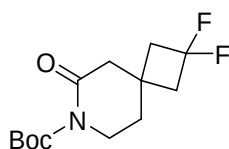


Paso 1: ***terc*-butil 2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato** (Intermedio O-2-1)



A una solución de *tert*-butil 2-oxo-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (350 g, 1,46 mol) en CH₂Cl₂ (3,00 L) se agregó DAST (471 g, 2,93 mol, 386 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a 25 °C durante 48 h. La mezcla fue diluida con MeOH (0,70 L) a 0 °C y luego concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 100/1 a 100/5) proporcionando el compuesto del título (280 g) como un líquido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 3,39 – 3,24 (m, 4H), 2,33 (t, J = 12,6 Hz, 4H), 1,65 – 1,56 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

Paso 2: ***tert*-butil 2,2-difluoro-6-oxo-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato**
(Intermedio O-2-2)



A una solución de NaIO₄ (504 g, 2,36 mol) en H₂O (1,40 L) se agregó RuCl₃ (22,2 g, 107 mmol, 7,15 mL) a 0 °C. Luego una solución de *tert*-butil 2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio O-2-1, 280 g, 1,07 mol) en EtOAc (1,40 L) se agregó a la mezcla anterior por goteo a 0 °C. La mezcla fue expuesta al aire y agitada durante 16 h a 18 °C. La mezcla de reacción fue filtrada y extraída con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa de Na₂SO₃ a 10% (3x), secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue diluido con MTBE y agitado durante 1 h a 0 °C. Los sólidos precipitados fueron filtrados y secados bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (90,0 g) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 3,69 – 3,58 (m, 2H), 2,64 (s, 2H), 2,47 (tt, J = 12,2, 2,0 Hz, 4H), 1,96 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,52 (s, 9H).

Preparación alternativa de *tert*-butil 2,2-difluoro-6-oxo-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio O-2-2):

A una solución de NaIO₄ (504 g, 2,36 mol) en H₂O (14,7 mL) se agregó RuCl₃ (99 mg, 0,478 mmol). La solución anaranjada, que contiene un material sólido oscuro, fue vigorosamente agitada y enfriada con un baño de agua mientras se agregaba una solución de *tert*-butil 2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio O-2-1, 1,25 g, 4,78 mmol) en EtOAc (14,7 mL) por goteo. La mezcla de reacción fue vigorosamente agitada durante la noche y luego diluida con EtOAc y una solución acuosa de Na₂SO₃ a 10%; la

mezcla fue filtrada sobre Celite® y los sólidos fueron lavados con EtOAc. Las capas del filtrado fueron separadas y lavadas con una solución salina y extraídas con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y concentradas bajo presión reducida a 50 °C proporcionando el compuesto del título crudo (1,28 g) como un sólido blanco que fue directamente usado en la siguiente reacción sin purificación adicional. LC-MS Método B-1: Rt = 0,81 min; MS m/z [M-*terc*Bu+H]⁺ = 220,3.

Paso 3: ***terc*-butil 2,2-difluoro-6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato** (Intermedio O-2)

A una solución de HMDS (39,5 g, 245 mmol, 51,3 mL) en THF (712 mL) se agregó *n*-BuLi (2,5M en hexano, 94,4 mL) a -78 °C bajo atmósfera de N₂. Luego una solución de *terc*-butil 2,2-difluoro-6-oxo-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio O-2-2, 50,0 g, 181 mmol) en THF (142 mL) se agregó por goteo a la mezcla anterior. Luego de agitar durante 2 h a -78 °C una solución de *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (87,6 g, 245 mmol) en THF (258 mL) se agregó por goteo. El baño de enfriamiento fue retirado, y la mezcla fue agitada durante 8 horas más a 25 °C. La mezcla de reacción fue vertida en 1M de solución de NaOH acuosa bien agitada (300 mL) a 0 °C y luego extraída con EtOAc (3x 1,0 L). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución salina, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por RP-HPLC (ACN/agua, 0,1% condición FA) proporcionando el compuesto del título (100 g) como un líquido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 5,25 (s, 1H), 3,64 – 3,60 (m, 2H), 2,74 – 2,62 (m, 2H), 2,58 – 2,46 (m, 2H), 1,93 (td, *J* = 2,8, 5,2 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

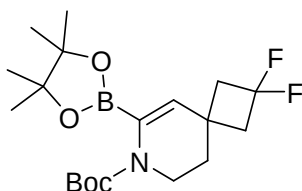
Nota: Alternativamente, el material crudo de *terc*-butil 2,2-difluoro-6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato (Intermedio O-2) puede usarse directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

A una solución de HMDS (83,1 g, 514 mmol, 107 mL) en 2-MeTHF (0,60 L) se agregó *n*-BuLi (2,5M en hexano, 79,2 mmol, 198 mL) a -78 °C bajo atmósfera de N₂. Luego una solución de *terc*-butil 2,2-difluoro-6-oxo-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio O-2-2, 105 g, 381 mmol) en 2-MeTHF (0,40 L) se agregó por goteo a la mezcla anterior. Luego de agitar durante 2 h a -78 °C una solución de *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida)

(183 g, 514 mmol) en 2-MeTHF (0,40 L) se agregó por goteo. El baño de enfriamiento fue retirado, y la mezcla fue agitada durante 18 horas más a 18 °C. La mezcla de reacción fue vertida en 1M de solución de NaOH acuosa bien agitada a 0 °C y luego extraída con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución salina, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título crudo (315 g) como un aceite amarillo que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Intermedio O-3:

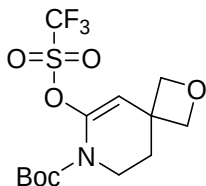
tert-butyl 2,2-difluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-azaspiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato



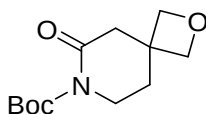
Una solución de *tert*-butyl 2,2-difluoro-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-7-azaspiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato (Intermedio O-2, 7,970 g, 19,57 mmol), trifenilfosfina (307,9 mg, 1,174 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (7,453 g, 29,35 mmol) fue evacuada y repuesta con N₂. Se agregaron K₂CO₃ (malla 325, 4,056 g, 29,35 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (412 mg, 587 μmol). La mezcla fue evacuada y repuesta con N₂ nuevamente, calentada a 90 °C, y agitada bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción fue enfriada a RT. La mezcla de reacción fue diluida con MTBE y la mezcla fue filtrada. Los sólidos fueron lavados con MTBE. Se agregó agua al filtrado y las capas fueron separadas. Se lavaron con solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite amarillo. El material crudo fue purificado sobre gel de sílice (220 g) usando heptano/EtOAc. Las fracciones fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (5,40 g, conteniendo bis(pinacolato)diboro en una cantidad sin cuantificar debido a la superposición de señales NMR) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS Método B-1: Rt = 1,38 min; MS m/z [M-Boc+H]⁺ = 286,3.

Intermedio O-4:

***tert*-butil 6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2-oxa-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato**



5 Paso 1: ***tert*-butil 6-oxo-2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato** (Intermedio O-4-1)



NaIO₄ (5,18 g, 24,2 mmol) fue disuelto en agua (26 mL) y se agregó RuCl₃ (228 mg, 1,1 mmol). La mezcla fue vigorosamente agitada y enfriada con un baño de agua mientras se agregaba una solución de *tert*-butil 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (2,50 g, 11,0 mmol) en EtOAc (26 mL) por goteo. La mezcla de reacción fue vigorosamente agitada durante la noche, luego diluida con EtOAc y se agregó una solución acuosa de Na₂S₂O₃ (10% en peso). La mezcla fue filtrada sobre Celite®, y el sólido negro fue lavado con EtOAc. Las capas del filtrado fueron separadas y lavadas con una solución salina y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un sólido blanquecino que fue triturado con hexano/MTBE 95/5. La suspensión fue tratada con ultrasonido y filtrada. El sólido fue lavado con hexano/MTBE 95/5 y secado bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título (1,86 g). LC-MS Método B-1: Rt = 0,46 min; MS m/z [M-*tert*Bu+H]⁺ = 186,1.

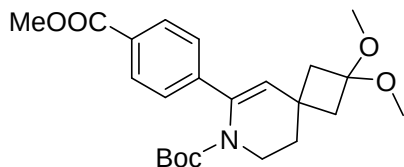
Paso 2: ***tert*-butil 6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2-oxa-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato** (Intermedio O-4)

Una solución de HMDS (261 mg, 1,616 mmol) en THF (2,6 mL) fue evacuada/repuesta con N₂ dos veces y enfriada a -78 °C. *n*-BuLi (1,6M en hexano, 104 mL, 1,616 mmol) se agregó por goteo. La solución transparente e incolora resultante fue agitada en el baño de hielo seco durante 5 a 10 min. La solución de LiHMDS recién preparada luego

fue canulada en una solución preenfriada (-78°C) y desgasificada de *tert*-butil 6-oxo-2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio O-4-1, 300 mg, 1,243 mmol) en THF (3,7 mL). La mezcla de reacción fue agitada durante 120 min. Una solución de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonyl)-metanosulfonamida (600 mg, 1,678 mmol) en THF (1,6 mL) se agregó por goteo. El baño de enfriamiento fue retirado y la mezcla de reacción fue agitada durante 30 min, luego vertida bajo agitación en una mezcla de NaOH acuoso (c =1,0 mol/L) y MTBE. Las capas fueron separadas y lavadas con 0,5 M de una solución acuosa de NaOH, solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre K₂CO₃, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite amarillo que fue purificado sobre gel de sílice (12 g) eluyendo con heptano/EtOAc (9/1 a 6/1) conteniendo 1% Et₃N. Las fracciones puras fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (464 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 1,15 min; MS m/z [M-H]⁻ = 372,2.

Intermedio O-5:

***tert*-butil 2,2-dimetoxi-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato**



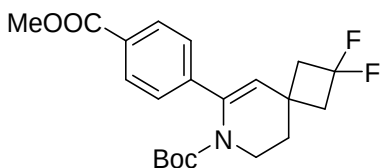
Una solución de K₃PO₄ (33,02 g, 12,88 mL, 155,6 mmol) en agua se agregó a una solución de *tert*-butil 2,2-dimetoxi-6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato (Intermedio O-1, 22,37 g, 51,85 mmol) y ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (12,13 g, 67,41 mmol) en dioxano. La emulsión vigorosamente agitada fue evacuada/repuesta con N₂ dos veces. Se agregó PdCl₂(dtbpf) (1,690 g, 2,593 mmol), y el vial tapado fue agitado a 55 °C (temperatura del baño) durante 65 min. La agitación continuó durante otros 30 min, luego se agregaron 0,1 eq (933 mg) de ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borónico y 0,01 eq (338 mg) de PdCl₂(dtbpf) y la agitación continuó durante 30 minutos más.

La mezcla de reacción fue particionada entre agua y EtOAc. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, solución salina, y

EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 , filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite ámbar que fue purificado sobre gel de sílice (330 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 254 / 280 nm + detector ELSD; flujo 200 mL/min; eluyente: heptano: Et_3N 99:1 + 5 a 22,2% EtOAc en 17,2 min). Las fracciones fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite ámbar. El material fue disuelto en hexano/MTBE 9/1 y tratadas con carbón activado. La mezcla fue filtrada sobre Celite®, y el carbón fue lavado con hexano/MTBE 9/1 (3x). Los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como un aceite levemente ámbar (18,82 g) que se solidificó en reposo. LC-MS Método B-2: $R_t = 1,20$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 418,4$.

Intermedio O-6:

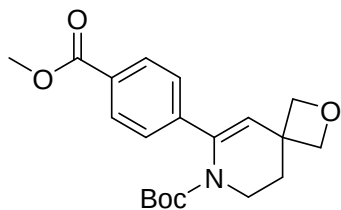
***tert*-butil 2,2-difluoro-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato**



A *tert*-butil 2,2-difluoro-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato crudo (Intermedio O-2, 155 g, 380 mmol, tasa de conversión asumida del 100%) y ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (82,1 g, 456 mmol) en dioxano (1,20 L) se agregaron la solución de K_3PO_4 (242 g, 1,14 mol) en H_2O (0,30 L) y $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (12,4 g, 19,0 mmol). La mezcla fue desgasificada bajo presión reducida y purgada 3x con N_2 , luego agitada a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida para eliminar el dioxano. El residuo fue diluido con agua y extraído con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas fueron concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 100/1 a 0/100). El producto crudo fue purificado por RP-HPLC (ACN/agua, 0,1% condición FA) proporcionando el compuesto del título (80,0 g) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,33 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,73 (td, $J = 2,8, 5,2$ Hz, 2H), 2,74 – 2,62 (m, 2H), 2,56 – 2,46 (m, 2H), 2,10 – 1,98 (m, 2H), 1,07 (s, 9H).

Intermedio O-7:

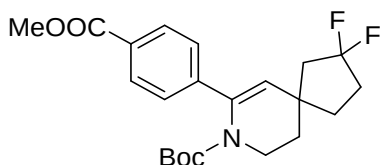
***tert*-butil 6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2-oxa-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato**



5 *tert*-Butil 6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2-oxa-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato (Intermedio O-4, 315 mg, 0,844 mmol) y ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (197 mg, 1,097 mmol) fueron disueltos en dioxano (5,6 mL). Una solución de K₃PO₄ (537 mg, 2,53 mmol) en agua (1,5 mL) fue agregada. La mezcla fue evacuada/repuesta con N₂. PdCl₂(dtbpf) (27,5 mg, 0,042 mg) se agregó y la mezcla fue evacuada/repuesta con N₂ dos
10 veces. La mezcla de reacción luego fue calentada a 50 °C y vigorosamente agitada durante 80 min. La mezcla de reacción fue particionada entre agua y EtAc. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, solución salina, y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite ámbar que
15 fue purificado sobre gel de sílice (24 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 280 nm; eluyente: heptano + 10 a 26,3% EtOAc en 16,3 min). Las fracciones puras fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (242 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 1,04 min; MS m/z [M-*tert*Bu+H]⁺ = 304,3.

20 **Intermedio *rac*-O-8:**

***tert*-butil 2,2-difluoro-7-(4-(metoxicarbonil)fenil)-8-azaespiro[4.5]dec-6-eno-8-carboxilato**



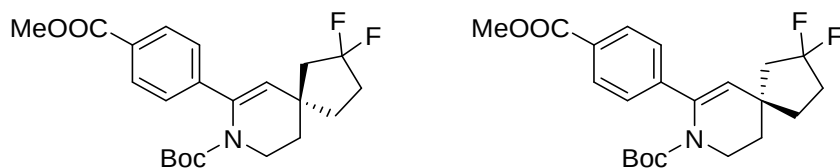
El Intermedio *rac*-O-8 fue preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio O-6 precedente, usando el *terc*-butil 2-oxo-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (CAS# 1250994-14-9) como material de partida. LC-MS Método C-2: Rt = 3,09 min; MS m/z [M-*terc*Bu+H]⁺ = 352,1.

5 **Intermedio (+)-O-9:**

(+)-*terc*-butil 2,2-difluoro-7-(4-(metoxicarbonil)fenil)-8-azaespiro[4.5]dec-6-eno-8-carboxilato

e Intermedio (-)-O-10:

10 **(-)-*terc*-butil 2,2-difluoro-7-(4-(metoxicarbonil)fenil)-8-azaespiro[4.5]dec-6-eno-8-carboxilato**



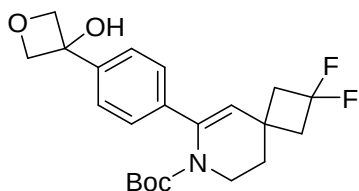
15 Para la purificación por SFC quiral de Intermedio *rac*-O-8 (2,5 g): Instrumento Thar 80 preparative SFC; columna: Chiralpak IE 21 x 250 mm 5 µm; velocidad de flujo: 80 g por minuto; co-disolvente: 15% 1:1 MeOH:IPA en CO₂; detección: 300 nm; punto de ajuste de contrapresión: 125 bar; tamaño de inyección: 17,04 mg (14,2 mg/ mL en MeOH).

Pico 1: Intermedio (+)-O-9, aislado: 1,716 g. Método SFC-1: Rt = 1,14 min/5,0 min, ee >99%. Método de rotación específica OR1: [α]²⁵ @589nm = +5,57° (10,53 mg del Intermedio (+)-O-9 en 1 mL DCM).

20 Pico 2: Intermedio (-)-O-10, aislado: 1,748 g. Método SFC-1: Rt = 1,36 min/5,0 min, ee 97%. Método de rotación específica OR1: [α]²⁵ @589nm = -1,10° (10,018 mg del Intermedio (-)-O-10 en 1 mL DCM).

Intermedio O-11:

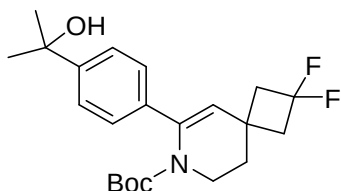
***terc*-butil 2,2-difluoro-6-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato**



Una solución de K_3PO_4 (945 mg, 369 μ L, 4,454 mmol) en agua (2,63 mL) se agregó a una solución de *tert*-butil 2,2-difluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato (Intermedio O-3, 572 mg, 1,485 mmol) y 3-(4-bromofenil)oxetan-3-ol (510,2 mg, 2,227 mmol) en dioxano (9,90 mL). La emulsión bien agitada fue evacuada/repuesta con N_2 dos veces. Se agregó $PdCl_2(dtbpf)$ (48,4 mg, 74,2 μ mol), la mezcla fue evacuada/repuesta con N_2 una vez más y luego agitada a 50 °C durante 40 min. La mezcla de reacción fue enfriada a RT, luego particionada entre agua y EtOAc. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada, solución salina, y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C. Se obtuvo un sólido ámbar. El producto bruto fue recogido en DCM y suspendido en un baño de ultrasonido. La suspensión fue filtrada, y el filtrado fue purificado sobre gel de sílice (24 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 257/275 nm; flujo 35 mL/min; eluyente: heptano + 5 a 26,4% (EtOAc:MeOH 95:5) en 18,1 min.; el gradiente fue pausado cuando el producto eluyó). Las fracciones fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como un aceite ámbar (480 mg, conteniendo ~17 % en peso de pinacol). LC-MS Método B-1: Rt = 1,10 min; MS m/z $[M+H]^+$ = 408,4. El producto fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermedio O-12:

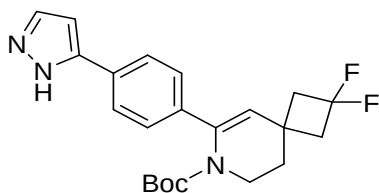
***tert*-butil 2,2-difluoro-6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato**



Una solución de K_3PO_4 (945,4 mg, 368,7 μ L, 4,454 mmol) en agua (2,63 mL) se agregó a una solución de *terc*-butil 2,2-difluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato (Intermedio O-3, 572 mg, 1,485 mmol) y 2-(4-bromofenil)propan-2-ol (479 mg, 2,227 mmol) en dioxano (9,90 mL). La emulsión bien
5 agitada fue evacuada/repuesta con N_2 dos veces. $PdCl_2(dtbpf)$ (48,38 mg, 74,24 μ mol) se agregó, la mezcla fue evacuada/repuesta con N_2 una vez más y luego agitada a 50 °C durante 50 min. La mezcla de reacción fue enfriada a RT, luego particionada entre agua y EtOAc. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada, solución salina, y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre
10 $MgSO_4$, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C. Se obtuvo un sólido ámbar que fue disuelto en DCM y purificado sobre gel de sílice (24 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 255/270 nm; flujo 35 mL/min; eluyente: heptano + 5 a 20,5% EtOAc en 16,1 min; el gradiente fue pausado cuando el producto eluyó). Las fracciones puras fueron combinadas y los volátiles fueron
15 eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como un aceite levemente ámbar (344 mg). LC-MS Método B-1: R_t = 1,25 min; MS m/z $[M-H_2O+H]^+$ = 376,3; MS m/z $[M-tercBu-H_2O+H]^+$ = 320,2.

Intermedio O-13:

terc-butil 8-(4-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-
20 carboxilato



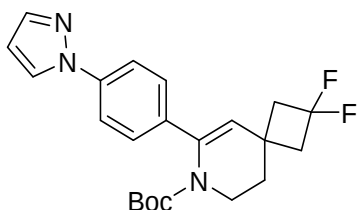
Una solución de K_3PO_4 (826,4 mg, 322,3 μ L, 3,893 mmol) en agua (2,30 mL) se agregó a una solución de *terc*-butil 2,2-difluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato (Intermedio O-3, 500 mg, 1,298 mmol) y 5-(4-bromofenil)-1*H*-pirazol (434,3 mg, 1,947 mmol) en dioxano (8,65 mL). La emulsión bien
25 agitada fue evacuada/repuesta con N_2 dos veces. $PdCl_2(dtbpf)$ (42,29 mg, 64,89 μ mol) se agregó, la mezcla fue evacuada/repuesta con N_2 una vez más y luego agitada a 50 °C durante 40 min. La mezcla de reacción fue enfriada a RT, luego particionada entre agua y

MTBE. La suspensión fue filtrada sobre Celite®, y el filtrado fue transferido a un embudo de separación. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C. Se obtuvo un sólido ámbar que fue purificado sobre gel de sílice (40 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 254/280 nm; flujo 40 mL/min; eluyente: heptano + 10 a 40% EtOAc en 24,0 min). Las fracciones fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como un aceite levemente amarillo (293 mg, conteniendo ~17 % en peso de pinacol).

LC-MS Método B-1: Rt = 1,25 min; MS m/z [M-tercBu+H]⁺ = 346,2.

Intermedio O-14:

terc-butil 6-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato

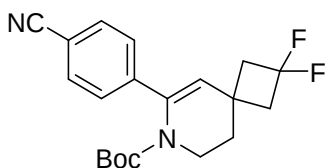


Una solución de K₃PO₄ (661,1 mg, 257,9 µL, 3,115 mmol) en agua (1,84 mL) se agregó a una solución de *terc*-butil 2,2-difluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato (Intermedio O-3, 400 mg, 1,038 mmol) y 1-(4-bromofenil)-1*H*-pirazol (347,4 mg, 1,557 mmol) en dioxano (6,92 mL). La emulsión bien agitada fue evacuada/repuesta con N₂ dos veces. PdCl₂(dtbpf) (33,83 mg, 51,91 µmol) se agregó, la mezcla fue evacuada/repuesta con N₂ una vez más y luego agitada a 50 °C durante 50 min. La mezcla de reacción fue enfriada a RT, luego particionada entre agua y MTBE. La suspensión fue filtrada sobre Celite®, y el filtrado fue transferido a un embudo de separación. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C. Se obtuvo un sólido ámbar que fue disuelto en DCM y purificado sobre gel de sílice (24 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 278/254 nm; flujo 35 mL/min; eluyente: heptano + 5 a 12,7% EtOAc en 15,4 min). Las fracciones puras fueron

combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como un aceite levemente amarillo (234 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 1,35 min; MS m/z [M-*terc*Bu+H]⁺ = 346,2.

Intermedio O-15:

5 ***terc*-butil 6-(4-cianofenil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato**



Una solución de K₃PO₄ (1,157 g, 451,2 μL, 5,451 mmol) en agua (3,22 mL) se agregó a una solución de *terc*-butil 2,2-difluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato (Intermedio O-3, 700 mg, 1,817 mmol) y 4-bromobenzonitrilo (496,1 mg, 2,725 mmol) en dioxano (12,11 mL). La emulsión bien agitada fue evacuada/repuesta con N₂ dos veces. PdCl₂(dtbpf) (59,21 mg, 90,85 μmol) se agregó, la mezcla fue evacuada/repuesta con N₂ una vez más y luego agitada a 50 °C durante 50 min. La mezcla de reacción fue enfriada a RT, luego particionada entre agua y MTBE. La suspensión fue filtrada sobre Celite®, y el filtrado fue transferido a un embudo de separación.

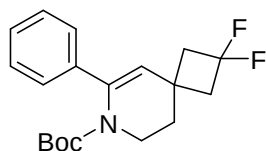
15 Las capas fueron separadas y lavadas con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C. Se obtuvo un sólido ámbar. El material fue recolectado en hexano y filtrado. Los volátiles del filtrado fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite ámbar que fue purificado

20 sobre gel de sílice (40 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 245/284 nm; flujo 40 mL/min; eluyente: heptano + 5 a 16,6% EtOAc en 15,5 min). Las fracciones puras fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como un aceite levemente amarillo (363 mg) que se solidificó en reposo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 7,84 – 7,77 (m, 2H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 3,67 – 3,59 (m, 2H), 2,82 – 2,69 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,96 – 1,90 (m, 2H), 1,02 (s, 9H).

25

Intermedio O-16:

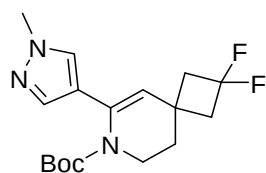
***tert*-butil 2,2-difluoro-6-fenil-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato**



Una solución de K_3PO_4 (843 mg, 328,8 μ L, 3,971 mmol) en agua (2,30 mL) se agregó
5 a una solución del Intermedio O-3 (510 mg, 1,324 mmol) y bromobenceno (353,3 mg, 2,250
mmol) en dioxano (8,65 mL). La emulsión bien agitada fue evacuada/repuesta con N_2 dos
veces. $PdCl_2(dtbpf)$ (43,14 mg, 66,19 μ mol) se agregó, la mezcla fue evacuada/repuesta
con N_2 una vez más y luego agitada a 50 °C durante 90 min. La mezcla de reacción fue
enfriada a RT, luego particionada entre agua y MTBE. La suspensión fue filtrada sobre
10 Celite®, y el filtrado fue transferido a un embudo de separación. Las capas fueron separadas
y lavadas con una solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada, solución salina y MTBE. Las capas
orgánicas combinadas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, y los volátiles fueron
eliminados bajo presión reducida a 50 °C. Se obtuvo un aceite ámbar. El producto crudo fue
disuelto en DCM y purificado sobre gel de sílice (24 g) usando un sistema de purificación
15 automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 245/282 nm; flujo 35 mL/min; eluyente:
heptano + 0 a 6,4% EtOAc en 12,7 min). Las fracciones puras fueron combinadas y los
volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del
título (274 mg) como un aceite levemente amarillo. LC-MS Método B-1: R_t = 1,47 min; MS
 m/z $[M-tertBu+H]^+$ = 280,1.

Intermedio O-17:

***tert*-butil 2,2-difluoro-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato**

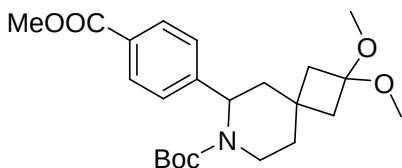


Una solución de K_3PO_4 (763,6 mg, 297,8 μ L, 3,598 mmol) en agua (2,13 mL) se
25 agregó a una solución del Intermedio O-3 (462 mg, 1,199 mmol) y 4-bromo-1-metil-1*H*-
pirazol (290 mg, 1,799 mmol) en dioxano (7,99 mL). La emulsión bien agitada fue

evacuada/repuesta con N₂ dos veces. PdCl₂(dtbpf) (39,08 mg, 59,96 μmol) se agregó, la mezcla fue evacuada/repuesta con N₂ una vez más y luego agitada a 50 °C durante 90 min. La mezcla de reacción fue enfriada a RT, luego particionada entre agua y MTBE. La suspensión fue filtrada sobre Celite®, y el filtrado fue transferido a un embudo de separación. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C. Se obtuvo un sólido ámbar que fue disuelto en DCM/hexano y purificado sobre gel de sílice (24 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 278/254 nm; flujo 35 mL/min; eluyente: heptano + 5 –12,7% EtOAc en 15,4 min). Las fracciones puras fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C. El residuo fue triturado con hexano y DCM, los volátiles fueron eliminados nuevamente bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como cristales ámbar (138 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 1,06 min; MS m/z [M+H]⁺ = 340,3.

Intermedio *rac*-B-1:

(*RS*)-*tert*-butil 2,2-dimetoxi-6-(4-(metoxycarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato

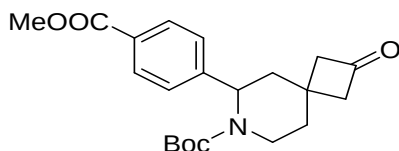


Una solución de *tert*-butil 2,2-dimetoxi-6-(4-(metoxycarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato (Intermedio O-5, 18,8 g, 45,0 mmol) en EtOH/THF fue colocada bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó Pd/C (2,40 g, 10 % en peso, 2,25 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 120 min. La mezcla de reacción fue lavada con N₂ y diluida con DCM. La suspensión fue filtrada sobre Celite®, y enjuagada con DCM (3x). Los volátiles del filtrado fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite incoloro que fue purificado sobre gel de sílice (330 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 240/254 nm; flujo 200 mL/min; eluyente: heptano: Et₃N (99:1) + 5 a 16,8% EtOAc en 19,6 min). Las fracciones fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo

presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como un aceite pegajoso, incoloro (15,68 g). LC-MS Método B-2: Rt = 1,18 min; MS m/z [M+H]⁺ = 420,4.

Intermedio *rac*-B-2:

(*RS*)-*tert*-butil 6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2-oxo-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato

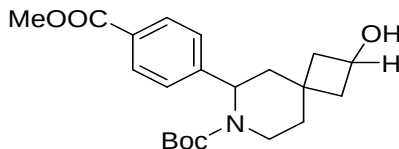


2M de solución de HCl acuosa (46,72 mL, 93,44 mmol) se agregaron a una solución de *tert*-butil 2,2-dimetoxi-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio *rac*-B-1, 15,68 g, 37,38 mmol) en THF. La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 90 min. La agitación continuó durante 3 h. La mezcla de reacción fue diluida con MTBE y solución salina. Las capas separadas fueron lavadas con una solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título (12,81 g) como una espuma blanca pegajosa que se usó sin purificación adicional. LC-MS Método B-2: Rt = 1,03 min; MS m/z [M+H]⁺ = 374,3.

Intermedio *ds-rac*-B-3:

***tert*-butil 2-hidroxi-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato**

(mezclas racémicas; 4 estereoisómeros)

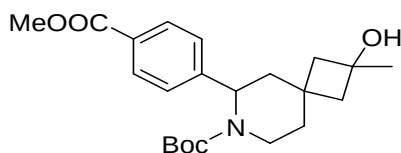


NaBH₄ (243 mg, 6,43 mmol) se agregó a una solución enfriada a 0°C de *tert*-butil 6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2-oxo-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio *rac*-B-2, 4,80 g, 12,9 mmol) en MeOH. La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 20 min en el baño de hielo. La mezcla de reacción fue inactivada con 1M de solución de HCl acuosa, se agregaron EtOAc y más agua y las capas fueron separadas. Las capas fueron lavadas con 1M de solución de HCl acuosa, solución salina y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas

fueron secadas sobre MgSO_4 , filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite incoloro que fue purificado sobre gel de sílice (120 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 246/254nm; flujo 85 mL/min; eluyente: heptano + 10 a 60% EtOAc en 20 min). Las fracciones puras fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como una espuma blanca (4,55 g, 55:45 mezcla diastereomérica). LC-MS Método B-1: $R_t = 1,04$ min; MS m/z $[\text{M-Boc}+\text{H}]^+ = 276,3$.

Intermedio *ds-rac-B-4*:

***tert*-butil 2-hidroxi-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2-metil-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (mezclas racémicas; 4 estereoisómeros)**

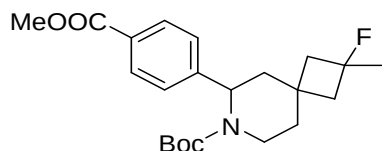


Una solución de *tert*-butil 6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2-oxo-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio *rac-B-2*, 1,57 g, 4,20 mmol) en THF fue colocada bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriada a -78 °C. Se agregó cloruro de metil magnesio (3M en THF, 3,08 mL, 9,25 mmol) por goteo. La mezcla de reacción luego se dejó alcanzar -20 °C, luego la mezcla de reacción fue vertida en una emulsión bien agitada de 1M de solución de HCl acuosa y MTBE. Las capas luego fueron separadas y lavadas con una solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 , filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite incoloro. El producto crudo fue purificado sobre gel de sílice (40 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 243/254 nm; flujo 30 mL/min, eluyente: DCM + 0 a 32,2% MTBE en 20,2 min). Las fracciones puras fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como una espuma blanca (1,54 g, 68:32 mezcla diastereomérica). LC-MS Método B-3: $R_t = 5,19/5,29$ min (68 y 32% de área); MS m/z $[\text{M-tertBu}+\text{H}]^+ = 334,2$.

Intermedio *ds-rac*-B-5:

***tert*-butil 2-fluoro-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2-metil-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato**

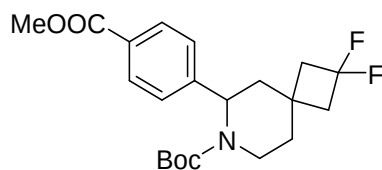
(mezclas racémicas; 4 estereoisómeros)



Una solución de *tert*-butil 2-hidroxi-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2-metil-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio *ds-rac*-B-4, 402 mg, 1,03 mmol) en DCM fue enfriada a -78 °C. DAST (266 mg, 218 µL, 1,65 mmol) se agregó por goteo. La mezcla de reacción se dejó templar a 0 °C y la mezcla fue agitada durante 30 min. La mezcla de reacción fue cuidadosamente vertida en porciones en una solución bien agitada de NaHCO₃ acuosa saturada; las capas fueron separadas y la capa acuosa fue lavada con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre K₂CO₃, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite incoloro. El producto crudo fue purificado sobre gel de sílice (12 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 246/254 nm; flujo 35 mL/min; eluyente: heptano + 1 a 12% EtOAc en 15,6 min). Las fracciones puras fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título (mezcla diastereomérica con composición desconocida) como un aceite incoloro (362 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 1,30 min, MS m/z [M+H]⁺ = 392,5, [M-*tert*Bu+H]⁺ = 336,5.

Intermedio *rac*-B-6:

(*RS*)-*tert*-butil 2,2-difluoro-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato



Hidrogenación aquiral:

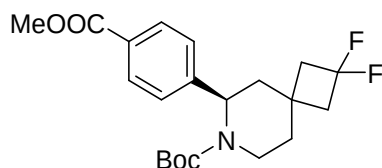
A una solución del compuesto *tert*-butil 2,2-difluoro-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato (Intermedio O-6, 26,6 g, 67,6 mmol) en THF (130 mL) y EtOH (130 mL) se agregó Pd/C (2,70 g, 10 % en peso) bajo atmósfera de N₂. La suspensión fue desgasificada bajo presión reducida y purgada con H₂ varias veces. La
5 mezcla fue agitada bajo H₂ (15 psi) a 25 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción fue filtrada y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida proporcionando el compuesto del título crudo (26,3 g) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 8,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,42 (br d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,24 – 4,15 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,07 – 2,97 (m, 1H), 2,40 – 2,27 (m, 3H), 2,10 (dd, *J* = 6,4, 14,0 Hz, 1H), 1,96 – 1,81
10 (m, 1H), 1,77 – 1,68 (m, 3H), 1,39 (s, 9H).

Hidrogenación quiral con (S,S)-iPr-DuPhos:

Un matraz de fondo redondo en la caja de guantes bajo atmósfera de N₂ fue cargado con Rh(COD)₂BF₄ (331 mg; 4 mol%, CAS 35138-22-8) y (S,S)-iPr-DuPhos (344 mg; 4 mol%, CAS 147253-69-8), seguido por hexafluoro-IPA (8 mL; CAS 920-66-1, desgasificado con
15 N₂, secado sobre tamices moleculares de 4Å durante la noche). La mezcla fue agitada durante 1 h a RT y luego se agregó a *tert*-butil 2,2-difluoro-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato (Intermedio O-6, 8,0 g, 20,33 mmol) en un autoclave en la caja de guantes, seguido por hexafluoro-IPA (32 mL). La mezcla de reacción fue desgasificada con N₂ y luego hidrogenada bajo una atmósfera de H₂ (15 bar) a 60 °C durante
20 16-18 h. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente proporcionando una solución de *tert*-butil (S)-2,2-difluoro-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato crudo (70 y 87% ee; dos lotes diferentes).

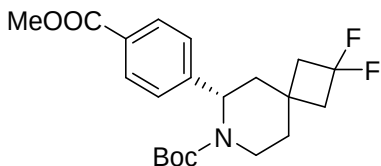
Intermedio (+)-B-7:

***tert*-butil (R)-2,2-difluoro-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-**
25 **carboxilato**



e Intermedio (-)-B-8:

***tert*-butil (S)-2,2-difluoro-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato**



La separación quiral del racémico crudo *tert*-butil 2,2-difluoro-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio rac-B-6, 32 g) fue llevada a cabo por SFC preparativa quiral:

Método de Separación Preparativa:

Instrumento: Waters SFC prep 350; Columna: REGIS (S,S) WHELK-O1 (250 mm x 50 mm, 10 μ m); Fase móvil: A para CO₂ y B durante EtOH (0,1% NH₄OH); Gradiente: B 35%; Velocidad de flujo: 200 mL /min; Contrapresión: 100 bar; Temperatura de la columna: 35 °C; Longitud de onda: 220 nm; Tiempo del ciclo: ~3,85 min; Preparación de la muestra: El compuesto fue disuelto en ~300 mL MeOH y DCM; Inyección: 18 mL por inyección.

Pico 1: El Intermedio (+)-B-7 eluye primero desde la columna. Cantidad recuperada 12,5 g.

Pico 2: El Intermedio (-)-B-8 eluye segundo desde la columna. Cantidad recuperada 13,1 g.

Método analítico:

Instrumento: Agilent-1260; Columna: (S,S)Whelk-O1 50 x 4,6mm I.D., 3,5 μ m; Fase móvil: Fase A para CO₂, y Fase B para MeOH (0,05% DEA); Gradiente de elución: B en A de 5% a 40%; Velocidad de flujo: 3 mL/min; Detector: DAD; Temperatura de la columna: 35 °C; Contrapresión: 100 bar

Pico 1: Intermedio (+)-B-7 Rt = 0,887 min; >99% ee. Método de rotación específica OR2: $[\alpha]^{25}_{589\text{nm}} = +49,1^\circ$ (11,5 mg del Intermedio (+)-B-7 en 1,1 mL DCM).

¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ [ppm] 8,01 (d, *J* = 8,44 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H), 5,42 (br d, *J* = 4,52 Hz, 1H), 4,17 (dt, *J* = 13,88, 3,56 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,12 (ddd,

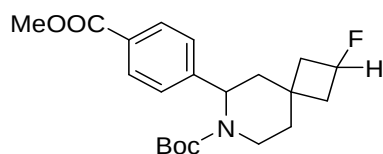
$J = 14,00, 10,44, 5,36$ Hz, 1H), 2,48 – 2,27 (m, 3H), 2,12 (dd, $J = 14,04, 6,48$ Hz, 1H), 2,02 – 1,91 (m, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 3H), 1,40 (s, 9H).

Pico 2: Intermedio (-)-B-8 Rt = 1,205 min; >99% ee. Método de rotación específica OR2: $[\alpha]^{25}_{589\text{nm}} = -49,1^\circ$ (11,1 mg del Intermedio (-)-B-8 en 1,1 mL DCM).

5 ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ [ppm] 8,01 (d, $J = 8,44$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 8,20$ Hz, 2H), 5,42 (br d, $J = 4,64$ Hz, 1H), 4,17 (dt, $J = 13,92, 3,56$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,12 (ddd, $J = 14,00, 10,40, 5,44$ Hz, 1H), 2,49 – 2,28 (m, 3H), 2,12 (dd, $J = 14,08, 6,48$ Hz, 1H), 1,97 (tdd, $J = 13,68, 13,68, 10,00, 3,68$ Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,78 – 1,67 (m, 3H).

Intermedio *ds-rac*-B-9:

10 ***tert*-butil 2-fluoro-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato** (mezclas racémicas; 4 estereoisómeros)

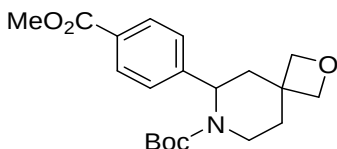


Una solución de *tert*-butil 2-hidroxi-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio *ds-rac*-B-3, 556 mg, 1,48 mmol) y 2,6-lutidina (793 mg, 858 μL , 7,40 mmol) en DCM seco (5,5 mL) fue enfriada a -78°C . Se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (836 mg, 500 μL , 2,96 mmol) por goteo. El baño de enfriamiento fue retirado y la mezcla de reacción fue agitada durante 20 min. La mezcla de reacción fue particionada entre MTBE y 1M de solución de HCl acuosa; las capas fueron separadas y lavadas con 1M de solución de HCl acuosa, solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 , filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50°C para obtener un aceite anaranjado. El material fue disuelto en DCM (5 mL) y se agregó TBAF (2,96 mL de 1M de solución en THF, 2,96 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 60 min. La mezcla de reacción fue particionada entre agua y MTBE. Las capas fueron separadas y lavadas con agua (2x), solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 , filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50°C para obtener un aceite amarillo. El producto crudo fue purificado sobre gel de sílice (24 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 241/254 nm; flujo 35

mL/min, eluyente: heptano + 1 a 15% EtOAc en 21,4 min). Las fracciones puras fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como una mezcla diastereomérica 55:45 (284 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 1,30 min; MS m/z [M+H]⁺ = 378,3.

5 **Intermedio *rac*-B-10:**

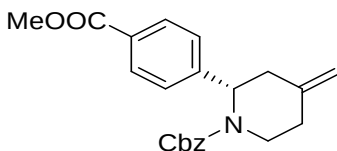
(*RS*)-*tert*-butil 6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato



Una solución de *tert*-butil 6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2-oxa-7-azaespiro[3.5]non-5-
10 eno-7-carboxilato (Intermedio O-7, 236 mg, 0,657 mmol) en EtOH (4 mL)/THF(0,5 mL) fue colocada bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó Pd/C (69,9 mg, 10 % en peso, 0,066 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 60 min. La mezcla de reacción fue purgada con N₂ y filtrada sobre Celite®. El catalizador fue lavado con DCM (3x). El filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida a 50 °C
15 para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (228 mg) que se solidificó en reposo. LC-MS Método B-1: Rt = 1,02 min; MS m/z [M+H]⁺ = 362,2.

Intermedio B-11:

bencil (*S*)-2-(4-(metoxicarbonil)fenil)-4-metilenepiperidina-1-carboxilato



20 A la suspensión blanca agitada de metil trifenilfosfonioyoduro (990 mg, 2,45 mmol) en THF seco (5 mL) se agregó 1,0 M de solución de K^tBu en THF (2,45 mL, 2,45 mmol) a 0 °C y la mezcla amarilla resultante fue agitada durante 30 min a 0 °C. Luego una solución de bencil (*S*)-2-(4-(metoxicarbonil)fenil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato (CAS 2408761-20-4, 300 mg, 0,816 mmol) en THF (5 mL) se agregó a la mezcla a 0 °C. El baño de hielo fue
25 retirado, y la mezcla fue agitada a RT durante 2 h. La mezcla fue inactivada con agua (20 mL) y extraída con EtOAc (2x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron combinadas,

secadas sobre Na₂SO₄, y concentradas bajo presión reducida. El residuo crudo fue purificado sobre gel de sílice (12 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; heptano/EtOAc). Las fracciones conteniendo producto fueron combinadas y concentradas para proporcionar el compuesto del título (130 mg) como un sólido amarillo pegajoso. LC-MS Método A-1: Rt = 1,65 min; MS m/z [M+H]⁺ = 366,0.

Intermedio B-12 e Intermedio B-13:

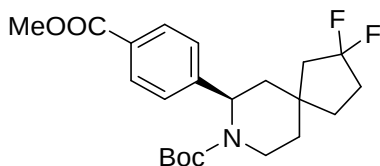
bencil (3S,5S)-1,1-difluoro-5-(4-(metoxicarbonil)fenil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato y **bencil (3R,5S)-1,1-difluoro-5-(4-(metoxicarbonil)fenil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato**



A una solución agitada de Intermedio B-11 (130 mg, 0,355 mmol) en THF seco (1 mL) se agregaron trimetil(trifluorometil)silano (253 mg, 1,778 mmol) y NaI (27 mg, 0,177 mmol), y la mezcla fue calentada a 120 °C durante 1 h. La reacción fue inactivada con agua (10 mL) y extraída con EtOAc (2x 25 mL). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas sobre Na₂SO₄, y los disolventes fueron eliminados bajo presión reducida. La mezcla cruda de diaestereómeros fue purificada sobre gel de sílice usando un sistema de purificación automatizado (NP; heptano/EtOAc). Las fracciones puras fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida para proporcionar los compuestos del título (105 mg) as a ~10:1 mixture. LC-MS Método A-1: Rt = 1,64 min; MS m/z = 416,0 [M+H]⁺.

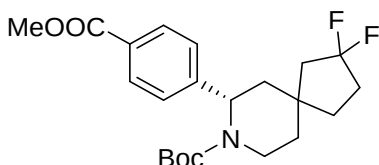
Intermedio (+)-B-14(+):

terc-butil (5S,7R)-2,2-difluoro-7-(4-(metoxicarbonil)fenil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato o **terc-butil (5R,7R)-2,2-difluoro-7-(4-(metoxicarbonil)fenil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



e Intermedio (-)-B-15(+):

***tert*-butil (5*S*,7*S*)-2,2-difluoro-7-(4-(metoxicarbonil)fenil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato o *tert*-butil (5*R*,7*S*)-2,2-difluoro-7-(4-(metoxicarbonil)fenil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



5 La hidrogenación de (+)-*tert*-butil 2,2-difluoro-7-(4-(metoxicarbonil)fenil)-8-azaespiro[4.5]dec-6-eno-8-carboxilato (Intermedio (+)-O-9) proporcionó el Intermedio (+)-B-14(+) y el Intermedio (-)-B-15(+): A una solución del Intermedio (+)-O-9 (510 mg, 1,25 mmol) en THF (10 mL) y EtOH (15 mL) en un reactor de presión Parr se agregó Pd/C (forma húmeda 50 % en peso, 66,6 mg, 10 % en peso, 0,0626 mmol). La hidrogenación fue llevada
10 a cabo bajo una atmósfera de H₂ a 45 psi durante 2 a 3 h. Los sólidos fueron filtrados y enjuagados/lavados con EtOH (conteniendo ~5% de agua). El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y secado bajo presión reducida proporcionando una mezcla diastereomérica cruda de los compuestos del título como un sólido blanco. LC-MS Método C-3: Rt = 1,28 min; MS m/z [M-*tert*Bu+H]⁺ = 354,3.

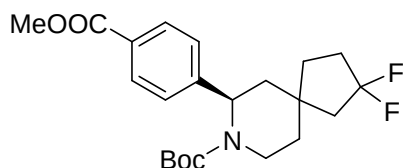
15 **Separación de diaestereómeros** usando un método de separación por SFC quiral. Instrumento: Thar 80 preparative SFC; columna: (S,S) Whelk-O1 21 x 250 mm 5 μm; velocidad de flujo: 80 g por minuto; co-disolvente: 20% 1:1 MeOH:IPA en CO₂; detección: 270 nm; punto de ajuste de contrapresión: 125 bar; tamaño de inyección: 78 mg (15,6 mg/mL en 9:1 MeOH/DCM).

20 Pico 1: Intermedio (+)-B-14(+) Aislado: 320 mg. Sólido blanco. Método SFC-2: Rt = 1,32 min, ee >99%. Método de rotación específica OR-1: [α]²⁵ @589nm = +49,1° (10,914 mg del Intermedio (+)-B-14(+) en 1 mL MeOH).

Pico 2: Intermedio (-)-B-15(+) Aislado: 146 mg. Sólido blanco. Método SFC-2: Rt = 1,71 min, ee >99%. Método de rotación específica OR-1: [α]²⁵ @589nm = -44,2° (10,696 mg
25 del Intermedio (-)-B-15(+) en 1 mL MeOH).

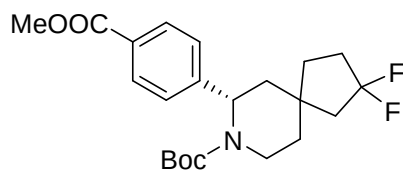
Intermedio (+)-B-16(-):

tert-butil (5*S*,7*R*)-2,2-difluoro-7-(4-(metoxicarbonil)fenil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato o *tert*-butil (5*R*,7*R*)-2,2-difluoro-7-(4-(metoxicarbonil)fenil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato



e Intermedio (-)-B-17(-):

tert-butil (5*S*,7*S*)-2,2-difluoro-7-(4-(metoxicarbonil)fenil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato o *tert*-butil (5*R*,7*S*)-2,2-difluoro-7-(4-(metoxicarbonil)fenil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato



La hidrogenación de (-)-*tert*-butil 2,2-difluoro-7-(4-(metoxicarbonil)fenil)-8-azaespiro[4.5]dec-6-eno-8-carboxilato (Intermedio (-)-O-10, 500 mg, 1,23 mmol) fue llevada a cabo de acuerdo con el método descrito en el Intermedio (+)-O-9 precedente, proporcionando una mezcla del Intermedio (+)-B-16(-) e Intermedio (-)-B-17(-). LC-MS
Método C-3: Rt = 1,28 min; MS m/z [M-*tert*Bu+H]⁺ = 354,3.

Separación de diaestereómeros usando un método de separación por SFC quiral. Instrumento: Thar 80 preparative SFC ; columna: (S,S) Whelk-O1 21 x 250 mm 5 μm; velocidad de flujo: 80 g por minuto; co-disolvente: 25% 1:1 MeOH:IPA en CO₂; detección: 270 nm; punto de ajuste de contrapresión: 125 bar; tamaño de inyección: 88,2 mg (14,7 mg/mL en 9:1 MeOH/DCM).

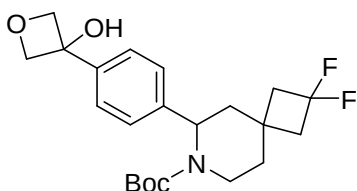
Pico 1: Intermedio (+)-B-16(-) Aislado: 149 mg. Sólido blanco. Método SFC-2: Rt = 1,30 min, ee >99%. Método de rotación específica OR-1: [α]²⁵ @589nm = +44,5° (8,550 mg del Intermedio (+)-B-16(-) en 1 mL MeOH).

Pico 2: Intermedio (-)-B-17(-) Aislado: 330 mg. Sólido blanco. Método SFC-2: Rt = 1,73 min/5,0 min, ee >99%. Método de rotación específica OR-1: $[\alpha]^{25}_{589\text{nm}} = -51,3^\circ$ (10,230 mg del Intermedio (-)-Boc-P-17(-) en 1 mL MeOH).

Como en el caso del *tert*-butil (S)-2,2-difluoro-6-(4-(metoxycarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio (-)-B-8), los derivados de Boc-piperidina con rotación óptica negativa fueron tentativamente asignados con la bencil-amina en configuración (S). Los derivados de Boc-piperidina con rotación óptica positiva fueron asignados con la bencil amina en configuración (R).

Intermedio *rac*-B-18:

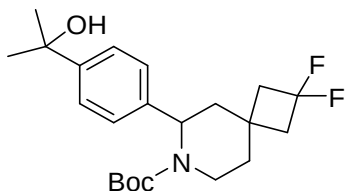
(*RS*)-*tert*-butil 2,2-difluoro-6-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato



Una solución de *tert*-butil 2,2-difluoro-6-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato (Intermedio O-11, 480 mg, 83 % en peso, 978 μmol) en EtOH (10 mL) y THF (0,5 mL) fue colocada bajo una atmósfera de nitrógeno. Pd/C (104,1 mg, 10 % en peso, 97,78 μmol) se agregó y luego la mezcla de reacción fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 60 min. La mezcla de reacción fue purgada con N_2 y filtrada sobre Celite®. El catalizador fue lavado con DCM (3x). Los volátiles del filtrado fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite incoloro. El producto crudo fue purificado sobre gel de sílice (24 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 238/221, luego 354 nm + detector ELSD; flujo 35 mL/min; eluyente: heptano + 5 – 24% (EtOAc:MeOH 95:5) en 22,1 min). Las fracciones fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (370 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 1,12 min. MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 410,4$, $[\text{M}-\text{tertBu}+\text{H}]^+ = 354,3$.

Intermedio *rac*-B-19:

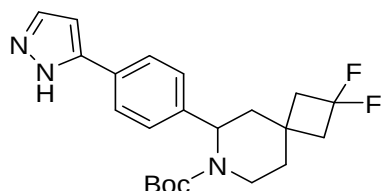
(*RS*)-*tert*-butil 2,2-difluoro-6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato



- 5 Una solución de *tert*-butil 2,2-difluoro-6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato (Intermedio O-12, 344,0 mg, 874,3 μ mol) en EtOH (10,0 mL) y THF (0,50 mL) fue colocada bajo una atmósfera de nitrógeno. Pd/C (93,04 mg, 10 % en peso, 87,43 μ mol) se agregó y luego la mezcla de reacción fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 60 min.
- 10 La mezcla de reacción fue purgada con N₂ y filtrada sobre Celite®. El catalizador fue lavado 3x con DCM. Los volátiles del filtrado fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite incoloro, que fue purificado sobre gel de sílice (12 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 235/256 nm + detector ELSD; flujo 30 mL/min; eluyente: heptano + 2 a 22,6% EtOAc en 17,9 min). Las
- 15 fracciones puras fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título (258 mg) como un aceite incoloro. LC-MS Método B-1: Rt = 1,24 min; MS m/z [M-*tert*Bu-H₂O+H]⁺ = 322,3.

Intermedio *rac*-B-20:

(*RS*)-*tert*-butil 6-(4-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato

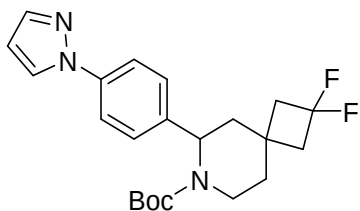


Una solución de *tert*-butil 6-(4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato (Intermedio O-13, 293,0 mg, 83 % en peso, 605,8 μ mol) en EtOH (7,0 mL) fue colocada bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó Pd/C (64,47 mg, 10 % en

peso, 60,58 μmol) y luego la mezcla de reacción fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 75 min, se agregó más Pd/C (65 mg, 10 % en peso). La agitación continuó durante otras 4 h. La mezcla de reacción fue purgada con N_2 y filtrada sobre Celite®. Los sólidos fueron enjuagados con DCM (3x). Los volátiles del filtrado fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite incoloro que fue tratado con hexano. Los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite amarillo. El producto crudo fue purificado sobre gel de sílice (12 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 257/280 nm; flujo 30 mL/min; eluyente: heptano + 5 a 34,7% EtOAc en 20,4 min). Las fracciones puras fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (249 mg). LC-MS Método B-1: $R_t = 1,24$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 404,2$, $[\text{M-tercBu}+\text{H}]^+ = 348,2$.

Intermedio *rac*-B-21:

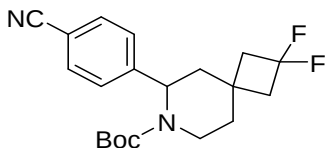
(RS)-terc-butil 6-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato



Una solución de *terc*-butil 6-(4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato (Intermedio O-14, 233,0 mg, 580,4 μ mol) en EtOH (7,0 mL) fue colocada bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó Pd/C (61,76 mg, 10 % en peso, 58,04 μ mol) y luego la mezcla de reacción fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 75 min. La mezcla de reacción fue purgada con N₂ y filtrada sobre Celite®. Los sólidos fueron enjuagados con DCM (3x), los volátiles del filtrado fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C, el aceite crudo resultante fue tratado con hexano y el disolvente fue eliminado nuevamente para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (370 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 1,28 min; MS m/z [M-*terc*Bu+H]⁺ = 348,3.

Intermedio *rac*-B-22:

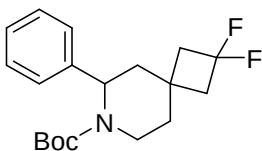
(*RS*)-*tert*-butil 6-(4-cianofenil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato



5 Una solución de *tert*-butil 6-(4-cianofenil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato (Intermedio O-15, 335,0 mg, 929,5 μ mol) en EtOAc (15,0 mL) fue colocada bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó Pd/C (98,92 mg, 10 % en peso, 92,95 μ mol) y luego la mezcla de reacción fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 60 min. La mezcla de reacción fue purgada con N₂, filtrada sobre Celite®, los sólidos fueron
10 enjuagados con DCM (3x). Los volátiles del filtrado fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite incoloro que fue purificado sobre gel de sílice (12 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 245/254 nm; flujo 30 mL/min; eluyente: heptano + 5 a 19% EtOAc en 11,2 min). Las fracciones puras fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para
15 obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (259 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 1,24 min; MS m/z [M-Boc+H]⁺ = 263,3.

Intermedio *rac*-B-23:

(*RS*)-*tert*-butil 2,2-difluoro-6-fenil-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato

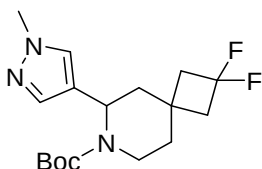


20 Una solución de *tert*-butil 2,2-difluoro-6-fenil-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato (Intermedio O-16, 274,0 mg, 817,0 μ mol) en EtOH (7,0 mL) fue colocada bajo una atmósfera de nitrógeno. Pd/C (86,94 mg, 10 % en peso, 81,70 μ mol) se agregó y luego la mezcla de reacción fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 90 min. La mezcla de reacción fue purgada con N₂ y filtrada sobre Celite®. Los sólidos fueron
25 enjuagados con DCM (3x). Los volátiles del filtrado fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite incoloro que fue triturado con hexano y secado. El producto

crudo fue purificado sobre gel de sílice (12 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 254 nm + detector ELSD; flujo 30 mL/min; eluyente: heptano + 0 a 7,4% EtOAc en 12,3 min). Las fracciones puras fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (242 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 1,44 min; MS m/z [M+H]⁺ = 338,3.

Intermedio *rac*-B-24:

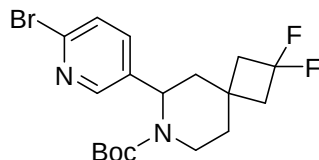
(*RS*)-*terc*-butil 2,2-difluoro-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato



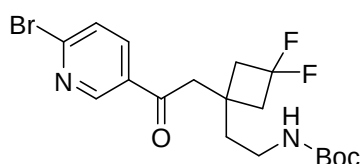
Una solución de *terc*-butil 2,2-difluoro-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-azaespiro[3.5]non-5-eno-7-carboxilato (Intermedio O-17, 137,0 mg, 403,7 µmol) en EtOH (5,0 mL) fue colocada bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó Pd/C (42,96 mg, 10 % en peso, 40,37 µmol) y luego la mezcla de reacción fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante la noche, la mezcla de reacción fue purgada con N₂ y filtrada sobre Celite®. Los sólidos fueron enjuagados con EtOH (3x). Los volátiles del filtrado fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite gris. El residuo fue disuelto en EtOH (4 mL), colocado bajo una atmósfera de nitrógeno y se agregó Pd/C (80 mg, 10 % en peso). La mezcla de reacción luego fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 24 h. La mezcla de reacción fue purgada con N₂ y filtrada sobre Celite®. Los sólidos fueron enjuagados con DCM (3x). Los volátiles del filtrado fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C. El residuo fue filtrado con hexano, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite incoloro que fue purificado sobre gel de sílice (12 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 257/280 nm; flujo 30 mL/min; eluyente: heptano + 10 a 90% EtOAc en 33,3 min). Las fracciones puras fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C, tratados con hexano/DCM, los disolventes fueron eliminados nuevamente a 50 °C para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. LC-MS Método B-1: Rt = 1,08 min; MS m/z [M+H]⁺ = 342,4.

Intermedio *rac*-B-25:

***tert*-butil (RS)-6-(6-bromopiridin-3-il)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato**

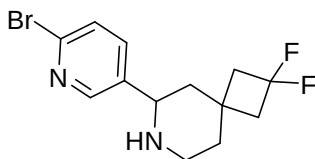


5 Paso 1: ***tert*-butil (2-(1-(2-(6-bromopiridin-3-il)-2-oxoetil)-3,3-difluorocyclobutil)etil)carbamato** (Intermedio *rac*-B-25-1)



Una solución de 2-bromo-5-yodopiridina (3,403 g, 11,99 mmol) en THF (30,0 mL) fue
evacuada/repuesta con N₂ dos veces y enfriada a -30 °C. Se agregó una solución de un
10 complejo de cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio en THF (1,30 M, 9,40 mL, 12,26
mmol) por goteo y luego la mezcla de reacción fue agitada entre -30 °C y -25 °C durante 90
min. En un matraz separado, se disolvió *tert*-butil 2,2-difluoro-6-oxo-7-
azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio O-2-2, 1,50 g, 5,45 mmol) en THF (15,0 mL),
se vació y repuso con N₂ dos veces, y se enfrió a -78 °C. La solución de Grignard recién
15 preparada se agregó vía cánula usando una presión positiva de N₂. La solución amarilla
resultante fue agitada a -78 °C durante 20 min. La temperatura se dejó elevar a -25 °C,
luego la mezcla de reacción fue vertida en una mezcla bien agitada de una solución acuosa
de NH₄Cl (10 % en peso) y TBME. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución
salina y TBME. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y
20 los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C. El residuo fue purificado sobre
gel de sílice (80 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®;
recolección a 245/275 nm; flujo 60 mL/min; eluyente: heptano + 5 a 30% EtOAc en 27,4
min). Las fracciones puras fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión
reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título (1,88 g) como un aceite amarillo. LC-
25 MS Método B-6: Rt = 1,23 min; MS m/z [M-H]⁻ = 430,9/433,0.

Paso 2: **6-(6-bromopiridin-3-il)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano** (Intermedio *rac*-B-25-2)



TFA (9,0 mL) se agregó a una solución de *tert*-butil (2-(1-(2-(6-bromopiridin-3-il)-2-oxoetil)-3,3-difluoro-cyclobutil)etil)carbamato (Intermedio *rac*-B-25-1, 1,880 g, 87,5 % en peso, 3,797 mmol) en DCM (27,0 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1 h. Los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C. El residuo fue particionado entre DCM y una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La capa acuosa separada fue lavada dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C. El residuo fue disuelto en EtOH (15,0 mL) y la solución resultante fue enfriada a 0 - 5 °C. Se agregó NaBH₄ (287,2 mg, 7,593 mmol) en dos porciones durante un período de 10 min. La mezcla de reacción fue agitada en el baño de hielo durante 50 minutos más. La mezcla de reacción fue cuidadosamente vertida en una mezcla bien agitada de EtOAc y agua. Las capas separadas fueron lavadas con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, solución salina y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C. El residuo fue disuelto en DCM y purificado sobre gel de sílice (40 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 254/268 nm; flujo 40 mL/min; eluyente: heptano + 10 a 77,5% {EtOAc/MeOH = 95/5} en 18,8 min). Las fracciones puras fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título (1,02 g) como cristales blancos. LC-MS Método B-6: Rt = 0,31 min; MS m/z [M+H]⁺ = 317,0/318,9.

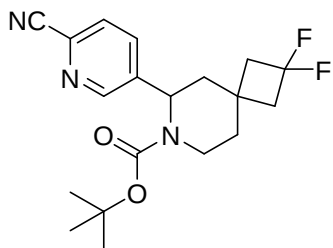
Paso 3: ***tert*-butil 6-(6-bromopiridin-3-il)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato** (Intermedio *rac*-B-25)

Trietilamina (493,1 mg, 679 µL, 4,873 mmol) y di-*tert*-butil dicarbonato (930,6 mg, 4,264 mmol) se agregaron a una solución de 6-(6-bromopiridin-3-il)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano (Intermedio *rac*-B-25-2, 966,0 mg, 3,046 mmol) en DCM (10,0 mL) y la mezcla de reacción fue agitada durante la noche. Los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite amarillo que fue purificado sobre gel de

sílice (40 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 254/272 nm; flujo 40 mL/min; eluyente: heptano + 3,0 a 20,4% EtOAc en 18,3 min). Las fracciones puras fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título (1,27 g) como un aceite incoloro. LC-MS Método B-6: Rt = 1,30 min; MS m/z [M+H]⁺ = 417,0/419,1.

Intermedio *rac*-B-26:

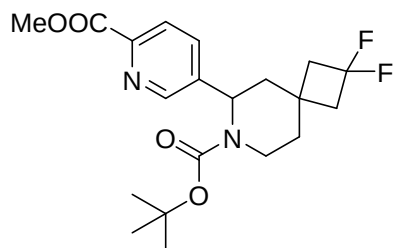
***tert*-butil (RS)-6-(6-cianopiridin-3-il)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato**



Una mezcla de *tert*-butil 6-(6-bromopiridin-3-il)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio *rac*-B-25, 300 mg, 718,9 µmol), Zn(CN)₂ (50,65 mg, 431,4 µmol), polvo de zinc (5,640 mg, 1,231 µL, 86,27 µmol) y dppf (15,94 mg, 28,76 µmol) en DMA (2,3 mL) se colocó en un vial y se vació/repuso con N₂ dos veces. Se agregó Pd₂(dba)₃ (12,99 mg, 14,38 µmol) y la mezcla fue evacuada/repuesta con N₂ una vez más. El vial tapado fue agitado durante 70 min a 105 °C. La mezcla de reacción fue enfriada a RT y particionada entre TBME y agua. Las capas fueron separadas y lavadas con agua, solución salina y TBME. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C. El residuo fue purificado sobre gel de sílice (24 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 245/270 nm; flujo 35 mL/min; eluyente: heptano + 5 a 30% EtOAc en 17,8 min). Las fracciones puras fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título (250 mg) como un aceite incoloro. LC-MS Método B-6: Rt = 1,10 min; MS m/z [M+H]⁺ = 364,1.

Intermedio *rac*-B-27:

terc-butil (RS)-2,2-difluoro-6-(6-(metoxicarbonil)piridin-3-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato

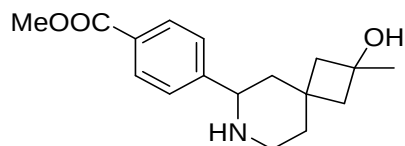


Una mezcla de *terc*-butil 6-(6-bromopiridin-3-il)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano-
5 7-carboxilato (Intermedio *rac*-B-25, 504,0 mg, 1,208 mmol), monóxido de carbono -
molibdeno (6:1; 318,9 mg, 1,208 mmol) y tri-*terc*-butil fosfonio tetrafluoroborato (70,08 mg,
241,6 μ mol) en ACN (4,90 mL) y MeOH (1,23 mL) se colocó en un vial y se vació/repuso
con N₂ dos veces. Se agregaron *trans*-bis(acetato)bis[2-[bis(2-
10 metilfenil)fosfino]bencil]dipaladio(II) (56,62 mg, 60,39 μ mol) y DBU (275,8 mg, 273,1 μ L,
1,812 mmol) y la mezcla fue evacuada/repuesta con N₂ una vez más. El vial tapado fue
calentado a 75 °C durante 21 h, luego la agitación continuó a RT durante ~2 días. La mezcla
de reacción fue particionada entre TBME y agua, las capas fueron separadas y lavadas con
agua, solución salina y TBME. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre
MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C. El residuo
15 fue purificado sobre gel de sílice (24 g) usando un sistema de purificación automatizado
(NP; Teledyne ISCO®; recolección a 245/270 nm; flujo 35 mL/min; eluyente: heptano + 10
a 50% EtOAc en 21,7 min). Las fracciones puras fueron combinadas y los volátiles fueron
eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título (345,0 mg)
como un sólido blanquecino. LC-MS Método B-6: Rt = 1,08 min; MS m/z [M+H]⁺ = 397,2.

20 **Intermedio *rac*-P-1 e Intermedio *rac*-P-2:**

metil 4-(2-hidroxi-2-metil-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)benzoato

(diaestereómeros racémicos separados; 2 mezclas de 2 estereoisómeros
respectivamente)



Se disolvió *tert*-Butil 2-hidroxi-6-(4-(metoxycarbonil)fenil)-2-metil-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio *ds-rac*-B-4, 400 mg, 1,03 mmol) en 4M HCl en dioxano (5 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 50 min, luego se vertió en una mezcla bien agitada de 4M de solución de NaOH acuosa (5,5 mL), ice y DCM. Las
5 capas fueron separadas, y la capa acuosa fue lavada con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre K₂CO₃, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C. El producto crudo fue purificado sobre gel de sílice (24 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 235/254 nm; flujo 35 mL/min; eluyente: DCM + 0 a 7,6 (MeOH:NH₄OH acuoso 25% 9:1) en 21,4 min).
10 Las fracciones puras de los diaestereómeros racémicos separados fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener los compuestos del título:

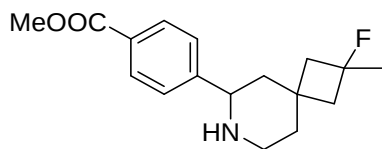
El Intermedio *rac*-P-1 eluye primero desde la columna como un sólido blanco (62 mg). LC-MS Método B-4: Rt = 0,59 min; MS m/z [M+H]⁺ = 290,1.

15 El Intermedio *rac*-P-2 eluye segundo desde la columna como un sólido blanco (144 mg). LC-MS Método B-4: Rt = 0,75 min; MS m/z [M+H]⁺ = 290,1.

Intermedio *rac*-P-3 e Intermedio *rac*-P-4:

metil 4-(2-fluoro-2-metil-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)benzoato

(diaestereómeros racémicos separados; 2 mezclas de 2 estereoisómeros
20 respectivamente)



Se agregó TFA (1,5 mL) a una solución de *tert*-butil 2-fluoro-6-(4-(metoxycarbonil)fenil)-2-metil-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio *ds-rac*-B-5, 535 mg, 1,37 mmol) en DCM (4,5 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 45
25 min, diluida con DCE, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C. El residuo fue particionado entre DCM y una solución acuosa de Na₂CO₃ (10 % en peso), las capas fueron separadas y la capa acuosa fue lavada con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre K₂CO₃, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo

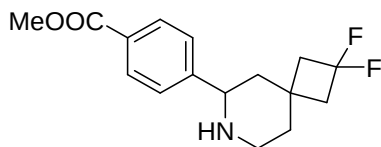
presión reducida a 50 °C para obtener un aceite amarillo. El producto crudo fue purificado sobre gel de sílice (24 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 235/254 nm; flujo 35 mL/min; eluyente: heptano + 25 a 80% (EtOAc:MeOH 95:5) en 25 min). Las fracciones puras de los diaestereómeros racémicos
5 separados fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener los compuestos del título:

El Intermedio *rac*-P-3 eluye primero desde la columna como un aceite levemente amarillo (119 mg). LC-MS Método B-4: Rt = 0,82 min; MS m/z [M+H]⁺ = 292,2.

El Intermedio *rac*-P-4 eluye segundo desde la columna como un sólido blanco (227
10 mg). LC-MS Método B-4: Rt = 0,86 min; MS m/z [M+H]⁺ = 292,2.

Intermedio *rac*-P-5:

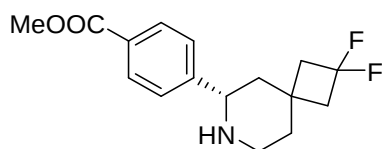
(*RS*)-metil 4-(2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)benzoato



Se agregó TFA (3 mL) a una solución de *tert*-butil 2,2-difluoro-6-(4-(metoxycarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio *rac*-B-6, 917 mg, 2,32 mmol) en DCM (9 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 30 min y luego diluida con DCE. Los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida. El residuo fue particionado entre DCM y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa separada fue extraída con DCM (3x), y las capas orgánicas combinadas fueron secadas
20 sobre Na₂SO₄, filtradas, y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en hexano y concentrado bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título (684 mg) como un sólido incoloro que fue usado directamente sin purificación adicional. LC-MS Método B-1: Rt = 0,47 min; MS m/z [M+H]⁺ = 296,3.

25 Intermedio P-6:

metil (*S*)-4-(2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)benzoato



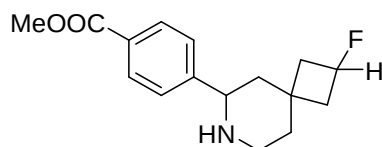
TFA (70,7 mL) se agregó a una solución de *tert*-butil (S)-2,2-difluoro-6-(4-(metoxycarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio (-)-B-8, 20,8 g, 52,6 mmol) en DCM (212 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 60 min. Los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C. El residuo fue disuelto en DCM y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ se agregó en porciones a la mezcla bien agitada.

Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue lavada con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50° para obtener un sólido amarillo oscuro, pegajoso que fue purificado sobre gel de sílice (220 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 234/254 nm; flujo 150 mL/min; eluyente: DCM + 0 a 8% MeOH en 33,7 min). Las fracciones puras fueron combinadas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C, triturados con DCM/hexano y los disolventes fueron nuevamente eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título (12,79 g) como un sólido amarillo claro. LC-MS Método B-1: Rt = 0,45 min; MS m/z [M+H]⁺ = 296,3.

Intermedio *rac*-P-7 e Intermedio *rac*-P-8:

metil 4-(2-fluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)benzoato

(diaestereómeros racémicos separados; 2 mezclas de 2 estereoisómeros respectivamente)



TFA (1 mL) se agregó a una solución de *tert*-butil 2-fluoro-6-(4-(metoxycarbonil)fenil)-7-azaespiro-[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio *ds-rac*-B-9, 370 mg, 980 μmol) en DCM (3 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 30 min, diluida con DCE y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C. El residuo fue particionado entre DCM y una solución acuosa de Na₂CO₃ (10 % en peso). Las capas fueron separadas y la

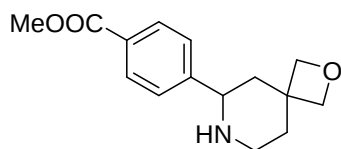
capa acuosa fue lavada con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre K₂CO₃, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite amarillo que fue purificado sobre gel de sílice (24 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 235/254 nm; flujo 35 mL/min; eluyente: heptano + 25-77,3% (EtOAc:MeOH/95:5) en 22,6 min). Las fracciones puras de los diaestereómeros racémicos separados fueron combinadas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener los compuestos del título:

El Intermedio *rac*-P-7 eluye primero desde la columna como un aceite incoloro (112 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 0,34 min; MS m/z [M+H]⁺ = 278,2.

El Intermedio *rac*-P-8 eluye segundo desde la columna como un aceite levemente amarillo (139 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 0,44 min; MS m/z [M+H]⁺ = 278,3.

Intermedio *rac*-P-9:

(*RS*)-metil 4-(2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)benzoato

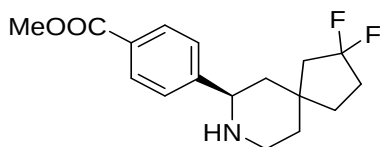


TFA (0,6 mL) se agregó a una solución de *tert*-butil 6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio *rac*-B-10, 226 mg, 0,625 mmol) en DCM (1,8 mL) y la mezcla de reacción fue agitada durante 50 min. La mezcla de reacción fue diluida con DCE y evaporada a sequedad. El residuo fue particionado entre DCM y una solución de NaHCO₃ acuosa saturada; las capas fueron separadas y la capa acuosa fue lavada con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite ámbar que fue disuelto y purificado por TLC preparativa (MERCK 1,05744,0001, PLC gel de sílice 60 F254, 0,5 mm; eluyente: DCM/ (MeOH:NH₄OH 25% 9:1) 88/12. Las bandas restantes fueron raspadas de las placas. La mezcla de gel de sílice/compuesto fue suspendida en DCM/(MeOH:NH₄OH 25% 9:1) 85/15, tratada con ultrasonido y filtrada. El residuo fue lavado con DCM/(MeOH:NH₄OH 25% 9:1) 85/15. Los volátiles del filtrado fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como un

sólido esponjoso blanco (153 mg). LC-MS Método B-5: Rt = 0,47 min; MS m/z [M+H]⁺ = 262,1.

Intermedio P-10:

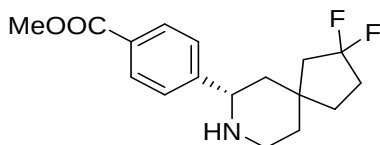
metil 4-((5*S*,7*R*)-2,2-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-7-il)benzoato o metil 4-
5 ((5*R*,7*R*)-2,2-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-7-il)benzoato



El Intermedio P-10 como su sal de HCl fue preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P-11 a continuación, usando el Intermedio (+)-B-14(+). LC-MS Método C-1: Rt = 1,02 min; MS m/z [M+H]⁺ = 310,1.

10 **Intermedio P-11:**

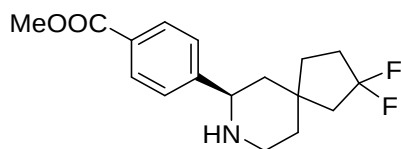
metil 4-((5*S*,7*S*)-2,2-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-7-il)benzoato o metil 4-
((5*R*,7*S*)-2,2-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-7-il)benzoato



Al Intermedio (-)-B-15(+) (65 mg, 0,159 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agregó
15 lentamente una solución de HCl (4M en 1,4-dioxano, 0,79 mL, 3,18 mmol). La mezcla fue agitada ~2 a 3 h y luego concentrada bajo presión reducida. El residuo fue mantenido bajo presión reducida durante la noche proporcionando el compuesto del título crudo como su sal de HCl como un sólido blanco que fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS Método C-1: Rt = 1,03 min; MS m/z [M+H]⁺ = 310,1.

20 **Intermedio P-12:**

metil 4-((5*S*,7*R*)-2,2-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-7-il)benzoato o metil 4-
((5*R*,7*R*)-2,2-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-7-il)benzoato

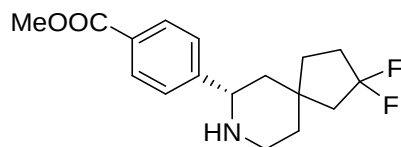


El Intermedio P-12 como su sal de HCl fue preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P-11 precedente, usando el Intermedio (+)-B-16(-). LC-MS Método C-1: Rt = 1,03 min; MS m/z [M+H]⁺ = 310,1.

5

Intermedio P-13:

metil 4-((5S,7S)-2,2-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-7-il)benzoato o metil 4-((5R,7S)-2,2-difluoro-8-azaespiro[4.5]decan-7-il)benzoato

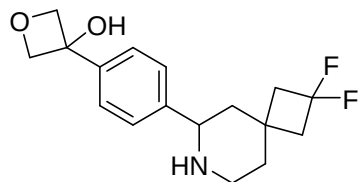


10 El Intermedio P-13 como su sal de HCl fue preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P-11 precedente, usando el Intermedio (-)-B-17(-). LC-MS Método C-1: Rt = 1,02 min; MS m/z [M+H]⁺ = 310,1.

Intermedio *rac*-P-14:

(*RS*)-3-(4-(2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)fenil)oxetan-3-ol

15

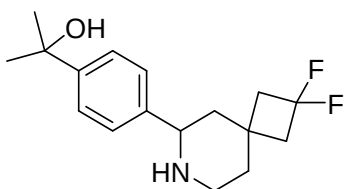


20 Se agregó TFA (1,50 mL) a una solución de *terc*-butil 2,2-difluoro-6-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio *rac*-B-18, 370,0 mg, 903,6 μmol) en DCM (6,0 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 15 min. La mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa bien agitada de Na₂CO₃ (10 % en peso), las capas fueron separadas, y la capa acuosa fue lavada con DCM (3x). Las capas

orgánicas combinadas fueron secadas sobre K_2CO_3 , filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un sólido blanquecino que fue purificado sobre gel de sílice (12 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 218/262 nm + detector ELSD; flujo 30 mL/min; eluyente: DCM + 0 a 9,1 (EtOH:NH₄OH 25% 9:1) en 18,1 min. Las fracciones puras fueron combinadas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (235 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 0,21 min; MS m/z [M+H]⁺ = 310,3.

Intermedio *rac*-P-15:

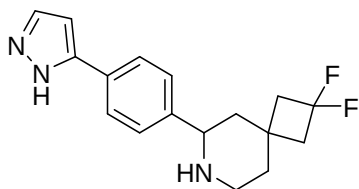
(*RS*)-2-(4-(2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)fenil)propan-2-ol



tert-Butil 2,2-difluoro-6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio *rac*-B-19, 256,0 mg, 647,3 μ mol) fue disuelto en 4M de HCl en dioxano (3,0 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 15 min. La mezcla de reacción fue vertida en una emulsión bien agitada de agua y DCM. A continuación la mezcla fue cuidadosamente basificada con Na₂CO₃ sólido y las capas fueron separadas. La capa acuosa fue lavada con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre K_2CO_3 , filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite amarillo que fue purificado sobre gel de sílice (12 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 220/254 nm; flujo 30 mL/min; eluyente: DCM + 0 a 9,9% (EtOH:NH₄OH 25% 9:1) en 19,7 min). Las fracciones puras fueron combinadas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (149 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 0,39 min; MS m/z [M+H]⁺ = 296,2.

Intermedio *rac*-P-16:

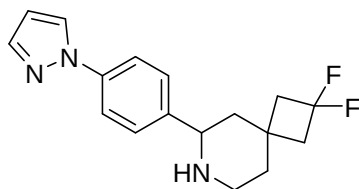
(*RS*)-6-(4-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano



5 TFA (1,0 mL) se agregó a una solución de *terc*-butil 6-(4-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio *rac*-B-20, 249,0 mg, ~95 % en peso, 586,3 μ mol) en DCM (3,0 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 15 min. y luego vertida en una solución acuosa bien agitada de Na₂CO₃ (10 % en peso). Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue lavada con DCM (3x). Las capas orgánicas
10 combinadas fueron secadas sobre K₂CO₃, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite incoloro que fue purificado sobre gel de sílice (12 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 254/280 nm; flujo 30 mL/min; eluyente: DCM + 0 a 12,3% (EtOH:NH₄OH 25% 9:1) en 17,3 min). Las fracciones puras fueron combinadas, y los volátiles fueron eliminados
15 bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como una espuma blanca (163 mg) LC-MS Método B-1: Rt = 0,42 min; MS m/z [M+H]⁺ = 304,2.

Intermedio *rac*-P-17:

(*RS*)-6-(4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano



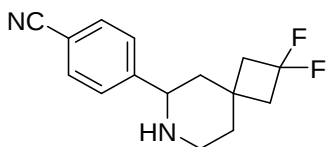
20

TFA (1,0 mL) se agregó a una solución de *terc*-butil 6-(4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio *rac*-B-21, 226,0 mg, 560,1 μ mol) en DCM (3,0 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 30 min, y luego vertida

en una solución acuosa bien agitada de Na_2CO_3 (10 % en peso) Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue lavada con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre K_2CO_3 , filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite incoloro que fue purificado sobre gel de sílice (12 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 256/280 nm; flujo 30 mL/min; eluyente: DCM + 0 a 10% (EtOH: NH_4OH 25% 9:1) en 10 min). Las fracciones puras fueron combinadas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (159 mg). LC-MS Método B-1: R_t = 0,46 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 304,3.

Intermedio *rac*-P-18:

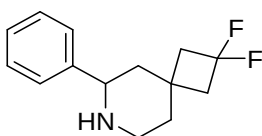
(*RS*)-4-(2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)benzonitrilo



TFA (1,0 mL) se agregó a una solución de *tert*-butil 6-(4-cianofenil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio *rac*-B-22, 276,0 mg, 95 % en peso, 723,5 μmol) en DCM (3,0 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 30 min. La mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa bien agitada de Na_2CO_3 (10 % en peso). A continuación las capas fueron separadas y la capa acuosa fue lavada con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre K_2CO_3 , filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C, trituradas con DCM/hexano, los disolventes fueron nuevamente eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (188 mg). LC-MS Método B-1: R_t = 0,27 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 263,1.

Intermedio *rac*-P-19:

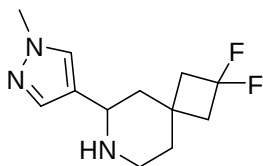
(*RS*)-2,2-difluoro-6-fenil-7-azaespiro[3.5]nonano



TFA (0,75 mL) se agregó a una solución de *tert*-butil 2,2-difluoro-6-fenil-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio *rac*-B-23, 242,0 mg, 95 % en peso, 681,4 μ mol) en DCM (2,25 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 30 min, y luego vertida en una solución acuosa bien agitada de Na₂CO₃ (10 % en peso). A continuación las
5 capas fueron separadas y la capa acuosa fue lavada con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre K₂CO₃, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite incoloro que fue purificado sobre gel de sílice (12 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 215/254 nm, todas las fracciones fueron recolectadas debido a la baja
10 actividad UV; flujo 30 mL/min; eluyente: DCM + 0 a 6,6% (EtOH:NH₄OH 25% 9:1) en 9,9 min). Las fracciones puras fueron combinadas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C, tratados con hexano y los disolventes fueron nuevamente eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como un líquido amarillo claro (137 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 0,28 min; MS m/z [M+H]⁺ = 238,3.

15 **Intermedio *rac*-P-20:**

(*RS*)-2,2-difluoro-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-azaespiro[3.5]nonano

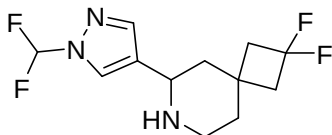


TFA (0,50 mL) se agregó a una solución de *tert*-butil 2,2-difluoro-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato (Intermedio *rac*-B-24, 127,0 mg, 372,0 μ mol) en DCM (1,5 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 40 min. La mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa bien agitada de Na₂CO₃ (10 % en peso). A continuación las capas fueron separadas, y la capa acuosa fue lavada con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre K₂CO₃, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como un
20 aceite amarillo claro (90 mg) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 7,51 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,44 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,61 – 2,51 (m, 1H), 2,48 – 2,36 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,12 – 2,02 (br s, 1H), 1,78 – 1,72 (m, 1H), 1,58 – 1,41 (m, 3H).

Los siguientes intermedios *rac*-P 21 a *rac* P-26 fueron sintetizados a partir del Intermedio O-3 y los correspondientes aril-bromuros y aplicando la secuencia sintética de acoplamiento, hidrogenación catalítica, y desprotección Boc utilizando métodos similares a los descriptos para los intermedios precedentes.

5 **Intermedio *rac*-P-21:**

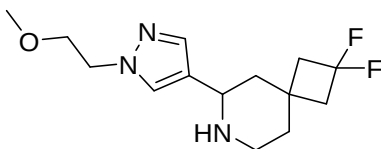
(*RS*)-6-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano



LC-MS Método B-7: Rt = 1,26 min; MS m/z [M+H]⁺ = 278,1.

Intermedio *rac*-P-22:

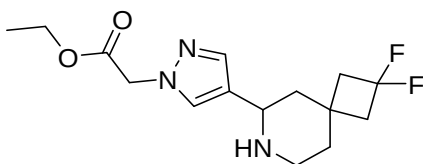
10 **(*RS*)-2,2-difluoro-6-(1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-7-azaespiro[3.5]nonano**



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 7,54 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,17 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,64 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,45 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,92 – 2,85 (m, 1H), 2,61 – 2,51 (m, 1H), 2,49 – 2,36 (m, 2H), 2,37 – 2,26 (m, 2H), 2,06 (s, 1H), 1,76 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,58 – 1,41 (m, 3H).

Intermedio *rac*-P-23:

etil (*RS*)-2-(4-(2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)-1*H*-pirazol-1-il)acetato

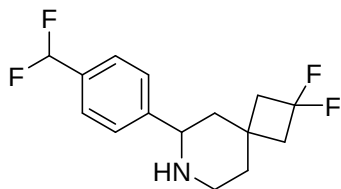


¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 7,59 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,17 – 4,09 (m, 2H), 3,53 (dd, *J* = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 2,99 – 2,88 (m, 2H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,48

– 2,38 (m, 2H), 2,37 – 2,29 (m, 2H), 1,83 – 1,76 (m, 1H), 1,58 – 1,51 (m, 2H), 1,20 (t, $J = 7,1$ Hz, 4H).

Intermedio *rac*-P-24:

(*RS*)-6-(4-(difluorometil)fenil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano

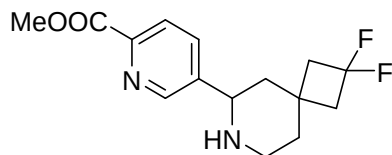


5

LC-MS Método B-1: $R_t = 0,43$ min; MS m/z $[M+H]^+ = 288,3$.

Intermedio *rac*-P-25:

metil (*RS*)-5-(2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)picolinato

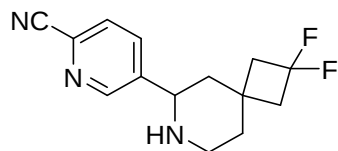


10

LC-MS Método B-6: $R_t = 0,24$ min; MS m/z $[M+H]^+ = 297,0$.

Intermedio *rac*-P-26:

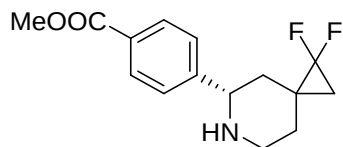
(*RS*)-5-(2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)picolinonitrilo



LC-MS Método B-6: $R_t = 0,18$ min; MS m/z $[M+H]^+ = 264,3$.

15

Intermedio P-27:

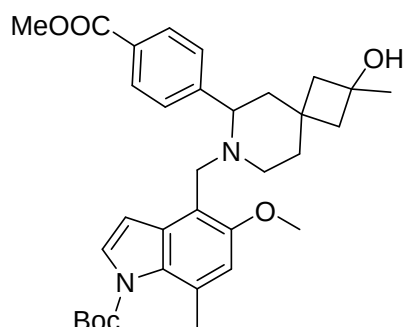


A una solución de bencil (5S)-1,1-difluoro-5-(4-(metoxicarbonil)fenil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato (Intermedio B-12/B-13, 100 mg, 0,24 mmol) en MeOH (3 mL) y bajo atmósfera de N₂ se agregó Pd/C (40 mg, 10 % en peso). La solución fue agitada durante 3 h bajo atmósfera de H₂ (globo). La mezcla de reacción fue purgada con N₂, filtrada por una almohadilla de Celite® y enjuagada con MeOH (20 mL). El filtrado fue concentrado bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (70 mg). LC-MS Método A-1: Rt = 0,31 min; MS m/z [M+H]⁺ = 282,1.

Intermedio *rac*-A-1, Intermedio *rac*-A-2 e Intermedio A-15, Intermedio A-16:

***tert*-butil 4-((2-hidroxi-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2-metil-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato**

(diaestereómeros racémicos separados; mezclas de 2 estereoisómeros respectivamente, uno de ellos separados en 2 estereoisómeros únicos)



Intermedio *rac*-A-2: El Intermedio *rac*-P-2 (142 mg, 491 μmol) y *tert*-butil 4-formil-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato (Intermedio I-1, 177 mg, 613 μmol) fueron disueltos en 3,5 mL de DCE. NaBH(OAc)₃ (182 mg, 859 μmol) se agregó en 2 porciones durante 60 min. La mezcla de reacción fue agitada a RT durante un total de 36 h con la adición de otros 2x 0,5 eq (52 mg respectivamente) NaBH(OAc)₃ cada 8-14 h, luego fue particionada entre EtOAc y una solución de NaHCO₃ acuosa saturada; las capas fueron separadas y lavadas con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, solución salina, y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite incoloro. El residuo fue redissuelto en 1,5 mL de DCE y la mezcla de reacción luego fue nuevamente tratada con NaBH(OAc)₃ (182 mg, 859 μmol). Luego de 7 h, se agregaron 0,5 eq (52 mg) NaBH(OAc)₃ y la mezcla de reacción fue agitada durante otras 24 h, diluida con MTBE y se agregó una

solución de NaHCO₃ acuosa saturada. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite incoloro. El producto crudo fue purificado sobre gel de sílice (12 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 242/254 nm; flujo 30 mL/min; eluyente: heptano + 10 a 35,9% EtOAc en 18,6 min). Las fracciones puras fueron combinadas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro que se solidificó en reposo (171 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 1,03 min; MS m/z [M+H]⁺ = 563,5.

Separación enantiomérica y analítica de acuerdo con el Método SFC-7, usando 122 mg del Intermedio racémico *rac*-A-2, seguida por la eliminación de los disolventes bajo presión reducida a 50 °C, trituración con hexano y secado (bajo presión reducida, 50 °C):

Pico 1: (99,5% ee), Intermedio A-15, 48 mg, aceite incoloro. LC-MS Método B-1: Rt = 0,98 min. MS m/z [M+H]⁺ = 535,2. HPLC quiral analítica (Método SFC-7): Rt = 1,42 min.

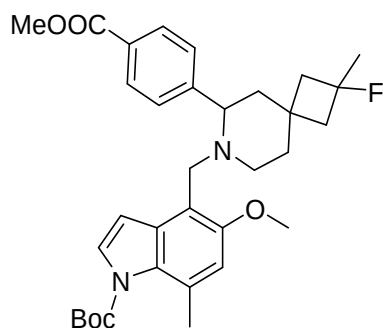
Pico 2: (99,0% ee), Intermedio A-16, 47 mg, aceite incoloro. LC-MS Método B-1: Rt = 0,95 min. MS m/z [M+H]⁺ = 535,4. HPLC quiral analítica (Método SFC-7): Rt = 2,01 min.

El Intermedio *rac*-A-1 fue preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio *rac*-A-2 precedente, usando el Intermedio *rac*-P-1 (60 mg, 210 μmol) y *tert*-butil 4-formil-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato (Intermedio I-1, 75 mg, 260 μmol) proporcionando el Intermedio racémico *rac*-A-1 (62 mg) como un aceite incoloro. LC-MS Método B-1: Rt = 0,90 min; MS m/z [M+H]⁺ = 563,8. Racemato, no separado.

Intermedio A-3, Intermedio A-4 e Intermedio A-5, Intermedio A-6:

***tert*-butil 4-((2-fluoro-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2-metil-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato**

(diaestereómeros racémicos separados, mezcla de 2 estereoisómeros respectivamente, ambos separados en dos enantiómeros respectivamente)



Una mezcla de Intermedio *rac*-P-3 (105 mg, 360 μ mol) y *terc*-butil 4-formil-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato (Intermedio I-1, 130 mg, 450 μ mol) fueron disueltos en DCE. Se agregó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (134 mg, 631 μ mol) en 2 porciones durante 40 min. La mezcla de reacción fue agitada durante 5 d, luego se agregaron 4x 0,5 eq (38 mg respectivamente) de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. La mezcla de reacción fue diluida con MTBE y se agregó una solución de NaHCO_3 acuosa saturada. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada, solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 , filtradas, y los volátiles fueron eliminados, bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite ligeramente amarillo. Con el fin de eliminar el aldehído sin tratar, el producto crudo fue disuelto en 3 mL de EtOH y se agregó NaBH_4 (13,6 mg, 360 μ mol) y la mezcla de reacción fue agitada durante 15 min. La mezcla de reacción fue particionada entre MTBE, agua, y solución salina. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 , filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite incoloro.

El producto crudo fue purificado sobre gel de sílice (12 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 243/254 nm; flujo 30 mL/min; eluyente: heptano + 2-11,7% EtOAc en 11,8 min). Las fracciones puras fueron combinadas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título (diaestereoisómero único, racémico) como una espuma blanca (167 mg). LC-MS Método B-1: R_t = 1,12 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 565,8.

Separación enantiomérica y analítica de acuerdo con el Método SFC-3, seguida por la eliminación de los disolventes bajo presión reducida a 50 °C, trituración con hexano y secado (bajo presión reducida, 50 °C):

Pico 1: (99,5% ee), Intermedio A-3, 52,7 mg, espuma blanca. LC-MS Método B-1: Rt = 1,23 min. MS m/z [M+H]⁺ = 565,4. HPLC quiral analítica (Método SFC-3): Rt=1,29 min.

Pico 2: (99,5% ee), Intermedio A-4, 52,9 mg, espuma blanca. LC-MS Método B-1: Rt = 1,12 min. MS m/z [M+H]⁺ = 565,8. HPLC quiral analítica (Método SFC-3): Rt=1,29 min.

5 El **Intermedio A-5/Intermedio A-6** fue preparado de acuerdo con el método conforme lo descrito para el Intermedio A-3/Intermedio A-4 precedente a partir del Intermedio *rac*-P-4 (172 mg, 590 μmol) y *tert*-butil 4-formil-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato (Intermedio I-1, 213 mg, 738 μmol) produciendo el compuesto del título como una espuma blanca (295 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 1,16 min; MS m/z [M+H]⁺ = 565,3.

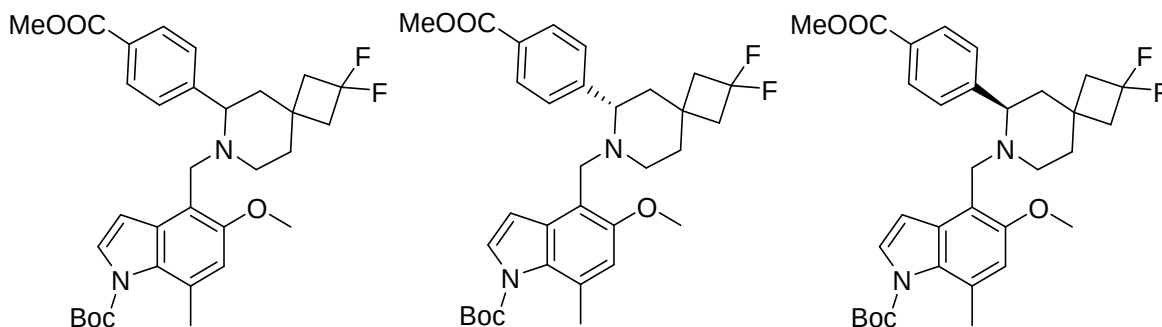
10 **Separación enantiomérica** y analítica de acuerdo con el Método SFC-4, seguida por la eliminación de los disolventes bajo presión reducida a 50 °C, trituración con hexano y secado (bajo presión reducida, 50 °C):

Pico 1: (99,5% ee), Intermedio A-5, 112 mg, espuma blanca. LC-MS Método B-1: Rt = 1,14 min. MS m/z [M+H]⁺ = 565,5. HPLC quiral analítica (Método SFC-4): Rt = 1,46 min.

15 Pico 2: (99,5% ee), Intermedio A-6, 116 mg, espuma blanca. LC-MS Método B-1: Rt = 1,18 min. MS m/z [M+H]⁺ = 565,3. HPLC quiral analítica (Método SFC-4): Rt = 2,29 min.

Intermedio *rac*-A-78, Intermedio A-7, e Intermedio A-8:

20 ***tert*-butil 4-((2,2-difluoro-6-(4-(metoxycarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato, *tert*-butil (S)-4-((2,2-difluoro-6-(4-(metoxycarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato, y *tert*-butil (R)-4-((2,2-difluoro-6-(4-(metoxycarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato**



tert-butil 4-((2,2-difluoro-6-(4-(metoxycarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato racémico fue preparado de acuerdo con el método conforme lo descrito para el Intermedio A-21 a continuación, metil 4-(2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)benzoato (Intermedio *rac*-P-5, 667 mg, 2,26 mmol) y *tert*-butil 4-formil-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato (Intermedio I-1, 817 mg, 2,82 mmol) produciendo la mezcla racémica del compuesto del título como una espuma blanca (1,19 g). LC-MS Método B-1 : Rt = 1,18 min; MS m/z [M+H]⁺ = 569,4.

Separación enantiomérica y analítica de acuerdo con el Método SFC-15, usando 1,16 g de *tert*-butil 4-((2,2-difluoro-6-(4-(metoxycarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato racémico, seguida por la eliminación de los disolventes bajo presión reducida a 50 °C, trituración con hexano y secado bajo presión reducida (50 °C):

Pico 1: ((+)-isómero, 99,5% ee), Intermedio A-7, 541 mg, espuma blanca. LC-MS Método B-1: Rt = 1,20 min. MS m/z [M+H]⁺ = 569,6; HPLC quiral analítica (Método SFC-15): Rt = 1,19 min. Método de rotación específica OR2: [α]²⁵ @589nm = +38,4° (en hexano).

Pico 2: ((-)-isómero, 99,5% ee), Intermedio A-8, 554 mg, espuma blanca. LC-MS Método B-1: Rt = 1,21 min. MS m/z [M+H]⁺ = 569,6. HPLC quiral analítica (Método SFC-15): Rt = 2,24 min. Método de rotación específica OR2: [α]²⁵ @589nm = -41,2° (en hexano).

Preparación alternativa de *tert*-butil (*S*)-4-((2,2-difluoro-6-(4-(metoxycarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato (Intermedio A-7):

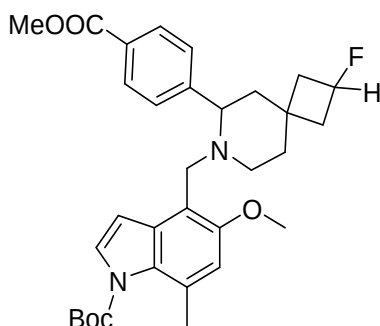
Metil (*S*)-4-(2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)benzoato (Intermedio P-6, 4,85 g, 16,4 mmol) y *tert*-butil 4-formil-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato (Intermedio I-1, 5,94 g, 20,5 mmol) fueron disueltos en DCE (73 mL). NaBH(OAc)₃ (6,09 g, 28,7 mmol) se agregó en 4 porciones durante 4 horas. La mezcla de reacción fue agitada durante 1,5 h, y se agregó más NaBH(OAc)₃ (870 mg). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche, pero en la medida en que la reacción estaba incompleta, cada 2 horas se agregó NaBH(OAc)₃ (total: 5x 870 mg). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche. La mezcla de reacción fue vertida con cuidado en una solución bien agitada de NaHCO₃ acuosa saturada; una vez que la evolución de CO₂ había cesado, la mezcla fue transferida a un

embudo de separación. Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue lavada con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 , filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite amarillo. El material fue redissuelto en 73 mL de DCE y cada 2 h $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ se agregó (total: 4x 870 mg). La
5 mezcla de reacción fue eventualmente agitada durante la noche. La mezcla de reacción fue vertida con cuidado en una solución vigorosamente agitada de NaHCO_3 acuosa saturada; una vez que la evolución de CO_2 había cesado, se agregó MTBE y las capas fueron separadas. Las capas fueron lavadas con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada, solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 ,
10 filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite ligeramente amarillo que fue disuelto en EtOH (50 mL) y se agregó NaBH_4 (311 mg, 8,21 mmol) para reducir el aldehído remanente. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 20 min, luego particionada entre MTBE, agua, y solución salina. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución salina y MTBE. Las capas
15 orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 , filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener una espuma levemente ámbar (que contiene crudo puro y una trans-esterificación menor al éster etílico). El crudo fue disuelto en 100 mL MTBE y se agregaron 10 g de Tiol SiliaMetS (PN R51030B de Silicycle Inc.; 40-63 μm , 1,40 mmol/g). La mezcla vigorosamente agitada fue agitada a 50 °C durante 4 h.
20 La mezcla de reacción luego fue enfriada a RT y filtrada. El depurador fue lavado con MTBE (2x) , y los volátiles del filtrado fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener una espuma amarilla clara. El producto crudo fue purificado sobre gel de sílice (330 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 254/275 nm; flujo 200 mL/min, eluyente: heptano + 2 a 42,7% EtOAc usando un gradiente
25 progresivo en 28,3 min). Las fracciones puras fueron combinadas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como una espuma blanca (7,85 g) parcialmente contaminado con el éster etílico correspondiente. LC-MS Método B-1: R_t = 1,23 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 569,4. Éster etílico correspondiente: R_t = 1,32 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 583,4.

Intermedio A-9, Intermedio A-10 e Intermedio A-11, Intermedio A-12:

***tert*-butil 4-((2-fluoro-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato**

(diaestereómeros racémicos separados, luego separados en estereoisómeros
5 únicos)



El Intermedio *rac*-P-8 (137 mg, 494 μ mol) y *tert*-butil 4-formil-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato (Intermedio I-1, 179 mg, 617 μ mol) fueron disueltos en DCE. NaBH(OAc)₃ (183 mg, 864 μ mol) se agregó en 3 porciones durante 180 min. La mezcla de
10 reacción fue agitada durante un total de 58 h con la adición de otros 4x 0,5 eq (52 mg respectivamente) NaBH(OAc)₃ cada 8 a 14 h. La mezcla de reacción fue diluida con MTBE y se agregó una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron
15 eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite ligeramente amarillo. Para eliminar el exceso de aldehído, el producto crudo fue disuelto en 3 mL de EtOH y se agregó NaBH₄ (18,7 mg, 494 μ mol). La mezcla de reacción fue agitada durante 15 min a RT, luego la mezcla de reacción fue particionada entre MTBE, agua, y solución salina. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución salina y MTBE. Las capas orgánicas
20 combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite incoloro. El producto crudo fue purificado sobre gel de sílice (12 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 240/254 nm; flujo 30 mL/min; eluyente: heptano + 2 a 12,9% EtOAc en 12,5 min). Las fracciones puras fueron combinadas, y los volátiles fueron eliminados bajo
25 presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como una espuma blanca (217 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 1,08 min; MS m/z [M+H]⁺ = 551,5.

Separación enantiomérica y analítica de acuerdo con el Método SFC-12, usando 215 mg de la mezcla racémica, seguida por la eliminación de los disolventes bajo presión reducida a 50 °C, trituración con hexano y secado (bajo presión reducida, 50 °C):

Pico 1: (99,5% ee), Intermedio A-9, 64 mg, espuma blanca. LC-MS Método B-1: Rt = 1,05 min. MS m/z [M+H]⁺ = 551,4. HPLC quiral analítica (Método SFC-12): Rt = 1,65 min.

Pico 2: (99,5% ee), Intermedio A-10, 64 mg, espuma blanca. LC-MS Método B-1: Rt = 1,10 min. MS m/z [M+H]⁺ = 551,5. HPLC quiral analítica (Método SFC-12): Rt = 2,37 min.

El Intermedio *rac*-P-7 (110 mg, 397 µmol) y *terc*-butil 4-formil-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato (Intermedio I-1, 143 mg, 496 µmol) fueron disueltos en DCE. NaBH(OAc)₃ (147 mg, 694 µmol) se agregó en 3 porciones durante 180 min. La mezcla de reacción fue agitada durante un total de 58 h con la adición de otros 4x 0,5 eq (42 mg respectivamente) NaBH(OAc)₃ cada 8 a 14 h. La mezcla de reacción fue diluida con MTBE y se agregó una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un sólido levemente amarillo. Para eliminar el Intermedio I-1 sin reaccionar, el aceite fue disuelto en 2 mL de EtOH y se agregó NaBH₄ (15,0 mg, 397 µmol) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 10 min. La mezcla de reacción fue particionada entre MTBE, agua y solución salina. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite incoloro. El producto crudo fue purificado sobre gel de sílice (12 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 240/254 nm; flujo 30 mL/min; eluyente: heptano + 1 a 13,5% EtOAc en 13,2 min). Las fracciones puras fueron combinadas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como una espuma blanca (172 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 1,14 min; MS m/z [M+H]⁺ = 551,4.

Separación enantiomérica y analítica de acuerdo con el Método SFC-5, usando 170 mg del racemato, seguida por la eliminación de los disolventes bajo presión reducida a 50 °C, trituración con hexano y secado bajo presión reducida (50 °C):

Pico 1: (99,5% ee), Intermedio A-11, 48 mg, espuma blanca. LC-MS Método B-1: Rt = 1,07 min. MS m/z [M+H]⁺ = 551,8. HPLC quiral analítica (Método SFC-5): Rt = 2,24 min.

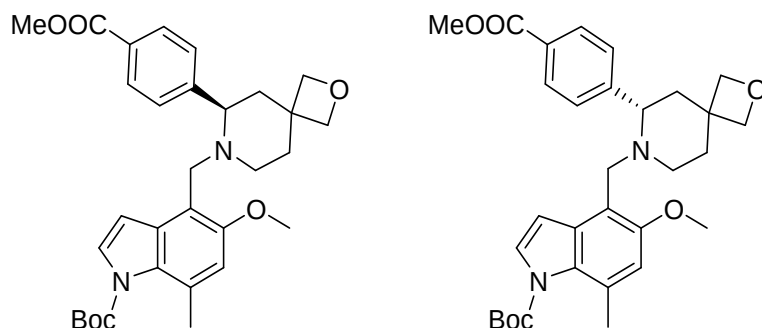
Pico 2: (99,5% ee), Intermedio A-12, 48 mg, espuma blanca. LC-MS Método B-1: Rt = 1,08 min. MS m/z [M+H]⁺ = 551,8. HPLC quiral analítica (Método SFC-5): Rt = 2,90 min.

5

Intermedio A-13 e Intermedio A-14:

***tert*-butil (R)-5-metoxi-4-((6-(4-(metoxycarbonil)fenil)-2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato y *tert*-butil (S)-5-metoxi-4-((6-(4-(metoxycarbonil)fenil)-2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato**

10



15

20

25

Una solución de metil 4-(2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)benzoato (Intermedio *rac*-P-9, 77 mg, 295 μ mol) y *tert*-butil 4-formil-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato (Intermedio I-1, 102 mg, 354 μ mol) en DCE (2 mL) fue agitada a RT durante 40 min. Se agregó NaBH(OAc)₃ (109 mg, 516 μ mol) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante un total de 4 días con la adición de otros 3x 0,5 eq (31 mg respectivamente) NaBH(OAc)₃ cada 8 – 48 h. La mezcla de reacción fue particionada entre una solución de NaHCO₃ acuosa saturada y MTBE. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite amarillo. El producto crudo fue purificado sobre gel de sílice (12 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 229 / 254 nm; flujo 30 mL/min; eluyente: heptano + 5 a 20,6% (EtOAc:MeOH 95:5) en 15,6 min. Las fracciones puras fueron combinadas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto racémico *tert*-butil 5-metoxi-4-((6-(4-

(metoxicarbonil)fenil)-2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato como una espuma blanca (125 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 1,00 min; MS m/z [M+H]⁺ = 535,3.

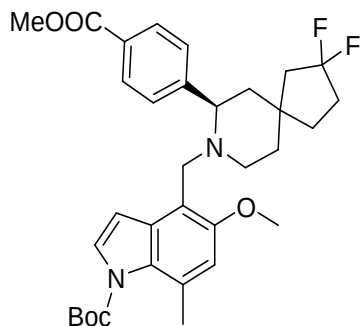
5 **Separación enantiomérica** y analítica de acuerdo con el Método SFC-6, usando 125 mg de la mezcla racémica seguida por la eliminación de los disolventes bajo presión reducida a 50 °C, trituración con hexano y secado (bajo presión reducida, 50 °C):

Pico 1: (99,5% ee), Intermedio A-13, 52 mg, espuma blanca. LC-MS Método B-1: Rt = 0,98 min. MS m/z [M+H]⁺ = 535,2. HPLC quiral analítica (Método SFC-6): Rt = 1,87 min.

10 Pico 2: (99,5% ee), Intermedio A-14 , 51 mg, espuma blanca. LC-MS Método B-1: Rt = 0,95 min. MS m/z [M+H]⁺ = 535,4. HPLC quiral analítica (Método SFC-6): Rt = 3,89 min.

Intermedio A-17:

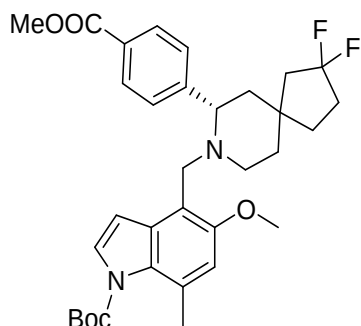
15 ***tert*-butil 4-(((5*S*,7*R*)-2,2-difluoro-7-(4-(metoxicarbonil)fenil)-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato o *tert*-butil 4-(((5*R*,7*R*)-2,2-difluoro-7-(4-(metoxicarbonil)fenil)-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato**



20 El Intermedio A-17 fue preparado de acuerdo con el método descripto para el Intermedio A-18 a continuación, usando el Intermedio P-10. LC-MS Método C-1: Rt = 1,58 min; MS m/z [M-*tert*Bu+Na+H]²⁺ = 274,1.

Intermedio A-18:

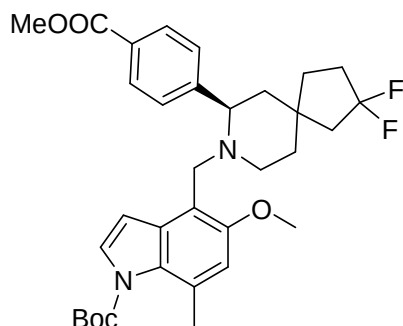
***tert*-butil 4-(((5*S*,7*S*)-2,2-difluoro-7-(4-(metoxycarbonil)fenil)-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato o *tert*-butil 4-(((5*R*,7*S*)-2,2-difluoro-7-(4-(metoxycarbonil)fenil)-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato**



A una mezcla de *tert*-butil 4-formil-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato (Intermedio I-1, 45,9 mg, 0,159 mmol) y el Intermedio P-11 crudo, sal de clorhidrato (0,159 mmol) en DCM (1,58 mL) y bajo atmósfera de N₂ se agregó trietilamina (24,1 mg, 0,238 mmol). La mezcla fue agitada durante ~15 min y se agregó NaBH(OAc)₃ (50,5 mg, 0,238 mmol) en una porción. La agitación continuó durante ~2 días. La mezcla de reacción fue diluida con DCM y lavada con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada; la capa orgánica separada fue lavada con solución salina, secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y concentrada bajo presión reducida proporcionando el compuesto del título crudo. El material crudo fue directamente usado en la siguiente reacción sin purificación adicional. LC-MS Método C-1: Rt = 1,58 min; MS m/z [M-*tert*Bu+Na+H]²⁺ = 274,1.

Intermedio A-19:

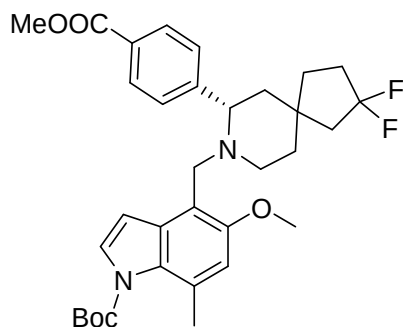
***tert*-butil 4-(((5*S*,7*R*)-2,2-difluoro-7-(4-(metoxycarbonil)fenil)-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato** o ***tert*-butil 4-(((5*R*,7*R*)-2,2-difluoro-7-(4-(metoxycarbonil)fenil)-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato**



El Intermedio A-19 fue preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio A-18 precedente, usando el Intermedio P-12. LC-MS Método C-1: Rt = 1,58 min; MS m/z [M-*tert*Bu+Na+H]²⁺ = 274,1.

Intermedio A-20:

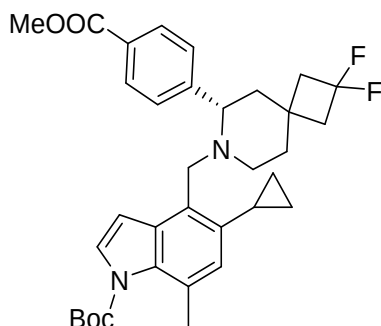
***tert*-butil 4-(((5*S*,7*S*)-2,2-difluoro-7-(4-(metoxycarbonil)fenil)-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato** o ***tert*-butil 4-(((5*R*,7*S*)-2,2-difluoro-7-(4-(metoxycarbonil)fenil)-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato**



El Intermedio A-20 fue preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio A-18 precedente, usando el Intermedio P-13. LC-MS Método C-1: Rt = 1,57 min; MS m/z [M-*tert*Bu+Na+H]²⁺ = 274,1.

Intermedio A-21:

tert-butil (S)-5-ciclopropil-4-((2,2-difluoro-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato

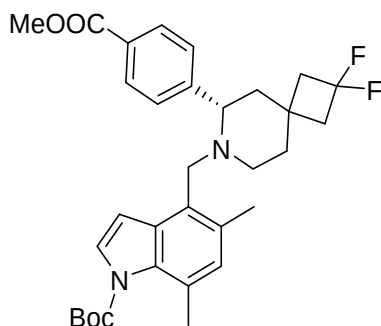


5 Metil (S)-4-(2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)benzoato (Intermedio P-6, 519 mg, 1,76 mmol) y *tert*-butil 5-ciclopropil-4-formil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato (Intermedio I-3, 631 mg, 2,11 mmol) fueron disueltos en DCE. Se agregó NaBH(OAc)₃ (652 mg, 3,08 mmol) en 4 porciones durante 4 h. La mezcla de reacción fue agitada durante un total de 51 h con la adición de 4x 0,5 eq (186 mg respectivamente) luego de 4 a 14 h. La mezcla de
10 reacción fue diluida con MTBE y se agregó una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite ligeramente amarillo que fue disuelto en 8,9 mL de DCE y sometido a una reacción con 0,5
15 eq (186 mg) NaBH(OAc)₃ durante otras 50 h con la adición de otros 0,5 eq (186 mg) NaBH(OAc)₃. La mezcla de reacción fue diluida con MTBE y se agregó una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50
20 °C para obtener un aceite ligeramente amarillo. Para eliminar el aldehído sin tratar, la mezcla de reacción fue disuelta en EtOH (10 mL) y se agregó NaBH₄ (33,2 mg, 879 μmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 30 min a RT, diluida con MTBE y agua y se agregó solución salina. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron
25 eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite amarillo. El producto crudo fue purificado sobre gel de sílice (40 g) usando un sistema de purificación automatizado

(NP; Teledyne ISCO®; recolección a 246/254 nm; flujo 40 mL/min; eluyente: heptano + 1 a 23% EtOAc en 23 min). Las fracciones puras fueron combinadas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como una espuma blanca (767 mg). LC-MS Método B-3: Rt = 8,34 min; MS m/z [M+H]⁺ = 580,4
5 conteniendo cantidades menores del correspondiente éster metílico Rt = 8,70 min; MS m/z [M+H]⁺ = 593,5.

Intermedio A-22:

***tert*-butil (S)-4-((2,2-difluoro-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato**

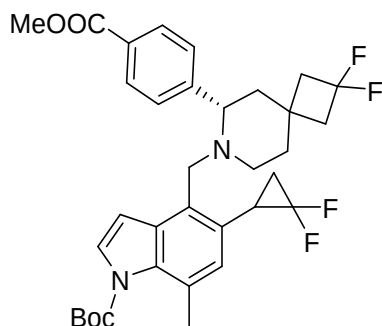


Metil (S)-4-(2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)benzoato (Intermedio P-6, 70 mg, 0,24 mmol) y *tert*-butil 4-formil-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato (Intermedio I-2, 78 mg, 0,28 mmol) fueron disueltos en DCE. Se agregó NaBH(OAc)₃ (88 mg, 0,41 mmol) en 2 porciones durante 60 min. La mezcla de reacción fue agitada durante un total de 64 h con
15 la adición de 7x 0,5 eq (25 mg respectivamente) de triacetoxiborohidruro luego de 4 a 14 h. La mezcla de reacción fue diluida con MTBE y se agregó una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para
20 obtener un aceite ligeramente amarillo. Para reducir el Intermedio I-2 sin reaccionar y facilitar la separación, la mezcla de reacción fue disuelta en 1,5 mL de EtOH y se agregó NaBH₄ (4,5 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 10 min a RT, luego diluida con MTBE, agua, y solución salina. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄,
25 filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite amarillo que fue purificado sobre gel de sílice (12 g) usando un sistema de purificación

automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 238/254 nm; flujo 30 mL/min; eluyente: heptano + 1 a 8,5% EtOAc en 11,6 min). Las fracciones puras fueron combinadas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como una espuma blanca (93 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 1,69 min; MS m/z [M+H]⁺ = 553,5.

Intermedio A-23:

terc-butil 4-(((S)-2,2-difluoro-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5-((R)-2,2-difluorociclopropil)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato o **terc-butil 4-(((S)-2,2-difluoro-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5-((S)-2,2-difluorociclopropil)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato**



Metil (S)-4-(2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)benzoato (Intermedio P-6, 70,0 mg, 237,0 μmol) e Intermedio I-4 (5,38 mg, 284,4 μmol) fueron disueltos en DCE. NaBH(OAc)₃ (87,91 mg, 414,8 μmol) se agregó en 4 porciones durante 4 horas. La mezcla de reacción fue agitada durante un total de 6 d con la adición de 7x 0,5 eq (25 mg respectivamente) NaBH(OAc)₃ luego de 4 a 48 h. La mezcla de reacción fue diluida con MTBE y se agregó una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite ligeramente amarillo. El producto crudo fue disuelto en EtOH (1,0 mL) y en orden a reducir el exceso de aldehído, se agregó NaBH₄ (6,73 mg, 177,8 μmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 15 min, luego diluida con MTBE, agua, y solución salina. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite incoloro que fue purificado sobre gel de sílice (12 g) usando un sistema

de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 250/254 nm; flujo 30 mL/min; eluyente: heptano + 1 a 10,2% EtOAc en 13,1 min). Las fracciones puras fueron combinadas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como una espuma blanca (95 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 1,73 min; MS m/z [M+H]⁺ = 615,4.

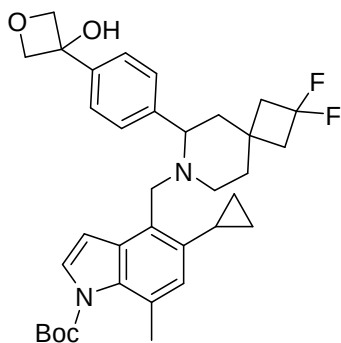
Intermedio A-24:

***tert*-butil 4-(((*S*)-2,2-difluoro-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5-((*R*)-2,2-difluorociclopropil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato** o ***tert*-butil 4-(((*S*)-2,2-difluoro-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5-((*S*)-2,2-difluorociclopropil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato**

El Intermedio A-24 fue preparado de forma similar a su diaestereómero Intermedio A-23 conforme lo descrito precedentemente, usando metil (*S*)-4-(2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)benzoato (Intermedio P-6, 70,0 mg, 237 μmol) y el Intermedio I-5, (87,4 mg, 260,7 μmol) produciendo el Intermedio A-24 como una espuma blanca (83 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 1,70 min; MS m/z [M+H]⁺ = 615,5.

Intermedio *rac*-A-25:

(*RS*)-*tert*-butil 5-ciclopropil-4-((2,2-difluoro-6-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato

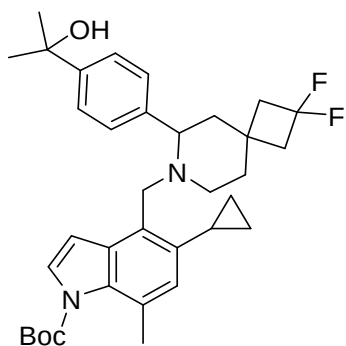


Una solución de 3-(4-(2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)fenil)oxetan-3-ol (Intermedio *rac*-P-14, 109,2 mg, 353,0 μmol), *tert*-butil 4-(clorometil)-5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato (Intermedio I-6, 129,8 mg, 405,9 μmol) y DIPEA (91,3 mg, 123 μL, 706 μmol) fue colocada en un vial tapado y la mezcla de reacción fue agitada a 50 °C durante 20 h. La mezcla de reacción fue distribuida entre agua y MTBE. Las capas fueron separadas

y lavadas con una solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C. El residuo fue purificado sobre gel de sílice (12 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 250/272 nm; flujo 30 mL/min; eluyente: heptano + 2 a 32% EtOAc en 20 min). Las fracciones puras fueron combinadas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como una espuma blanca (199 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 1,21 min; MS m/z [M+H]⁺ = 593,5.

Intermedio *rac*-A-26:

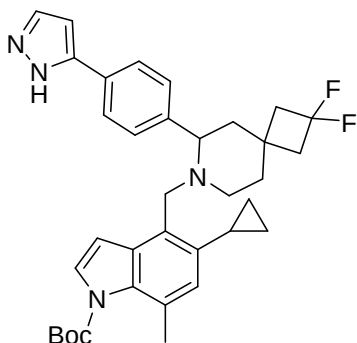
(*RS*)-*tert*-butil 5-ciclopropil-4-((2,2-difluoro-6-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato



Una solución de 2-(4-(2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)fenil)propan-2-ol (Intermedio *rac*-P-15, 112,0 mg, 379,2 μmol), *tert*-butil 4-(clorometil)-5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato (Intermedio I-6, 139,5 mg, 436,1 μmol) y DIPEA (98,02 mg, 132 μL, 758,4 μmol) fue colocada en un vial tapado y la mezcla de reacción fue agitada a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción fue distribuida entre agua y MTBE. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite incoloro que fue purificado sobre gel de sílice (12 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 250/272 nm; flujo 30 mL/min; eluyente: heptano + 2 a 20,5% EtOAc en 13,2 min). Las fracciones puras fueron combinadas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como una espuma blanca (218 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 1,33 min; MS m/z [M+H]⁺ = 579,5.

Intermedio *rac*-A-27:

(*RS*)-*tert*-butil 4-((6-(4-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato

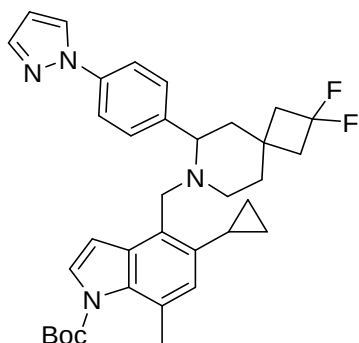


5 Una solución de 6-(4-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano (Intermedio *rac*-P-16, 110,0 mg, 362,6 μ mol), *tert*-butil 4-(clorometil)-5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato (Intermedio I-6, 133,4 mg, 417,0 μ mol) y DIPEA (93,73 mg, 126 μ L, 725,2 μ mol) fue colocada en un vial tapado y la mezcla de reacción fue agitada a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción fue distribuida entre agua y MTBE. Las capas
10 fueron separadas y lavadas con una solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite incoloro. El producto crudo fue purificado sobre gel de sílice (12 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 254/275 nm; flujo 30 mL/min; eluyente: heptano + 5 a 39,3% EtOAc
15 en 15,2 min). Las fracciones puras fueron combinadas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como una espuma blanca (190 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 1,37 min; MS m/z [M+H]⁺ = 587,4.

Intermedio *rac*-A-28:

(*RS*)-*tert*-butil 4-((6-(4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato

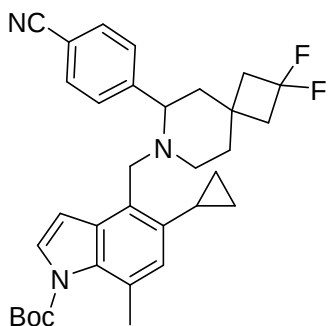
20



Una solución de 6-(4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano (Intermedio *rac*-P-17, 110,0 mg, 362,6 μ mol), *tert*-butil 4-(clorometil)-5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato (Intermedio I-6, 133,4 mg, 417,0 μ mol) y DIPEA (93,73 mg, 126 μ L, 5 725,2 μ mol) fue colocada en un vial tapado y la mezcla de reacción fue agitada a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con agua y MTBE. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite incoloro. El producto crudo fue purificado sobre gel 10 de sílice (12 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 254/275 nm; flujo 30 mL/min; eluyente: heptano + 0 a 7,8% EtOAc en 20,1 min). Las fracciones puras fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como una espuma blanca (209 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 1,53 min; MS m/z [M+H]⁺ = 587,5.

15 **Intermedio *rac*-A-29:**

(*RS*)-*tert*-butil 4-((6-(4-cianofenil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato



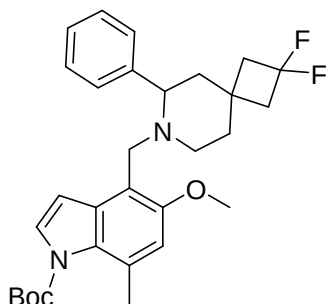
Una solución de 4-(2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)benzonitrilo (Intermedio 20 *rac*-P-18, 137,0 mg, 522,3 μ mol), *tert*-butil 4-(clorometil)-5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-1-

carboxilato (Intermedio I-6, 192,1 mg, 600,6 μ mol) y DIPEA (135,0 mg, 182 μ L, 1,045 mmol) fue colocada en un vial tapado y la mezcla de reacción fue agitada a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción fue distribuida entre agua y MTBE. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite incoloro.

El producto crudo fue purificado sobre gel de sílice (24 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 254/275 nm; flujo 35 mL/min; eluyente: heptano + 0 a 7,1% EtOAc en 17,7 min). Las fracciones puras fueron combinadas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como una espuma blanca (273 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 1,69 min; MS m/z [M+H]⁺ = 546,3.

Intermedio *rac*-A-30:

(*RS*)-*tert*-butil 4-((2,2-difluoro-6-fenil-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato

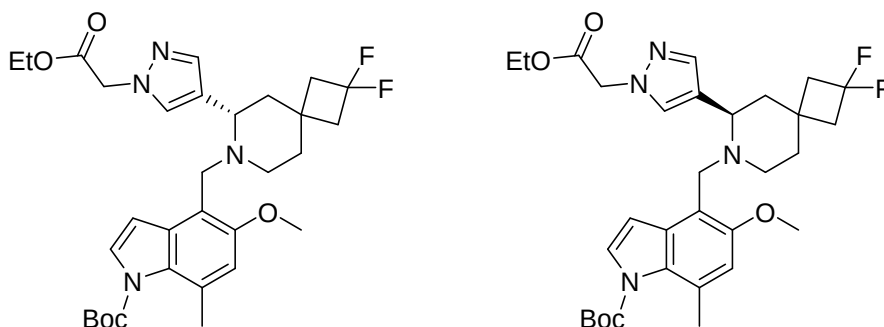


2,2-Difluoro-6-fenil-7-azaespiro[3.5]nonano (Intermedio *rac*-P-19, 68,50 mg, 288,7 μ mol) y *tert*-butil 4-formil-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato (Intermedio I-1, 108,6 mg, 375,3 μ mol) fueron disueltos en DCE. Se agregó NaBH(OAc)₃ (107,1 mg, 505,2 μ mol) en porciones durante 4 h. La mezcla de reacción fue agitada durante un total de 2,5 d con la adición de 7x 0,5 eq NaBH(OAc)₃ (31 mg respectivamente) luego de 2,5 a 14 h. La mezcla de reacción fue diluida con MTBE y se agregó una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite ligeramente amarillo. Con el fin de reducir el exceso de Intermedio I-1 y facilitar la

reacción fue agitada durante un total de 21 h con la adición de 2x 0,5 eq de NaBH(OAc)₃ adicionales (39 mg respectivamente). La mezcla de reacción fue diluida con MTBE y se agregó una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, solución salina y MTBE. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite amarillo. El producto crudo fue purificado sobre gel de sílice (12 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 250/275 nm; flujo 30 mL/min; eluyente: heptano + 5 a 44,8% (EtOAc:MeOH 95:5) en 14,5 min). Las fracciones puras fueron combinadas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como cristales blancos (167 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 0,87 min; MS m/z [M+H]⁺ = 515,2.

Intermedio A-32 e Intermedio A-33:

terc-butil (S)-4-((6-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato y **terc-butil (R)-4-((6-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato**



terc-butil 4-((6-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1H-indol-1-carboxilato racémico fue preparado de forma similar al método descrito para el Intermedio *rac*-A-31 precedente, usando el Intermedio *rac*-P-23 y el Intermedio I-1. LC-MS Método B-6: Rt = 0,88 min; MS m/z [M+H]⁺ = 587,2

Separación enantiomérica y analítica de acuerdo con el Método SFC-22 de la mezcla racémica proporcionada:

Pico 1: (99,3% ee), Intermedio A-32, 35,4 mg, aceite amarillo. LC-MS Método B-6: Rt = 0,86 min. MS m/z [M+H]⁺ = 587,4. HPLC quiral analítica (Método SFC-22): Rt = 1,59 min.

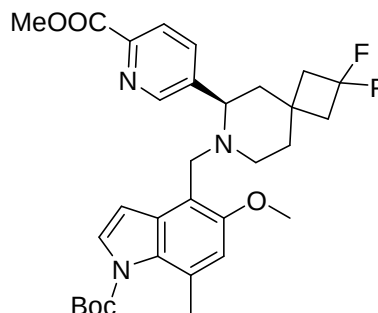
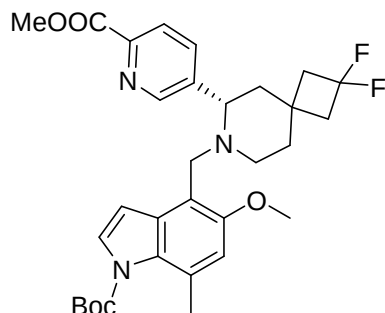
Pico 2: (99,3% ee), Intermedio A-33, 34,0 mg, aceite amarillo. LC-MS Método B-6: Rt = 0,87 min. MS m/z [M+H]⁺ = 587,3. HPLC quiral analítica (Método SFC-22): Rt = 2,06 min.

5

Intermedio A-34 e Intermedio A-35:

tert-butil (S)-4-((2,2-difluoro-6-(6-(metoxicarbonil)piridin-3-il)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato y *tert*-butil (R)-4-((2,2-difluoro-6-(6-(metoxicarbonil)piridin-3-il)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato

10



tert-butil 4-((2,2-difluoro-6-(6-(metoxicarbonil)piridin-3-il)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato racémico fue preparado de forma similar al método descrito para el Intermedio *rac*-A-78 precedente, usando el Intermedio *rac*-P-25 y el Intermedio I-1. LC-MS Método B-6: Rt = 1,19 min; MS m/z [M+H]⁺ = 570,2

15

Separación enantiomérica y analítica de acuerdo con el Método SFC-26 de la mezcla racémica proporcionada:

Pico 1: (99,5% ee), Intermedio A-34, 80,4 mg, blanco. LC-MS Método B-6: Rt = 1,19 min. MS m/z [M+H]⁺ = 570,2. HPLC quiral analítica (Método SFC-26): Rt = 1,19 min.

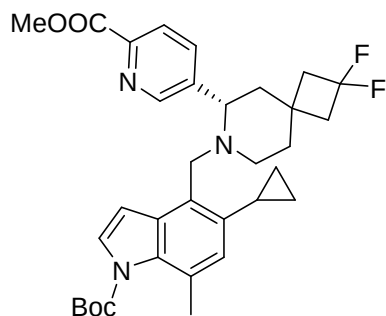
20

Pico 2: (98,5% ee), Intermedio A-35, 83,1 mg, blanco. LC-MS Método B-6: Rt = 1,20 min. MS m/z [M+H]⁺ = 570,2. HPLC quiral analítica (Método SFC-26): Rt = 1,79 min.

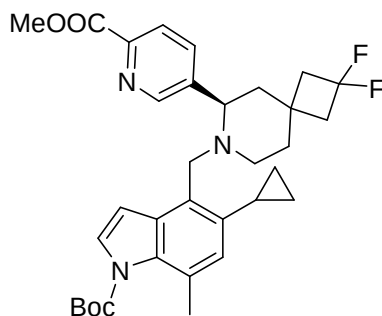
25

Intermedio A-36 e Intermedio A-37:

***tert*-butil (S)-5-ciclopropil-4-((2,2-difluoro-6-(6-(metoxicarbonil)piridin-3-il)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato y *tert*-butil (R)-5-ciclopropil-4-((2,2-difluoro-6-(6-(metoxicarbonil)piridin-3-il)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato**



tert-butil



5-ciclopropil-4-((2,2-difluoro-6-(6-(metoxicarbonil)piridin-3-il)-7-

azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato racémico fue preparado de forma similar al método descrito para el Intermedio *rac*-A-78 precedente, usando el Intermedio *rac*-P-25 y el Intermedio I-3. LC-MS Método B-6: R_t = 1,65 min; MS m/z $[M+H]^+$ = 580,3

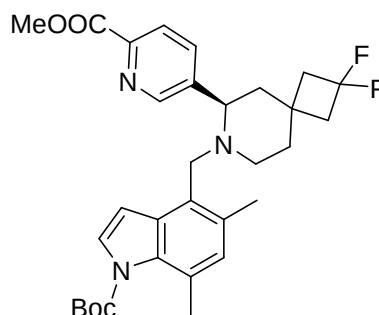
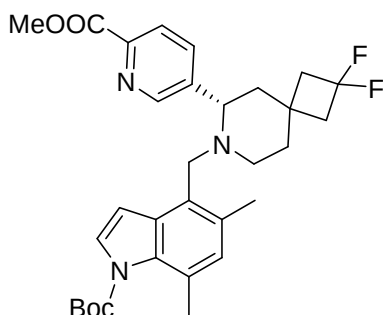
Separación enantiomérica y analítica de acuerdo con el Método SFC-27 de la mezcla racémica proporcionada:

Pico 1: (99,5% ee), Intermedio A-36, 60,7 mg, sólido blanco. LC-MS Método B-6: R_t = 1,64 min. MS m/z $[M+H]^+$ = 580,5. HPLC quiral analítica (Método SFC-27): R_t = 2,79 min.

Pico 2: (98,9% ee), Intermedio A-37, 63,1 mg, sólido blanco. LC-MS Método B-6: R_t = 1,64 min. MS m/z $[M+H]^+$ = 580,3. HPLC quiral analítica (Método SFC-27): R_t = 3,87 min.

Intermedio A-38 e Intermedio A-39:

***tert*-butil (S)-4-((2,2-difluoro-6-(6-(metoxicarbonil)piridin-3-il)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato y *tert*-butil (R)-4-((2,2-difluoro-6-(6-(metoxicarbonil)piridin-3-il)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato**



tert-butil 4-((2,2-difluoro-6-(6-(metoxycarbonil)piridin-3-il)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5,7-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato racémico fue preparado de forma similar al método descrito para el Intermedio *rac*-A-78 precedente, usando el Intermedio *rac*-P-25 y el Intermedio I-2. LC-MS Método B-6: $R_t = 1,62$ min; MS m/z $[M+H]^+ = 554,2$

Separación enantiomérica y analítica de acuerdo con el Método SFC-28 de la mezcla racémica proporcionada:

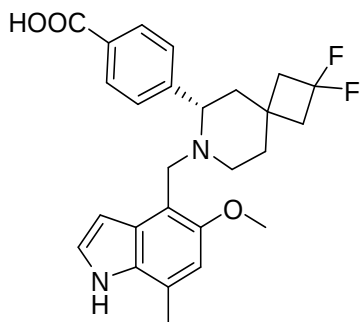
Pico 1: (99,5% ee), Intermedio A-38, 69,9 mg, espuma blanca. LC-MS Método B-6: $R_t = 1,62$ min. MS m/z $[M+H]^+ = 554,1$. HPLC quiral analítica (Método SFC-28): $R_t = 1,99$ min.

Pico 2: (99,5% ee), Intermedio A-39, 68,9 mg, espuma blanca. LC-MS Método B-6: $R_t = 1,62$ min. MS m/z $[M+H]^+ = 554,1$. HPLC quiral analítica (Método SFC-28): $R_t = 2,72$ min.

Ejemplos de Compuestos

Ejemplo Ej-5:

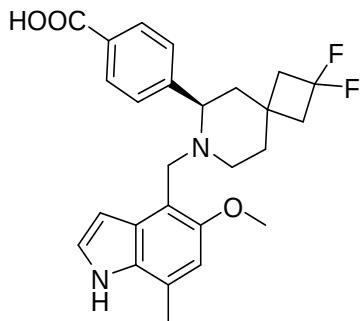
Ácido (S)-4-(2,2-difluoro-7-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)benzoico



Una solución de *tert*-butil (S)-4-((2,2-difluoro-6-(4-(metoxycarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato (Intermedio A-7, 7,85 g, 13,8 mmol) en THF (60 mL) y MeOH (148 mL) fue evacuada/repuesta con N₂. Se agregaron 4M de NaOH acuoso (34,5 mL, 138 mmol). La mezcla fue evacuada/repuesta con N₂ una vez más. La mezcla de reacción bien agitada fue mantenida bajo N₂ y calentada a 50 °C para obtener una solución homogénea y se agitó durante 21 h. La mezcla de reacción fue enfriada a RT y se inactivó con 4M de HCl acuoso (5,03 g, 34,5 mL, 138 mmol). Aproximadamente 50% de los volátiles (MeOH, THF) fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C. Se agregaron EtOAc, agua, y solución salina. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución salina y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y la mayor parte de los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener una espuma levemente ámbar. Todos los disolventes usados en el siguiente paso de purificación fueron de calidad p.a. El producto crudo fue disuelto en DCM y algunas gotas de MeOH. La solución fue purificada sobre gel de sílice (220 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 230/282 nm; flujo 150 mL/min; eluyente: DCM + 2 a 17% MeOH en 29,2 min, gradiente isocrático al final). Las fracciones puras fueron combinadas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener una espuma levemente amarilla que se disolvió en EtOAc y lo menos posible de MeOH. Los volátiles fueron eliminados nuevamente bajo presión reducida a 50 °C. La goma semisólida resultante fue redisuelta en EtOAc y lo menos posible de MeOH. Los volátiles fueron eliminados nuevamente bajo presión reducida a 50 °C; este paso fue repetido 2x, luego el residuo fue disuelto en EtOAc, y la mezcla fue concentrada bajo presión reducida a 50 °C a un volumen de aproximadamente 40 mL. La mezcla fue enfriada a RT y se agregaron gradualmente 100 mL de hexano mediante un embudo de goteo para precipitar el producto. La suspensión blanca resultante fue tratada con ultrasonido y agitada durante otros 10 min. A continuación, la suspensión fue filtrada y la torta de filtrado fue lavada con hexano helado/EtOAc 4/1. La torta de filtrado fue secada bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (5,96 g). LC-MS Método B-3: Rt = 2,34 min; MS m/z [M+H]⁺ = 455,2.

Ejemplo Ej-6:

Ácido (R)-4-(2,2-difluoro-7-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)benzoico



5 Una solución acuosa de 4M de NaOH (492 μ L) se agregó a una solución de *terc*-butil (R)-4-((2,2-difluoro-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato (Intermedio A-8, 111 mg, 195 μ mol) en MeOH/THF (2,0 mL/1,0 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 50 °C durante 3 h 40 min. La mezcla de reacción fue enfriada a RT, inactivada con 4M de solución de HCl acuosa (488 μ L), y se agregaron

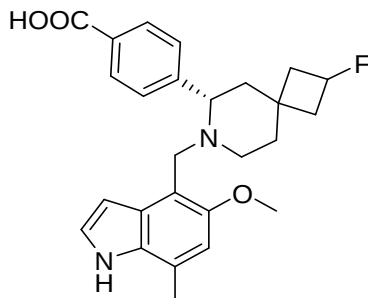
10 EtOAc, agua, y unas pocas gotas de solución salina. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución salina y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite lechoso. La mezcla fue disuelta en ACN/MeOH, los volátiles fueron eliminados nuevamente bajo presión reducida a 50 °C, y el residuo fue secado bajo presión

15 reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como una espuma gris que fue purificada en una placa de TLC preparativa (MERCK 1,05744,0001, PLC gel de sílice 60 F254, 0,5 mm; eluyente: DCM/MeOH 88/12). La banda principal (por UV) fue raspada la placa. La mezcla de gel de sílice/compuesto fue suspendida en DCM/MeOH 85/15, tratada con ultrasonido y filtrada. El gel de sílice fue enjuagado con DCM/MeOH 85/15. Los volátiles

20 del filtrado fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título como un polvo blanquecino (80 mg). LC-MS Método B-3: Rt = 2,30 min; MS m/z [M+H]⁺ = 455,4.

Ejemplo Ej-9:

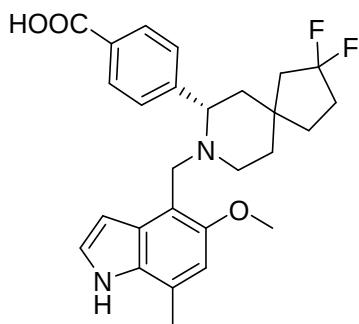
Ácido **4-(2-fluoro-7-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)benzoic** (estereoisómero único 3)



- 5 Una solución acuosa de 4M de NaOH (179 μ L) se agregó a una solución del Intermedio A-11 (49,2 mg, 89,3 μ mol) en MeOH (1 mL) y THF (0,2 μ L). La mezcla de reacción fue agitada a 50 °C durante la noche, enfriada a RT, e inactivada con 4M de una solución acuosa de HCl (179 μ L). Esta solución fue directamente purificada por HPLC preparativa (Waters Xbridge C18 Dimensiones: 30 mm x 100 mm 5 μ m; flujo 50 mL/min; eluyente A = agua + 0,1% TFA; eluyente B = ACN; gradiente: 15 a 50% B en 12 min). Las
- 10 fracciones conteniendo el producto fueron combinadas, los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 40 °C y la solución acuosa remanente fue liofilizada para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (44,3 mg). LC-MS Método B-1: Rt = 0,48 min; MS m/z [M+H]⁺ = 437,4.

15 Ejemplo Ej-18:

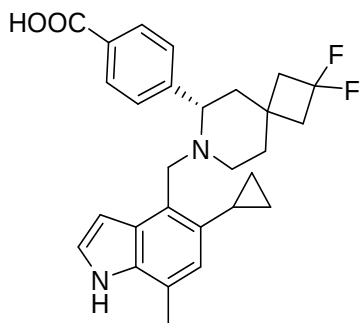
Ácido **4-((5*S*,7*S*)-2,2-difluoro-8-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-8-azaespiro[4.5]decan-7-il)benzoic** o **ácido 4-((5*R*,7*S*)-2,2-difluoro-8-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-8-azaespiro[4.5]decan-7-il)benzoic**



A una mezcla del Intermedio A-18 crudo (61,8 mg, 0,106 mmol) en THF/MeOH (1,06 mL/1,06 mL) se agregó 2N de solución de NaOH acuosa (1,06 mL, 2,12 mmol). La mezcla fue agitada a RT durante ~15 min y luego calentada a 50 °C durante ~3h. El disolvente volátil fue eliminado bajo presión reducida para aproximarse a la ½ del volumen original. El residuo fue diluido con agua y ACN y purificado por HPLC preparativa en una columna XBridge C18 OBD (30 x 50 mm, 5 µm) eluyendo con 15% a 40% ACN en NH₄OH acuoso (5 mM) para proporcionar el compuesto del título (24 mg) como un sólido blanco luego de la liofilización. LC-MS Método C-1: Rt = 0,74 min; MS m/z [M+H]⁺ = 469,4.

Ejemplo Ej-21:

Ácido (S)-4-(7-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)metil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)benzoico



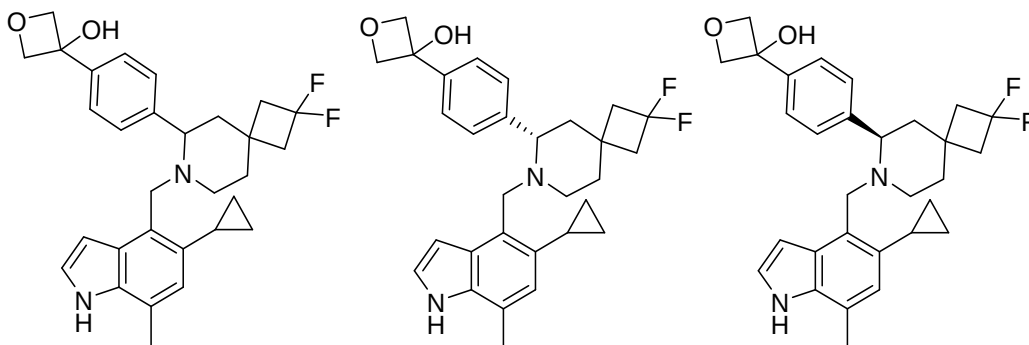
4M de solución de NaOH acuosa (3,31 mL, 13,3 mmol) se agregó a una solución de *tert*-butil (S)-5-ciclopropil-4-((2,2-difluoro-6-(4-(metoxicarbonil)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-7-metil-1H-indol-1-carboxilato (Intermedio A-21, 767 mg, 1,33 mmol) en MeOH/THF (9 mL, 5,3 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 50 °C durante la noche, luego inactivada con 4M de solución de HCl acuosa (3,31 mL, 13,3 mmol) y se agregaron EtOAc, agua, y unas pocas gotas de solución salina. Las capas fueron separadas y lavadas con una solución salina y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas, y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener un aceite blanquecino. El producto crudo fue purificado sobre gel de sílice (25 g) usando un sistema de purificación automatizado (NP; Teledyne ISCO®; recolección a 234/285 nm; flujo 35 mL/min; eluyente: DCM + 0,5 a 13,9% MeOH en 18,5 min). Las fracciones puras fueron combinadas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C, recolectadas en ACN, los volátiles fueron nuevamente eliminados bajo presión reducida a 50 °C y el producto fue secado adicionalmente bajo presión reducida a 50 °C

para obtener el compuesto del título como un polvo blanquecino (582 mg). LC-MS Método B-3: Rt = 3,27 min; MS m/z=465,4.

Ejemplo Ej-49, Ejemplo Ej-25, y Ejemplo Ej-26:

3-(4-(7-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-2,2-difluoro-7-

- 5 **azaespiro[3.5]nonan-6-il)fenil)oxetan-3-ol, (S)-3-(4-(7-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)fenil)oxetan-3-ol, y (R)-3-(4-(7-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)fenil)oxetan-3-ol**



- 10 Se agregó carbonato de potasio, malla 325 (264,6 mg, 1,915 mmol) a una solución de *tert*-butil 5-ciclopropil-4-((2,2-difluoro-6-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato racémico (Intermedio *rac*-A-25, 227,0 mg, 383,0 μ mol) en MeOH (5,0 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 60 °C durante ~10 h, luego se mantuvo sin calentamiento durante la noche. El MeOH fue eliminado
- 15 bajo presión reducida a 50 °C. El residuo resultante fue distribuido entre agua y DCM. Las capas fueron separadas, y la capa acuosa fue lavada con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida a 50 °C para obtener una espuma blanca. El producto crudo fue disuelto en DCM y se distribuyó igualmente sobre dos placas de TLC (MERCK 1,05744,0001, PLC gel de sílice 60 F254, 0,5 mm; eluyente: DCM/MeOH 92/8). Las bandas principales (detección UV) fueron raspadas de las placas. La mezcla de gel de sílice/compuesto fue suspendida en DCM/MeOH 85/15, tratada con ultrasonido, y filtrada. El gel de sílice fue enjuagado con DCM/MeOH 85/15. Los volátiles del filtrado fueron eliminados bajo presión
- 20 reducida a 50 °C, recolectados en DCM/hexano, los volátiles fueron nuevamente eliminados
- 25 bajo presión reducida a 50 °C y el material fue secado adicionalmente bajo presión reducida

a 50 °C para obtener 3-(4-(7-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)fenil)oxetan-3-ol racémico (Ejemplo Ej-49) como un sólido blanquecino. LC-MS Método B-1: Rt = 0,58 min; MS m/z [M+H]⁺ = 493,4.

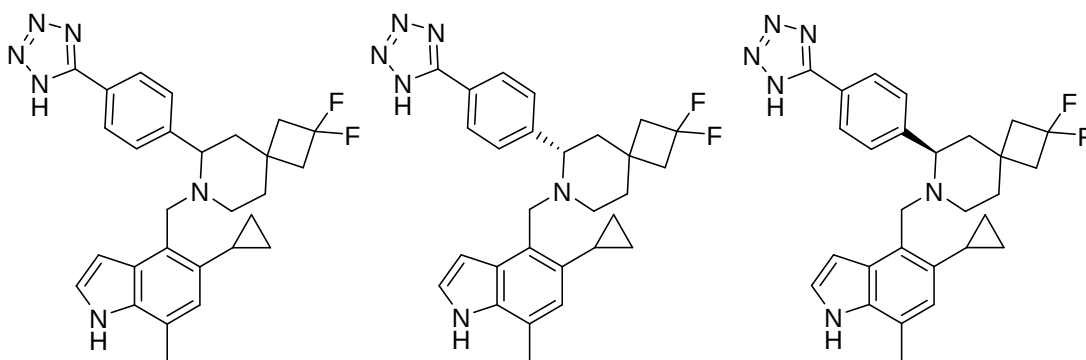
La **separación enantiomérica** y analítica de acuerdo con el Método SFC-8 usando 123 mg del 3-(4-(7-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-6-il)fenil)oxetan-3-ol racémico, seguida por la eliminación de los disolventes bajo presión reducida a 50 °C, trituración con hexano + unas pocas gotas de DCM, seguida la eliminación de los disolventes bajo presión reducida a 50 °C (repetida 3 x), y secado bajo presión reducida a 50 °C produjo:

Pico 1: (99,5% ee), Ejemplo Ej-25, 54 mg, polvo blanquecino. LC-MS Método B-1: Rt = 0,60 min. MS m/z [M+H]⁺ = 493,3. HPLC quiral analítica (Método SFC-8): Rt = 1,65 min.

Pico 2: (99,5% ee), Ejemplo Ej-26, 52 mg, polvo blanquecino. LC-MS Método B-1: Rt = 0,62 min. MS m/z [M+H]⁺ = 493,3. HPLC quiral analítica (Método SFC-8): Rt = 3,15 min.

Ejemplo Ej-57, Ejemplo Ej-33, y Ejemplo Ej-34:

6-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-7-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano, (S)-6-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-7-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano, y (R)-6-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-7-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano



NaN₃ (42,20 mg, 649,1 μmol) y NH₄Cl (32,24 mg, 602,7 μmol) se agregaron a una solución de *tert*-butil 4-((6-(4-cianofenil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metil)-5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-1-carboxilato (Intermedio *rac*-A-29, 253,0 mg, 463,7 μmol) en DMF (2,50 mL). El vial tapado fue agitado a 100 °C durante la noche, luego enfriado a RT.

La mezcla de reacción fue diluida con MeOH (5,0 mL) y se agregó K₂CO₃ (malla 325, 320,4 mg, 2,318 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 60 °C durante 8 h, la mezcla de reacción luego se mantuvo sin calentamiento durante la noche. En orden a inactivar la base, se agregó HCl concentrado (~12M, 193,2 µL). El MeOH fue eliminado bajo presión reducida a 50 °C. La suspensión resultante fue filtrada, y el sólido fue lavado con MeOH. La solución de filtrado fue directamente purificada en tres pasadas por RP-HPLC (Waters Xbridge C18 Dimensiones: 30 mm x 100 mm 5 µm; flujo 50 mL/min; eluyente A = agua + 0,2% FA; eluyente B = ACN; gradiente: 15 a 39,7% B en 12 min; longitud de onda: 229/250 nm). Las fracciones puras fueron combinadas, y el ACN fue eliminado bajo presión reducida a 45 °C. La solución acuosa fue liofilizada para obtener 6-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-7-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano racémico (Ejemplo Ej-57, 107 mg) como un sólido espumoso, levemente rojo. LC-MS Método B-1: Rt = 0,66 min; MS m/z = 489,3 [M+H]⁺.

La **separación enantiomérica** y analítica de acuerdo con el Método SFC-13 usando 96 mg del 6-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-7-((5-ciclopropil-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano racémico, seguida por la eliminación de los disolventes bajo presión reducida a 50 °C, trituración con hexano/DCM (2x), seguida la eliminación de los disolventes bajo presión reducida a 50 °C, disolviendo la muestra en ACN/MeOH, seguida la eliminación de los disolventes bajo presión reducida a 50 °C y secado bajo presión reducida a 50 °C produjo:

Pico 1: (99,5% ee), Ejemplo Ej-33, 38 mg, polvo gris. LC-MS Método B-1: Rt = 0,68 min. MS m/z [M+H]⁺ = 489,5. HPLC quiral analítica (Método SFC-13): Rt = 1,13 min.

Pico 2: (99,5% ee), Ejemplo Ej-34, 40 mg, gris, polvo levemente verde. LC-MS Método B-1: Rt = 0,65 min. MS m/z [M+H]⁺ = 489,3. HPLC quiral analítica (Método SFC-13): Rt = 2,08 min.

Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir del material de partida apropiado aplicando métodos similares a los descritos en los ejemplos anteriores.

Ejemplo Ej-37 y Ejemplo Ej-38:

(S)-2,2-difluoro-7-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-6-fenil-7-azaespiro[3.5]nonano y **(R)-2,2-difluoro-7-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-6-fenil-7-azaespiro[3.5]nonano**

La **separación enantiomérica** y analítica de acuerdo con el Método SFC-18 de la mezcla racémica Ej-35 proporcionó:

Pico 1: (99,5% ee), Ejemplo Ej-37, 19,4 mg, espuma blanquecina. LC-MS Método B-6: Rt = 0,66 min. MS m/z [M+H]⁺ = 411,3. HPLC quiral analítica (Método SFC-18): Rt = 1,35 min.

Pico 2: (99,5% ee), Ejemplo Ej-38, 21,0 mg, espuma blanquecina. LC-MS Método B-6: Rt = 0,66 min. MS m/z [M+H]⁺ = 411,4. HPLC quiral analítica (Método SFC-18): Rt = 2,06 min.

Ejemplo Ej-39 y Ejemplo Ej-40

(S)-2,2-difluoro-7-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-azaespiro[3.5]nonano y (R)-2,2-difluoro-7-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-azaespiro[3.5]nonano

La **separación enantiomérica** y analítica de acuerdo con el Método SFC-19 de la mezcla racémica Ej-36 proporcionó:

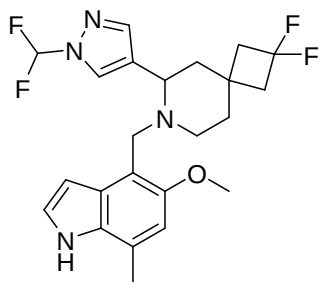
Pico 1: (99,5% ee), Ejemplo Ej-39, 35,2 mg, espuma blanquecina. LC-MS Método B-6: Rt = 0,49 min. MS m/z [M+H]⁺ = 415,1. HPLC quiral analítica (Método SFC-19): Rt = 1,31 min.

Pico 2: (99,5% ee), Ejemplo Ej-40, 34,6 mg, espuma blanquecina. LC-MS Método B-6: Rt = 0,49 min. MS m/z [M+H]⁺ = 415,1. HPLC quiral analítica (Método SFC-19): Rt = 1,82 min.

Ejemplo Ej-41 y Ejemplo Ej-42:

(S)-6-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2,2-difluoro-7-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonano y (R)-6-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2,2-difluoro-7-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonano

Intermedio 41-42: **(RS)-6-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2,2-difluoro-7-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonano**



(*RS*)-6-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2,2-difluoro-7-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonano racémico fue preparado de forma similar al método descrito para el Intermedio *rac*-A-31 precedente, usando el Intermedio *rac*-P-21 y el Intermedio I-1. LC-MS Método B-6: *Rt* = 0,48 min; MS *m/z* [M+H]⁺ = 451,1

La **separación enantiomérica** y analítica de acuerdo con el Método SFC-20 del Intermedio 41-42 racémico proporcionó:

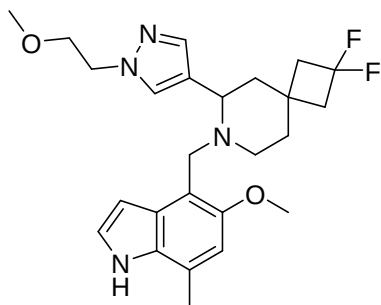
Pico 1: (99,5% ee), Ejemplo Ej-41, 8,2 mg, aceite amarillo. LC-MS Método B-6: *Rt* = 0,45 min. MS *m/z* [M+H]⁺ = 451,4. HPLC quiral analítica (Método SFC-20): *Rt* = 1,23 min.

Pico 2: (98,0% ee), Ejemplo Ej-42, 13,0 mg, aceite amarillo. LC-MS Método B-6: *Rt* = 0,44 min. MS *m/z* [M+H]⁺ = 451,4. HPLC quiral analítica (Método SFC-20): *Rt* = 1,48 min.

Ejemplo Ej-43 y Ejemplo Ej-44:

(*R*)-2,2-difluoro-7-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-6-(1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-7-azaespiro[3.5]nonano y (*S*)-2,2-difluoro-7-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-6-(1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-7-azaespiro[3.5]nonano

Intermedio 43-44: (*RS*)-2,2-difluoro-7-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-6-(1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-7-azaespiro[3.5]nonano



(*RS*)-2,2-difluoro-7-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-6-(1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-7-azaespiro[3.5]nonano racémico fue preparado de forma similar al método descrito para el Intermedio *rac*-A-31 precedente, usando el Intermedio *rac*-P-22 y el Intermedio I-1. LC-MS Método B-6: Rt = 0,46 min; MS m/z [M+H]⁺ = 459,4

5

La **separación enantiomérica** y analítica de acuerdo con el Método SFC-21 del Intermedio 43-44 racémico proporcionó:

Pico 1: (99,5% ee), Ejemplo Ej-43, 71,2 mg, espuma blanquecina. LC-MS Método B-6: Rt = 0,48 min. MS m/z [M+H]⁺ = 459,5. HPLC quiral analítica (Método SFC-21): Rt = 1,05 min.

10

Pico 2: (99,4% ee), Ejemplo Ej-44, 72,9 mg, espuma blanquecina. LC-MS Método B-6: Rt = 0,46 min. MS m/z [M+H]⁺ = 459,2. HPLC quiral analítica (Método SFC-21): Rt = 1,59 min.

15 Ejemplo Ej-54, Ejemplo Ej-55, y Ejemplo Ej-56:

(*SR*)-6-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2,2-difluoro-7-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonano, (*S*)-6-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2,2-difluoro-7-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonano, y (*R*)-6-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2,2-difluoro-7-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonano

20

(*SR*)-6-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2,2-difluoro-7-((5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonano racémico fue preparado de forma similar al método descrito para el Ejemplo Ej-57 precedente, usando el Intermedio *rac*-P-18 y el Intermedio I-1. Ejemplo Ej-54: LC-MS Método B-6: Rt = 0,49 min; MS m/z [M-H]⁻ = 477,2

25

La **depuración enantiomérica** y analítica de acuerdo con el Método SFC-23 de la mezcla racémica Ej-54 proporcionó:

Pico 1: (99,5% ee), Ejemplo Ej-55, 61,9 mg, sólido blanquecino. LC-MS Método B-6: Rt = 0,52 min. MS m/z [M+H]⁺ = 479,5. HPLC quiral analítica (Método SFC-23): Rt = 1,03 min.

30

Pico 2: (99,5% ee), Ejemplo Ej-56, 63,6 mg, sólido blanquecino. LC-MS Método B-6: Rt = 0,55 min. MS m/z [M+H]⁺ = 479,1. HPLC quiral analítica (Método SFC-23): Rt = 1,60 min.

Ejemplo 58, Ejemplo Ej-59, y Ejemplo Ej-60:

(SR)-6-(6-(1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-2,2-difluoro-7-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonano, (S)-6-(6-(1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-2,2-difluoro-7-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonano, y (R)-6-(6-(1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-2,2-difluoro-7-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonano

(SR)-6-(6-(1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-2,2-difluoro-7-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)-7-azaespiro[3.5]nonano racémico fue preparado de forma similar al método descrito para el Ejemplo Ej-57 precedente, usando el Intermedio *rac*-P-26 e Intermedio I-1. Ejemplo Ej-58: LC-MS Método B-6: Rt = 0,43 min; MS m/z [M+H]⁺ = 480,2

La **separación enantiomérica** y analítica de acuerdo con el Método SFC-24 de la mezcla racémica Ej-58 proporcionó:

Pico 1: (99,5% ee), Ejemplo Ej-59, 57,8 mg, polvo blanquecino. LC-MS Método B-6: Rt = 0,46 min. MS m/z [M+H]⁺ = 480,1. HPLC quiral analítica (Método SFC-24): Rt = 1,09 min.

Pico 2: (99,5% ee), Ejemplo Ej-60, 55,0 mg, polvo blanquecino. LC-MS Método B-6: Rt = 0,43 min. MS m/z [M+H]⁺ = 480,5. HPLC quiral analítica (Método SFC-24): Rt = 2,08 min.

Ejemplo Ej-61, Ejemplo Ej-62, y Ejemplo Ej-63:

(SR)-6-(6-(1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-7-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)metil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano, (S)-6-(6-(1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-7-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)metil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano, y (R)-6-(6-(1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-7-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)metil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano

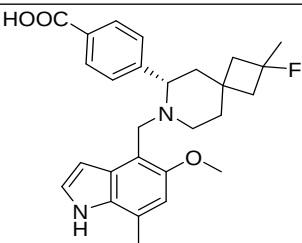
(SR)-6-(6-(1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-7-((5-ciclopropil-7-metil-1H-indol-4-il)metil)-2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano racémico fue preparado de forma similar al método descrito para el Ejemplo Ej-57 precedente, usando el Intermedio *rac*-P-26 y el Intermedio I-3. Ejemplo Ej-61: LC-MS Método B-6: Rt = 0,73 min; MS m/z [M+H]⁺ = 490,2

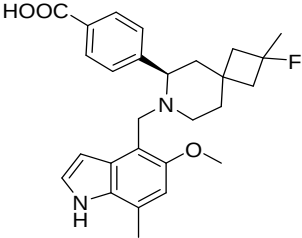
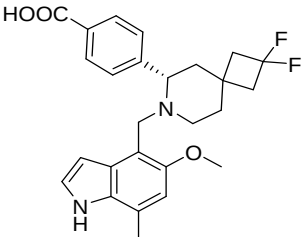
La **separación enantiomérica** y analítica de acuerdo con el Método SFC-25 de la mezcla racémica Ejemplo Ej-61 proporcionó:

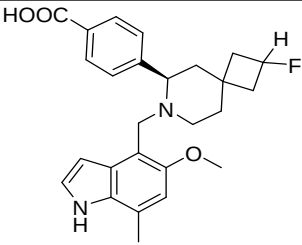
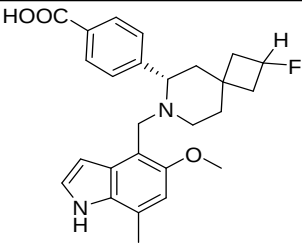
Pico 1: (99,5% ee), Ejemplo Ej-62, 58,3 mg, sólido ámbar. LC-MS Método B-6: Rt = 0,73 min. MS m/z [M+H]⁺ = 490,2. HPLC quiral analítica (Método SFC-25): Rt = 1,29 min.

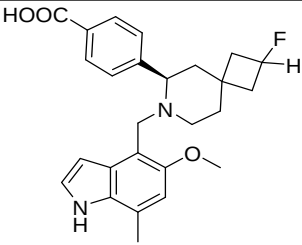
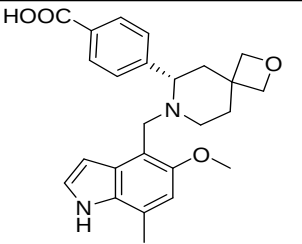
Pico 2: (99,5% ee), Ejemplo Ej-63, 57,3 mg, sólido blanquecino. LC-MS Método B-6: Rt = 0,74 min. MS m/z [M+H]⁺ = 490,3. HPLC quiral analítica (Método SFC-25): Rt = 3,35 min.

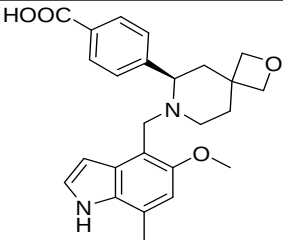
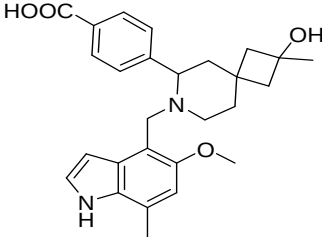
Los datos analíticos representativos de los compuestos ejemplificados se resumen a continuación. Los patrones de acoplamiento informados son patrones de acoplamiento aparentes proporcionados por el software MNova NMR.

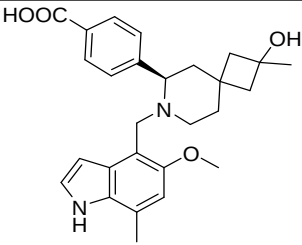
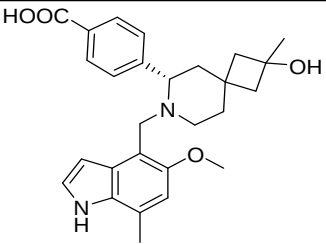
	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereoquímica
Ej-1	Intermedio A-3		¹ H NMR (sal de TFA, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 13,22 (s, 1H), 11,19 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 8,93 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,36 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 12,7, 8,6 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,44 – 3,28 (m, 1H), 3,22 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,35 (ddd, J = 29,7, 13,6, 9,1 Hz, 2H), 2,05 (dq, J = 38,7, 13,8 Hz, 5H), 1,84 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 22,7 Hz, 3H) 32 de 32H reportado	Método B-1: Rt = 0,57 min; MS [M+H] ⁺ = 451,4	*) estereo isómero único, configuración (parcialmente) desconocida

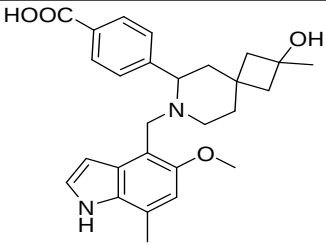
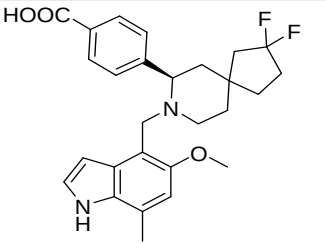
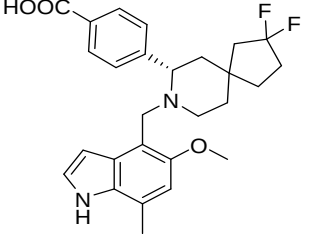
	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereo química
			1H), 1,46 (d, $J = 22,8$ Hz, 3H) 32 de 32H reportado		
Ej-4	Intermedio A-4		^1H NMR (sal de TFA, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] 13,19 (s, 1H), 11,19 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 9,26 – 9,02 (m, 1H), 8,13 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,41 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,37 (dd, $J = 3,2, 1,8$ Hz, 1H), 4,59 – 4,46 (m, 1H), 4,21 (dd, $J = 12,7, 8,6$ Hz, 1H), 4,06 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,34 (q, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,21 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,43 – 2,26 (m, 2H), 2,20 – 2,01 (m, 4H), 1,96 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 1,83 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 1,43 (d, $J = 22,7$ Hz, 3H) 32 de 32H reportado	Método B-1: $R_t = 0,55$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 451,4$	*)
Ej-5	Intermedio A-7		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] 12,83 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,25 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,45 (dd, $J = 3,1, 1,9$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,53 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,22 (dd, $J = 9,6, 4,6$ Hz, 1H), 3,16 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 2,67 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,58 (t, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,48 – 2,42 (m, 1H), 2,42 – 2,37 (m, 3H), 2,29 (t, $J = 13,3$ Hz, 2H), 2,07 – 1,92 (m, 1H), 1,81 – 1,62	Método B-3: $R_t = 2,34$ min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 455,2$	

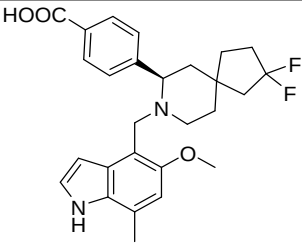
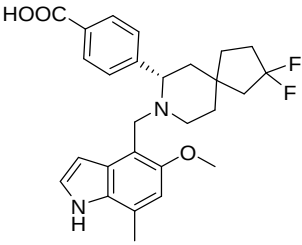
	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereoquímica
Ej-8	Intermedio A-12		¹ H NMR (sal de TFA, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 13,21 (s, 1H), 11,19 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 9,07 – 8,74 (m, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,83 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 7,42 (t, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,34 (t, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,60 (t, <i>J</i> = 10,6 Hz, 1H), 4,22 (dd, <i>J</i> = 12,8, 8,6 Hz, 1H), 4,06 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,30 (q, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 3,19 (d, <i>J</i> = 12,3 Hz, 1H), 2,82 – 2,69 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,29 – 2,16 (m, 1H), 2,16 – 1,91 (m, 5H), 1,77 (d, <i>J</i> = 13,9 Hz, 1H) 30 de 30H reportado	Método B-1: Rt = 0,44 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 437,5	*)
Ej-9	Intermedio A-11		¹ H NMR (sal de TFA, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 13,22 (s, 1H), 11,19 (t, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 9,07 – 8,79 (m, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 7,82 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,42 (t, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,41 – 6,27 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,60 (t, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1H), 4,22 (dd, <i>J</i> = 12,8, 8,6 Hz, 1H), 4,06 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,30 (q, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 3,20 (d, <i>J</i> = 12,3 Hz, 1H), 2,82 – 2,69 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,29 – 2,17 (m, 1H), 2,17 – 1,89 (m, 5H), 1,77 (d, <i>J</i> = 14,1 Hz, 1H) 30 de 30H reportado	Método B-1: Rt = 0,48 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 437,4	*)

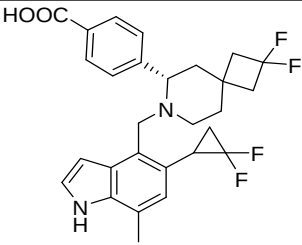
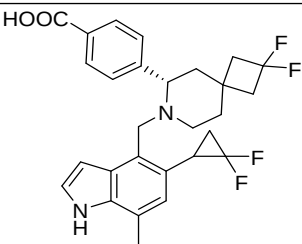
	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereo química
Ej-10	Intermedio A-10		¹ H NMR (sal de TFA, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 13,22 (s, 1H), 11,19 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 9,13 – 8,84 (m, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,42 (t, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,54 – 6,32 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,55 (t, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 4,22 (dd, <i>J</i> = 12,7, 8,8 Hz, 1H), 4,06 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,36 – 3,27 (m, 1H), 3,19 (d, <i>J</i> = 12,6 Hz, 1H), 2,76 – 2,58 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,29 – 2,13 (m, 3H), 2,11 – 1,84 (m, 3H), 1,71 (d, <i>J</i> = 14,1 Hz, 1H) 30 de 30H reportado	Método B-1: Rt = 0,54 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 437,4	*)
Ej-11	Intermedio A-14		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 12,86 (s, 1H), 10,82 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,68 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,24 (t, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,43 (dd, <i>J</i> = 3,0, 1,9 Hz, 1H), 4,53 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,41 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,24 – 4,13 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,52 (d, <i>J</i> = 11,9 Hz, 1H), 3,12 (t, <i>J</i> = 10,5 Hz, 2H), 2,73 – 2,62 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 1,94 – 1,78 (m, 2H), 1,65 (t, <i>J</i> = 12,3 Hz, 1H), 1,52 – 1,40 (m, 1H) 28 de 28H reportado	Método B-3: Rt = 1,55 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 421,5	

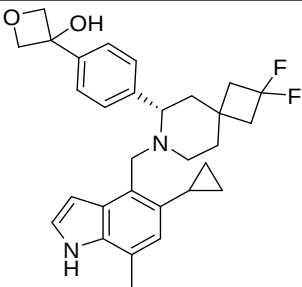
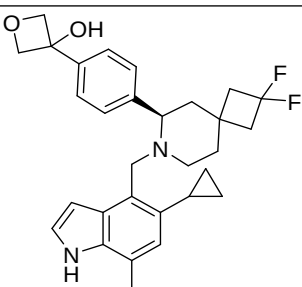
	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereoquímica
Ej-12	Intermedio A-13		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12,86 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,43 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,51 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 10,3 Hz, 2H), 2,67 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,08 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,97 – 1,79 (m, 2H), 1,65 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,46 (t, J = 12,7 Hz, 1H) 28 de 28H reportado	Método B-3: Rt = 1,52 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 421,3	
Ej-13	Intermedio <i>rac</i> -A-1		^1H NMR (sal de TFA, 400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 13,22 (s, 1H), 11,18 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 9,12 – 8,80 (m, 1H), 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,36 (dd, J = 3,1, 1,8 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,61 – 4,50 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 12,7, 8,7 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,32 – 3,14 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,20 – 1,99 (m, 4H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,83 (s, 2H), 1,74 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,25 (s, 3H) 33 de 33H reportado	Método B-1: Rt = 0,66 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 449,2	Racemato

	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereoquímica
Ej-14	Intermedio A-15		¹ H NMR (sal de TFA, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 13,20 (s, 1H), 11,18 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 9,10 – 8,75 (m, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,42 (t, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,36 (t, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,49 (t, <i>J</i> = 10,7 Hz, 1H), 4,21 (dd, <i>J</i> = 12,7, 8,7 Hz, 1H), 4,05 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,36 – 3,25 (m, 1H), 3,20 (d, <i>J</i> = 11,9 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,18 (d, <i>J</i> = 12,3 Hz, 1H), 2,04 (t, <i>J</i> = 13,5 Hz, 2H), 1,96 – 1,85 (m, 3H), 1,85 – 1,74 (m, 2H), 1,23 (s, 3H) 33 de 33H reportado	Método B-1: Rt = 0,38 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 449,4	*)
Ej-15	Intermedio A-16		¹ H NMR (sal de TFA, 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 13,20 (s, 1H), 11,18 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 8,89 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (t, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,36 (dd, <i>J</i> = 3,2, 1,8 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,49 (t, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 4,21 (dd, <i>J</i> = 12,8, 8,7 Hz, 1H), 4,05 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,36 – 3,24 (m, 1H), 3,20 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,18 (d, <i>J</i> = 12,3 Hz, 1H), 2,04 (t, <i>J</i> = 13,3 Hz, 2H), 1,97 – 1,85 (m, 3H), 1,85 – 1,80 (m, 2H), 1,23 (s, 3H) 33 de 33H reportado	Método B-1: Rt = 0,45 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 449,2	*)

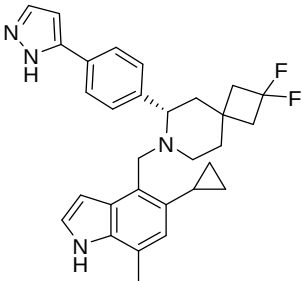
	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereoquímica
Ej-16	Intermedio <i>rac</i> -A-2		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12,83 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,76 – 7,56 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,50 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,22 – 3,01 (m, 2H), 2,65 – 2,55 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,04 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,86 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,81 – 1,68 (m, 2H), 1,68 – 1,47 (m, 3H), 1,47 – 1,30 (m, 1H), 1,20 (s, 3H) 32 de 32H reportado	Método B-1: R_t = 0,45 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 449,4	Racemato
Ej-17	Intermedio A-17		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10,80 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,46 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,54 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,30 – 3,25 (m, 1H* bajo pico de agua), 3,18 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,64 – 2,55 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,23 – 2,06 (m, 3H), 1,95 – 1,75 (m, 4H), 1,66 – 1,58 (m, 2H), 1,51 – 1,41 (m, 2H) 29 de 30H reportado	Método C-1: R_t = 0,74 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 469,3	*)
Ej-18	Intermedio A-18		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10,80 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,26 – 7,21 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,48 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,55 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,20 – 3,14	Método C-1: R_t = 0,74 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 469,4	*)

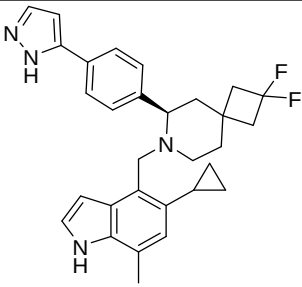
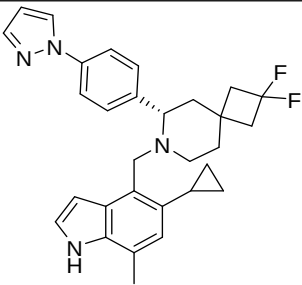
	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereoquímica
			(m, 2H* parcialmente bajo pico de agua), 2,70 – 2,60 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,29 – 1,95 (m, 5H), 1,66 – 1,51 (m, 4H), 1,49 – 1,32 (m, 2H) 29 de 30H reportado		
Ej-19	Intermedio A-19		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10,80 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,32 – 7,19 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,54 – 6,42 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,55 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,20 – 3,15 (m, 2H* bajo pico de agua), 2,69 – 2,60 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,28 – 1,95 (m, 5H), 1,65 – 1,51 (m, 4H), 1,49 – 1,32 (m, 2H) 29 de 30H reportado	Método C-1: Rt = 0,76 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 469,3	*)
Ej-20	Intermedio A-20		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10,79 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,27 – 7,19 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,46 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,54 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,26 – 3,21 (m, 1H* parcialmente bajo pico de agua/disolvente), 3,17 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,63 – 2,55 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,23 – 2,03 (m, 3H), 1,96 – 1,74 (m, 4H), 1,68 – 1,57 (m, 2H), 1,49 – 1,40 (m, 2H) 29 de 30H reportado	Método C-1: Rt = 0,75 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 469,3	*)

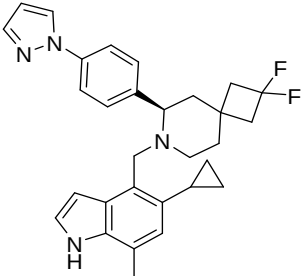
	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereoquímica
Ej-23	Intermedio A-24		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 13,47 – 12,45 (m, 1H), 10,99 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (br d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,29 (t, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,63 (dd, <i>J</i> = 1,9, 3,0 Hz, 1H), 3,64 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 1H), 3,26 – 3,18 (m, 2H), 2,99 – 2,88 (m, 1H), 2,67 – 2,52 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,37 – 2,18 (m, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,96 – 1,88 (m, 1H), 1,84 (br t, <i>J</i> = 12,4 Hz, 1H), 1,74 – 1,65 (m, 1H), 1,79 – 1,64 (m, 2H), 1,59 (dt, <i>J</i> = 3,1, 12,6 Hz, 1H), 1,49 (d, <i>J</i> = 12,3 Hz, 1H) 28 de 28H reportado	Método B-1: Rt = 1,01 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 501,3	*)
Ej-24	Intermedio A-23		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 13,93 – 12,04 (m, 1H), 11,00 (s, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,30 (t, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 6,66 (dd, <i>J</i> = 1,9, 3,0 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,68 (d, <i>J</i> = 12,3 Hz, 1H), 3,27 – 3,22 (m, 3H), 2,68 – 2,51 (m, 2H), 2,47 – 2,37 (m, 4H), 2,31 (br t, <i>J</i> = 13,4 Hz, 2H), 1,99 – 1,84 (m, 3H), 1,80 (br d, <i>J</i> = 11,8 Hz, 1H), 1,70 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 1H), 1,63 – 1,53 (m, 1H), 1,50 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1H) 28 de 28H reportado	Método B-1: Rt = 0,88 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 501,3	*)

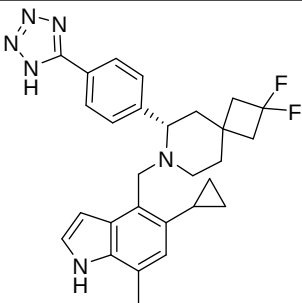
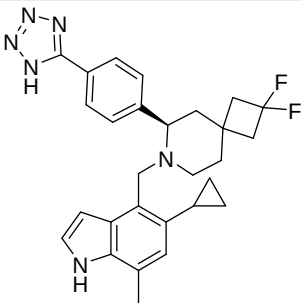
	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereoquímica
Ej-25	Intermedio <i>rac</i> -A-25 (Ej-49)		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10,81 (s, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,53 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 7,23 (t, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 6,57 (dd, <i>J</i> = 1,9, 3,0 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,77 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 4,68 (dd, <i>J</i> = 6,3, 10,7 Hz, 2H), 3,79 (d, <i>J</i> = 12,1 Hz, 1H), 3,29 – 3,22 (m, 1H), 3,16 (dd, <i>J</i> = 2,4, 11,4 Hz, 1H), 2,67 – 2,52 (m, 2H), 2,48 – 2,39 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (br t, <i>J</i> = 13,3 Hz, 2H), 2,21 – 2,08 (m, 1H), 1,99 (dt, <i>J</i> = 3,1, 11,8 Hz, 1H), 1,85 (t, <i>J</i> = 12,9 Hz, 1H), 1,68 (d, <i>J</i> = 13,3 Hz, 1H), 1,62 – 1,46 (m, 2H), 0,84 – 0,75 (m, 1H), 0,72 – 0,62 (m, 1H), 0,53 (ddt, <i>J</i> = 3,7, 5,6, 8,9 Hz, 1H), 0,20 – 0,10 (m, 1H) 34 de 34H reportado	Método B-1: Rt = 0,60 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 493,3	Pico 1 (SFC-8) HPLC quiral analítico: Rt = 1,65 min. 99,5% ee.
Ej-26	Intermedio <i>rac</i> -A-25 (Ej-49)		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10,81 (s, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,23 (t, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 6,57 (dd, <i>J</i> = 1,9, 3,0 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,77 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 4,68 (dd, <i>J</i> = 6,4, 10,6 Hz, 2H), 3,79 (d, <i>J</i> = 12,1 Hz, 1H), 3,25 (d, <i>J</i> = 11,8 Hz, 1H), 3,16 (dd, <i>J</i> = 2,3, 11,4 Hz, 1H), 2,67 – 2,52 (m, 2H), 2,48 – 2,39 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (br t, <i>J</i> = 13,3 Hz, 2H), 2,20 – 2,08	Método B-1: Rt = 0,63 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 493,3	Pico 2 (SFC-8) HPLC quiral analítico: Rt = 3,15 min; 99,5% ee.

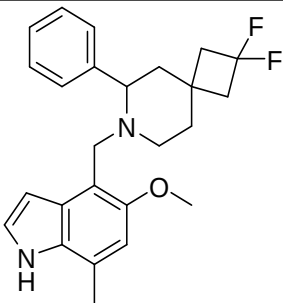
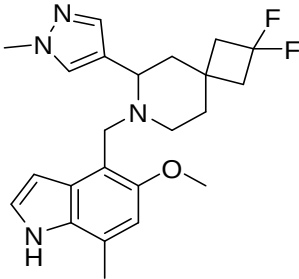
	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereo química
			(m, 1H), 1,99 (dt, $J = 3,2, 11,8$ Hz, 1H), 1,90 – 1,79 (m, 1H), 1,69 (br d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 1,61 – 1,47 (m, 2H), 0,83 – 0,77 (m, 1H), 0,72 – 0,61 (m, 1H), 0,58 – 0,48 (m, 1H), 0,19 – 0,11 (m, 1H) 34 de 34H reportado		
Ej-27	Intermedio <i>rac</i> -A-26 (Ej-48)		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10,81 (s, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 4H), 7,22 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 1,9, 3,0$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,78 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 3,23 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,11 (dd, $J = 2,5, 11,4$ Hz, 1H), 2,68 – 2,52 (m, 2H), 2,48 – 2,38 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,33 – 2,26 (m, 2H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,98 (dt, $J = 3,2, 11,7$ Hz, 1H), 1,84 (dd, $J = 12,3, 12,8$ Hz, 1H), 1,67 (br d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 1,59 – 1,46 (m, 2H), 1,42 (d, $J = 2,1$ Hz, 6H), 0,82 – 0,74 (m, 1H), 0,70 – 0,63 (m, 1H), 0,56 – 0,45 (m, 1H), 0,15 – 0,08 (m, 1H) 36 de 36H reportado	Método B-1: Rt = 0,69 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 479,3$	Pico 1 (SFC-9) HPLC quiral analítico a: Rt = 1,23 min; 99,5% ee.
Ej-28	Intermedio <i>rac</i> -A-26 (Ej-48)		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10,81 (br s, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 4H), 7,22 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 1,9, 3,0$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,78 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 3,26 – 3,19 (m, 1H), 3,11 (dd, $J = 2,4, 11,4$ Hz, 1H), 2,68 – 2,52 (m, 2H), 2,48 –	Método B-1: Rt = 0,69 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 479,5$	Pico 2 (SFC-9) HPLC quiral analítico a: Rt = 1,99 min; 99,0% ee.

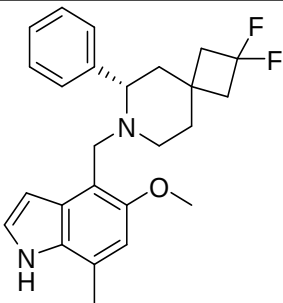
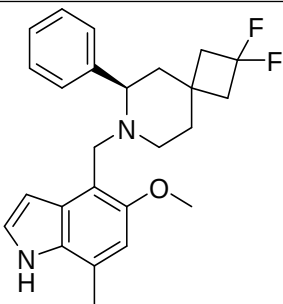
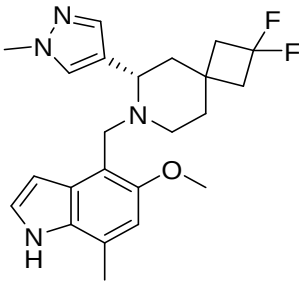
	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereo química
			2,43 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (br t, $J = 12,9$ Hz, 2H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,98 (dt, $J = 3,0, 11,7$ Hz, 1H), 1,84 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H), 1,67 (br d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 1,59 – 1,46 (m, 2H), 1,44 – 1,39 (m, 6H), 0,82 – 0,74 (m, 1H), 0,70 – 0,63 (m, 1H), 0,55 – 0,46 (m, 1H), 0,16 – 0,08 (m, 1H) 36 de 36H reportado		
Ej-29	Intermedio <i>rac</i> -A-27 (Ej-51)		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 12,84 (br s, 1H), 10,82 (s, 1H), 7,79 (br d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 7,54 (br d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,23 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 1,9, 3,0$ Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,82 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 3,30 – 3,26 (m, 1H), 3,16 (br d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 2,67 – 2,53 (m, 2H), 2,48 – 2,39 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,34 – 2,24 (m, 2H), 2,22 – 2,14 (m, 1H), 2,00 (dt, $J = 3,0, 11,8$ Hz, 1H), 1,87 (dd, $J = 12,0, 12,8$ Hz, 1H), 1,72 (br d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 1,61 – 1,48 (m, 2H), 0,84 – 0,77 (m, 1H), 0,71 – 0,62 (m, 1H), 0,60 – 0,51 (m, 1H), 0,20 – 0,12 (m, 1H) 32 de 32H reportado	Método B-1: Rt = 0,76 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 487,5	Pico 1 (SFC-10) HPLC quiral analítico: Rt = 1,20 min; 99,5% ee.

	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereoquímica
Ej-30	Intermedio <i>rac</i> -A-27 (Ej-51)		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 12,83 (br s, 1H), 10,82 (s, 1H), 7,91 – 7,66 (m, 3H), 7,54 (br d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 7,23 (t, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 6,57 (dd, <i>J</i> = 2,0, 3,0 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,82 (br d, <i>J</i> = 12,1 Hz, 1H), 3,30 – 3,26 (m, 1H), 3,16 (br d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 2,67 – 2,53 (m, 2H), 2,48 – 2,39 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,34 – 2,24 (m, 2H), 2,22 – 2,14 (m, 1H), 2,00 (dt, <i>J</i> = 2,9, 11,8 Hz, 1H), 1,87 (t, <i>J</i> = 13,1 Hz, 1H), 1,72 (br d, <i>J</i> = 13,0 Hz, 1H), 1,61 – 1,48 (m, 2H), 0,84 – 0,77 (m, 1H), 0,72 – 0,62 (m, 1H), 0,61 – 0,50 (m, 1H), 0,21 – 0,11 (m, 1H) 32 de 32H reportado	Método B-1: Rt = 0,75 min; MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 487,3	Pico 2 (SFC-10) HPLC quiral analítico: Rt = 1,22 min; 99,5% ee.
Ej-31	Intermedio <i>rac</i> -A-28 (Ej-50)		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10,83 (br s, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,73 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,23 (t, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 6,57 (dd, <i>J</i> = 1,9, 2,9 Hz, 1H), 6,53 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,81 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 3,29 – 3,26 (m, 1H), 3,20 (dd, <i>J</i> = 2,3, 11,3 Hz, 1H), 2,67 – 2,55 (m, 2H), 2,49 – 2,39 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,33 – 2,27 (m, 1H), 2,17 (tt, <i>J</i> = 5,5, 8,4 Hz, 1H), 2,01 (dt, <i>J</i> = 2,9, 11,8 Hz, 1H), 1,87 (t,	Método B-1: Rt = 0,85 min; MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 487,5	Pico 1 (SFC-11) HPLC quiral analítico: Rt = 1,33 min; 99,5% ee.

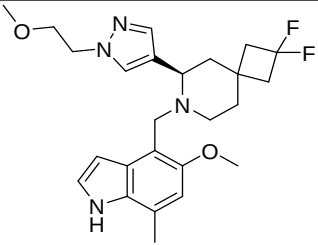
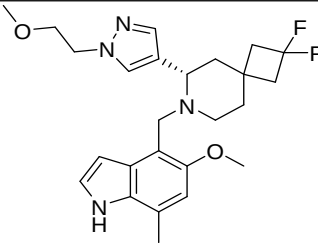
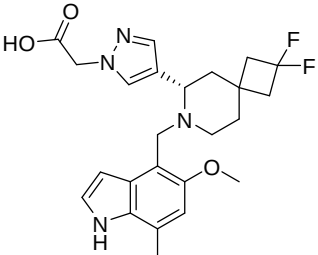
	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereo química
			$J = 12,8 \text{ Hz, 1H), 1,71 (d, } J = 13,6 \text{ Hz, 1H), 1,61 - 1,49 (m, 2H), 1,31 - 1,19 (m, 1H), 0,89 - 0,78 (m, 1H), 0,74 - 0,64 (m, 1H), 0,62 - 0,51 (m, 1H), 0,21 - 0,12 (m, 1H)$ 32 de 32H reportado		
Ej-32	Intermedio <i>rac</i> -A-28 (Ej-50)		$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO-}d_6\text{) } \delta \text{ [ppm] } 10,82 \text{ (s, 1H), 8,48 (d, } J = 2,2 \text{ Hz, 1H), 7,84 (d, } J = 8,7 \text{ Hz, 2H), 7,73 (d, } J = 1,5 \text{ Hz, 1H), 7,62 (d, } J = 8,1 \text{ Hz, 2H), 7,23 (t, } J = 2,8 \text{ Hz, 1H), 6,57 (dd, } J = 2,0, 3,0 \text{ Hz, 1H), 6,53 (dd, } J = 1,8, 2,4 \text{ Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,81 (d, } J = 12,0 \text{ Hz, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 3,20 (dd, } J = 2,4, 11,4 \text{ Hz, 1H), 2,67 - 2,53 (m, 2H), 2,49 - 2,41 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,34 - 2,24 (m, 2H), 2,17 (tt, } J = 5,5, 8,4 \text{ Hz, 1H), 2,01 (dt, } J = 3,0, 11,8 \text{ Hz, 1H), 1,87 (t, } J = 12,7 \text{ Hz, 1H), 1,72 (br d, } J = 13,0 \text{ Hz, 1H), 1,63 - 1,47 (m, 2H), 0,85 - 0,77 (m, 1H), 0,72 - 0,63 (m, 1H), 0,62 - 0,51 (m, 1H), 0,21 - 0,12 (m, 1H)$ 32 de 32H reportado	Método B-1: $R_t = 0,82 \text{ min; MS } m/z [M+H]^+ = 487,3$	Pico 2 (SFC-11) HPLC quiral analítico: $R_t = 1,94 \text{ min; 99,5\% ee.}$

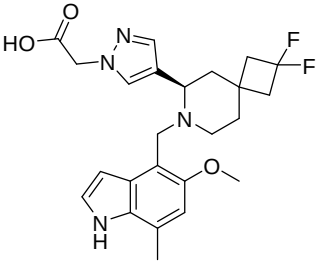
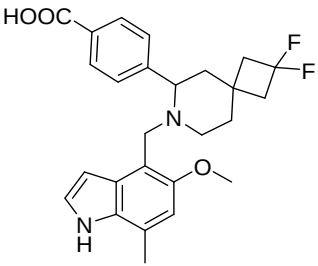
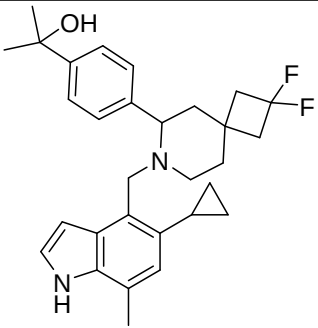
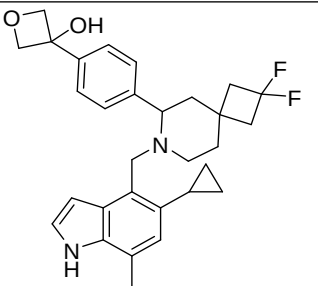
	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereoquímica
Ej-33	Ej-57		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10,90 (br s, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,74 (br d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 7,27 (br s, 1H), 6,54 (br s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,89 (br s, 1H), 3,74 – 3,55 (m, 2H), 2,78 – 2,52 (m, 3H), 2,43 – 2,28 (m, 6H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 2,01 – 1,87 (m, 1H), 1,79 (br d, <i>J</i> = 13,0 Hz, 1H), 1,70 – 1,54 (m, 2H), 0,88 – 0,77 (m, 1H), 0,70 (br dd, <i>J</i> = 4,4, 9,0 Hz, 1H), 0,48 (br s, 1H), 0,18 – 0,06 (m, 1H) 29 de 30H reportado	Método B-1: Rt = 0,68 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 489,5	Pico 1 (SFC-13) HPLC quiral analítico: Rt = 1,13 min; 99,5% ee.
Ej-34	Ej-57		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10,90 (br s, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,74 (br d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,27 (t, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 6,55 (br s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,94 – 3,81 (m, 1H), 3,49 (br s, 2H), 2,77 – 2,59 (m, 2H), 2,57 – 2,52 (m, 1H), 2,40 – 2,26 (m, 6H), 2,15 – 2,08 (m, 1H), 2,02 – 1,86 (m, 1H), 1,79 (br d, <i>J</i> = 12,9 Hz, 1H), 1,67 – 1,54 (m, 2H), 0,87 – 0,75 (m, 1H), 0,74 – 0,59 (m, 1H), 0,48 (br s, 1H), 0,18 – 0,06 (m, 1H) 29 de 30H reportado	Método B-1: Rt = 0,65 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 489,3	Pico 2 (SFC-13) HPLC quiral analítico: Rt = 2,08 min; 99,5% ee.

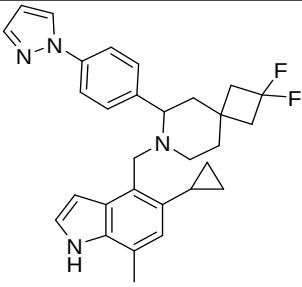
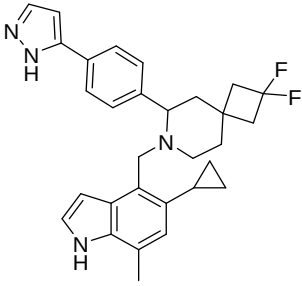
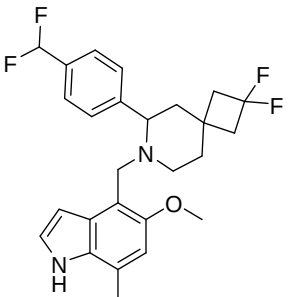
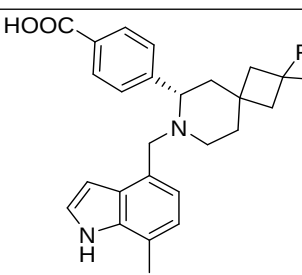
	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereoquímica
Ej-35	Intermedio <i>rac</i> -A-30		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10,79 (br s, 1H), 7,55 (br d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 7,39 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 7,23 (t, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,48 (dd, <i>J</i> = 2,0, 2,9 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,56 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 3,15 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 3,11 (dd, <i>J</i> = 3,0, 11,0 Hz, 1H), 2,69 – 2,62 (m, 1H), 2,62 – 2,52 (m, 1H), 2,46 – 2,39 (m, 4H), 2,29 (br t, <i>J</i> = 13,1 Hz, 2H), 2,02 – 1,87 (m, 1H), 1,79 – 1,65 (m, 2H), 1,58 – 1,47 (m, 2H) 28 de 28H reportado	Método B-1: Rt = 0,65 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 411,4	Racemato
Ej-36	Intermedio <i>rac</i> -A-31		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10,76 (br s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,20 (t, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,38 (dd, <i>J</i> = 1,9, 3,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,14 (d, <i>J</i> = 11,9 Hz, 1H), 3,08 (dd, <i>J</i> = 2,7, 11,3 Hz, 1H), 2,65 – 2,56 (m, 1H), 2,48 – 2,37 (m, 5H), 2,30 (dd, <i>J</i> = 12,0, 12,8 Hz, 2H), 1,90 – 1,86 (m, 1H), 1,85 – 1,77 (m, 1H), 1,69 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 1,53 – 1,40 (m, 2H) 28 de 28H reportado	Método B-3: Rt = 1,94 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 415,4	Racemato

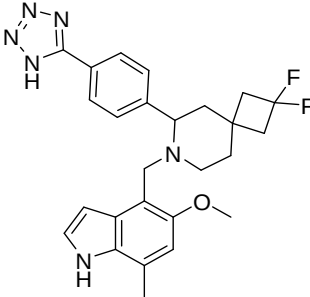
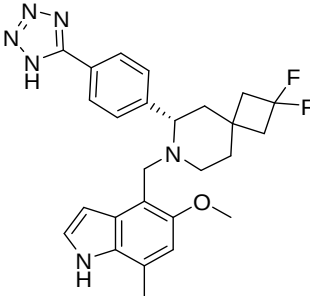
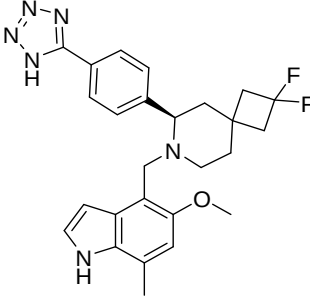
	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereoquímica
Ej-37	Ej-35		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10,89 (br s, 1H), 7,55 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 7,23 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,48 (dd, J = 3,1, 1,9 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,56 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 2,71 – 2,63 (m, 1H), 2,63 – 2,52 (m, 1H), 2,48 – 2,37 (m, 4H), 2,34 – 2,24 (m, 2H), 2,01 – 1,88 (m, 1H), 1,79 – 1,64 (m, 2H), 1,58 – 1,46 (m, 2H) 28 de 28H reportado	Método B-6: R_t = 0,66 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 411,3	Pico 1 (SFC-18)
Ej-38	Ej-35			Método B-6: R_t = 0,66 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 411,4	Pico 2 (SFC-18)
Ej-39	Ej-36		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10,76 (br s, 1H), 7,68 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 3,1, 1,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,14 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,47 – 2,37 (m, 5H), 2,33 – 2,22 (m, 2H), 1,93 – 1,84 (m,	Método B-6: R_t = 0,49 min; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 415,1	Pico 1 (SFC-19)

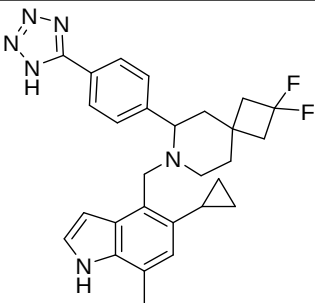
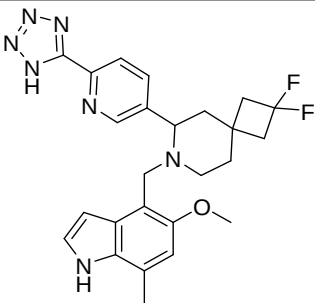
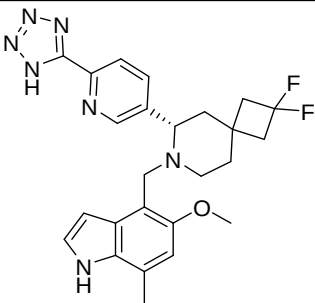
	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereo química
			1H), 1,85 – 1,76 (m, 1H), 1,73 – 1,66 (m, 1H), 1,49 – 1,42 (m, 2H) 28 de 28H reportado		
Ej-40	Ej-36			Método B-6: Rt = 0,49 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 415,1	Pico 2 (SFC-19)
Ej-41	Intermedio 41-42		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10,80 (br s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,97 – 7,62 (m, 2H), 7,26 – 7,17 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,36 (dd, J = 3,1, 1,9 Hz, 1H), 3,74 – 3,64 (m, 4H), 3,26 – 3,12 (m, 2H), 2,69 – 2,59 (m, 1H), 2,54 – 2,47 (m, 1H* parcialmente bajo pico de disolvente), 2,47 – 2,36 (m, 4H), 2,35 – 2,23 (m, 2H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,87 – 1,78 (m, 1H), 1,77 – 1,69 (m, 1H), 1,54 – 1,44 (m, 2H) 26 de 26H reportado	Método B-6: Rt = 0,45 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 451,4	Pico 1 (SFC-20)
Ej-42	Intermedio 41-42			Método B-6: Rt = 0,41 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 451,4	Pico 2 (SFC-20)

	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereoquímica
Ej-43	Intermedio 43-44			Método B-6: Rt = 0,48 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 459,5	Pico 1 (SFC-21)
Ej-44	Intermedio 43-44		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10,75 (br s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,19 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,37 (dd, J = 3,1, 1,9 Hz, 1H), 4,27 – 4,24 (m, 2H), 3,75 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,72 – 3,65 (m, 5H), 3,20 (s, 3H), 3,15 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,49 – 2,35 (m, 5H* parcialmente bajo pico de disolvente), 2,35 – 2,22 (m, 2H), 1,92 – 1,84 (m, 1H), 1,74 – 1,67 (m, 2H), 1,49 – 1,42 (m, 2H) 32 de 32H reportado	Método B-6: Rt = 0,46 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 459,2	Pico 2 (SFC-21)
Ej-45	Intermedio A-32		Sal de ácido fórmico ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10,81 (br s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,22 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,39 (dd, J = 3,1, 1,9 Hz, 1H), 4,90 – 4,80 (m, 2H), 3,92 – 3,83 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,43 – 3,19 (m, 2H), 2,73 – 2,64 (m, 1H), 2,59 – 2,48 (m, 1H* parcialmente bajo pico de disolvente), 2,48 – 2,39 (m, 4H), 2,37 – 2,24 (m, 2H), 2,13 – 1,98 (m,	Método B-6: Rt = 0,43 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 459,0	

	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereoquímica
			1H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 1H), 1,62 – 1,45 (m, 2H) 27 de 28H reportado (-COOH no observado)		
Ej-46	Intermedio A-33			Método B-6: Rt = 0,43 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 459,0	
Ej-47	Intermedio <i>rac</i> -P-5			Método B-1: Rt = 0,50 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 455,3	Racemato
Ej-48	Intermedio <i>rac</i> -P-15			Método B-1: Rt = 0,73 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 479,3	Racemato
Ej-49	Intermedio <i>rac</i> -P-14			Método B-1: Rt = 0,58 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 493,4	Racemato

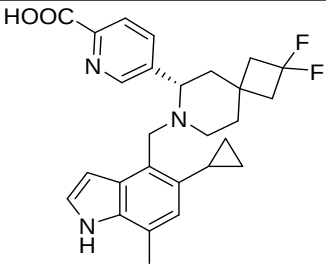
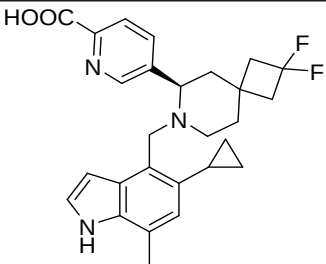
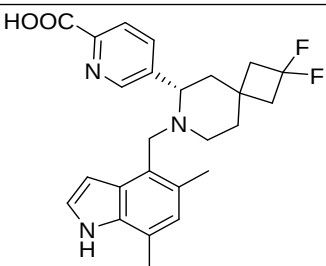
	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereoquímica
Ej-50	Intermedio <i>rac</i> -P-17			Método B-1: Rt = 0,82 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 487,3	Racemato
Ej-51	Intermedio <i>rac</i> -P-16			Método B-1: Rt = 0,75 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 487,5	Racemato
Ej-52	Intermedio <i>rac</i> -P-24			Método B-1: Rt = 0,75 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 461,3	Racemato
Ej-53			¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ [ppm] 10,91 (br s, 1H), 7,94 – 7,84 (m, 2H), 7,58 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 3,1, 1,9 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 8,2, 6,0 Hz, 2H), 2,95 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,69 (dt, J = 11,9, 3,4 Hz, 1H), 2,53 (q, J = 13,1 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,32 – 2,21 (m, 2H), 1,87 (td, J = 12,1, 2,8 Hz, 1H), 1,67 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 1,61 – 1,44 (m, 2H)	Método C-3: Rt = 1,43 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 425,3	

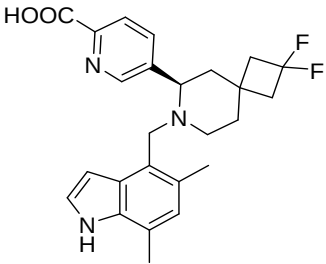
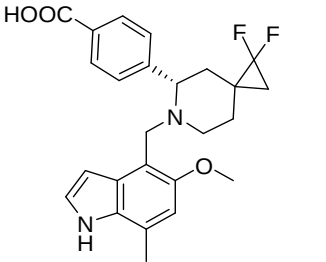
	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereoquímica
			25 de 26H reportado (-COOH no observado)		
Ej-54			Sal de ácido fórmico	Método B-6: Rt = 0,49 min; MS m/z [M-H] ⁻ = 477,2	Racemato
Ej-55	Ej-54		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ [ppm] 10,94 (br s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,75 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,30 (t, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,49 – 6,38 (m, 1H), 3,87 – 3,76 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,64 – 3,45 (m, 2H), 2,95 – 2,82 (m, 1H), 2,75 – 2,61 (m, 1H), 2,61 – 2,47 (m, 1H* parcialmente bajo pico de disolvente), 2,43 (s, 3H), 2,42 – 2,31 (m, 2H), 2,05 – 1,89 (m, 1H), 1,88 – 1,80 (m, 1H), 1,78 – 1,67 (m, 1H), 1,67 – 1,57 (m, 1H), 1,30 – 1,20 (m, 1H) 27 de 28H reportado (tetrazol-N-H no observado)	Método B-6: Rt = 0,52 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 479,5	Pico 1 (SFC-23)
Ej-56	Ej-54			Método B-6: Rt = 0,55 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 479,1	Pico 2 (SFC-23)

	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereo química
Ej-57			Sal de ácido fórmico	Método B-1: Rt = 0,66 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 489,3	Racemato
Ej-58			Sal de ácido fórmico	Método B-6: Rt = 0,46 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 480,2	Racemato
Ej-59	Ej-58		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10,89 (br s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,29 – 8,16 (m, 2H), 7,28 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,43 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 3,73 – 3,61 (m, 4H), 3,59 – 3,43 (m, 1H), 3,43 – 3,28 (m, 1H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 2,75 – 2,62 (m, 1H), 2,59 – 2,44 (m, 1H* parcialmente bajo pico de disolvente), 2,42 (s, 3H), 2,39 – 2,29 (m, 2H), 2,29 – 2,15 (m, 1H), 1,92 – 1,73 (m, 2H), 1,72 – 1,53 (m, 2H) 26 de 27H reportado (tetrazol-N-H no observado)	Método B-6: Rt = 0,46 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 480,1	Pico 1 (SFC-24)

	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereo química
Ej-60	Ej-58			Método B-6: Rt = 0,43 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 480,5	Pico 2 (SFC-24)
Ej-61				Método B-6: Rt = 0,72 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 490,2	Racemato
Ej-62	Ej-61		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10,87 (br s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,27 – 8,15 (m, 2H), 7,26 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 6,57 – 6,52 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,85 – 3,72 (m, 1H), 3,56 – 3,18 (m, 2H* parcialmente bajo pico de agua), 2,77 – 2,61 (m, 2H), 2,57 – 2,44 (m, 1H* parcialmente bajo pico de disolvente), 2,40 – 2,28 (m, 5H), 2,16 – 2,08 (m, 2H), 2,01 – 1,87 (m, 1H), 1,86 – 1,74 (m, 1H), 1,71 – 1,52 (m, 2H), 0,87 – 0,76 (m, 1H), 0,73 – 0,63 (m, 1H), 0,55 – 0,40 (m, 1H), 0,19 – 0,08 (m, 1H) 28 de 29H reportado (tetrazol-N-H no observado)	Método B-6: Rt = 0,73 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 490,2	Pico 1 (SFC-25)

	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereo química
Ej-63	Ej-61			Método B-6: Rt = 0,74 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 490,3	Pico 2 (SFC-25)
Ej-64	Intermedio A-34		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆), medido con 1 gota de TFA δ [ppm] 11,20 (br s, 1H), 9,43 – 9,27 (m, 1H), 9,07 – 8,93 (m, 1H), 8,46 – 8,30 (m, 1H), 8,32 – 8,21 (m, 1H), 7,43 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,43 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 4,74 – 4,64 (m, 1H), 4,29 – 4,18 (m, 1H), 4,07 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,48 – 3,35 (m, 1H), 3,34 – 3,25 (m, 1H), 2,96 – 2,82 (m, 1H), 2,76 – 2,62 (m, 1H), 2,50 – 2,39 (m, 5H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 2,17 – 1,99 (m, 2H), 1,85 – 1,75 (m, 1H) 27 de 28H reportado (-COOH no observado)	Método B-7: Rt = 1,84 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 456,4	
Ej-65	Intermedio A-35			Método B-7: Rt = 1,88 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 456,2	

	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereo química
Ej-66	Intermedio A-36		Sal de ácido fórmico parcial ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 13,11 (br s, 1H), 10,85 (br s, 1H), 8,86 – 8,78 (m, 1H), 8,12 – 8,01 (m, 2H), 7,24 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 6,56 – 6,51 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,67 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,40 – 3,32 (m, 2H* parcialmente bajo pico de agua), 2,70 – 2,58 (m, 2H), 2,50 – 2,43 (m, 1H), 2,39 – 2,27 (m, 5H* parcialmente bajo pico de disolvente), 2,15 – 2,01 (m, 2H), 1,92 – 1,81 (m, 1H), 1,78 – 1,70 (m, 1H), 1,63 – 1,48 (m, 2H), 0,86 – 0,76 (m, 1H), 0,72 – 0,64 (m, 1H), 0,54 – 0,44 (m, 1H), 0,19 – 0,10 (m, 1H) 27 de 27H reportado	Método B-6: Rt = 0,81 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 466,2	
Ej-67	Intermedio A-37			Método B-6: Rt = 0,82 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 466,4	
Ej-68	Intermedio A-38		Sal de ácido fórmico parcial ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 13,08 (br s, 1H), 10,85 (br s, 1H), 8,91 – 8,81 (m, 1H), 8,11 – 8,03 (m, 2H), 7,22 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,49 (dd, J = 3,1, 1,9 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,37 –	Método B-6: Rt = 0,71 min; MS m/z [M+H] ⁺ = 440,0	

	Material de Partida	Estructura Química	NMR	Método de LC-MS	Información Estereo química
			3,30 (m, 1H* parcialmente bajo pico de agua), 3,20 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 2,69 – 2,54 (m, 2H), 2,53 – 2,41 (m, 1H* parcialmente bajo pico de disolvente), 2,39 – 2,27 (m, 5H), 2,21 (s, 3H), 2,04 – 1,94 (m, 1H), 1,90 – 1,79 (m, 1H), 1,76 – 1,67 (m, 1H), 1,61 – 1,47 (m, 2H) 27 de 27H reportado		
Ej-69	Intermedio A-39			Método B-6: $R_t = 0,69$ min; MS $m/z [M+H]^+ = 440,4$	
Ej-70	Intermedio P-27		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10,80 (s, 1H), 7,89 – 7,82 (m, 2H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 7,24 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,43 (dd, $J = 3,0, 1,9$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,17 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,07 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,82 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,44 – 2,38 (m, 3H), 2,06 – 1,88 (m, 2H), 1,79 – 1,68 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 1,34 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 1,30 – 1,13 (m, 2H) 25 de 26H reportado	Método A-1: $R_t = 1,32$ min; MS $m/z [M+H]^+ = 441,2$	

Medición de las rotaciones ópticas

Método OR1: Anton Paar MCP 200 Polarimeter, serial # 82006136, celda de vidrio cilíndrica de 100 mm de longitud de trayectoria a 25 °C. La longitud de onda de la luz utilizada fue de 589 nanómetros (la línea D del sodio). Se restó la rotación óptica de la misma celda llena de disolvente como valor inicial. El resultado final fue el promedio de diez mediciones.

Método OR2: Perkin-Elmer 241 Polarimeter MC, serial # 5126, celda de vidrio cilíndrica de 100 mm de longitud de trayectoria. La longitud de onda de la luz utilizada fue de 589 nanómetros (la línea D del sodio). Se restó la rotación óptica de la misma celda llena de disolvente como valor inicial. El resultado final fue el promedio de tres mediciones.

Métodos de LC-MS

LC-MS Método A-1:

Columna: Synergi 2,5 μ (20 x 4,0 mm), MAX-RP 100 A Mercury

Temperatura de la columna: 40 °C

Eluyentes A: agua + FA (0,1%)

B: ACN

Velocidad de flujo: 2,0 mL/min

Gradiente: Tiempo/%B: 0,1/5; 0,5/5; 1,0/95; 1,5/95; 2,0/5; 3,0/5 (método de 3 minutos)

LC-MS Método C-1:

Columna: Acquity UPLC BEH C18, 130Å 1,7 μ m, 2,1 mm x 30 mm

Temperatura de la columna: 50 °C

Eluyentes A: agua + NH₄OH (5 mM)

B: ACN + NH₄OH (5 mM)

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Gradiente: 2% a 98% B en 2,0 min

LC-MS Método C-2:

Columna: Acquity UPLC BEH C18, 130Å 1,7 μ m, 2,1 mm x 50 mm

Temperatura de la columna: 50 °C

Eluyentes A: agua + NH₄OH (5 mM)

B: ACN + NH₄OH (5 mM)

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

5 Gradiente: 2% a 98% B en 5,2 min

LC-MS Método C-3:

Columna: ACQUITY UPLC BEH C18, 130Å, 1,7 µm, 2,1 mm x 30 mm

Temperatura de la columna: 50 °C

10 Eluyentes A: agua + FA (0,1%)

B: ACN + FA (0,1%)

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Gradiente: 2% a 98% B en 2,0 min

15

LC-MS Método B-1:

Columna: CORTECS C18+, Columna de 2,1 x 50 mm, 2,7 µm

Temperatura de la columna: 80 °C

Eluyentes A: agua + 4,76% IPA + 0,05% FA + 3,75 mM NH₄(CH₃CO₂)

20 B: IPA + 0,05% FA

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Gradiente: inicial 1% B; 1% a 50% B en 1,4 min, 50% a 98% B en 0,30 min; 0,10 min 98% B.

25 LC-MS Método B-2:

Columna: XBridge BEH, Columna de 2,1 x 50 mm, 2,5 µm

Temperatura de la columna: 80 °C

Eluyentes A: agua + 5 mM NH₄OH

B: ACN + 5 mM NH₄OH:

30 Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Gradiente: inicial 2% B; 2% a 98% B en 1,40 min; 0,40 min 98%B.

LC-MS Método B-3:

Columna: Acquity UPLC BEH C18, Columna de 2,1 x 100 mm, 1,7 µm

Temperatura de la columna: 80 °C

Eluyentes A: agua + 4,76% IPA + 0,05% FA + 3,75 mM NH₄(CH₃CO₂)

5 B: IPA + 0,05% FA

Velocidad de flujo: 0,4 mL/min

Gradiente: Pre-corrida con 1% B durante 0,50 min; 1% a 60% B en 8,4 min, 60% a 98% B en 1,00 min; 0,40 min 98% B.

10 LC-MS Método B-4:

Columna: CORTECS C18+, Columna de 2,1 x 50 mm, 2,7 µm

Temperatura de la columna: 80 °C

Eluyentes A: agua + 0,05% FA + 3,75 mM NH₄(CH₃CO₂)

B: IPA + 0,05% FA

15 Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Gradiente: inicial 1% B; de 1% a 98% B en 1,40 min; 0,40 min 98% B.

LC-MS Método B-5:

Columna: ACQUITY UPLC BEH C18, Columna de 2,1 x 50 mm, 1,7 µm

20 Temperatura de la columna: 80 °C

Eluyentes A: agua + 0,01% TFA

B: ACN

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Gradiente: inicial 5% B; de 5 a 98% B en 1,4 min.

25

LC-MS Método B-6:

Columna: CORTECS C18+, Columna de 2,1 x 50 mm, 2,7 µm

Temperatura de la columna: 80 °C

Eluyentes A: agua + 0,05% FA + 3,75 mM NH₄(CH₃CO₂)

30 B: IPA + 0,05% FA

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Gradiente: inicial 5% B; 5% a 50% B en 1,4 min, 50% a 98% B en 0,30 min; 0,10 min 98% B.

LC-MS Método B-7:

Columna: Acquity UPLC BEH C18, Columna de 2,1 x 100 mm, 1,7 µm

Temperatura de la columna: 80 °C

Eluyentes A: agua + 0,05% FA + 3,75 mM acetato de amonio

5 B: IPA + 0,05% FA

Velocidad de flujo: 0,4 mL/min

Gradiente: Pre-corrida con 5% B durante 0,50 min; 5% a 60% B en 8,4 min,
60% a 98% B en 1,00 min; 0,40 min 98% B.

10 Métodos de HPLC preparativa aquiral

Waters AutoPurification System con PDA (detector de matriz de fotodiodos) y detector de masas de un solo cuadrupolo con ionización ESI.

Instrumento:

Bomba: Waters 2545

15 Colector de Fracciones: Waters 2767

Bomba Modificadora: Waters 515

Detector: Waters 2998

Espectrómetro de masas: Waters SQD-2

Columna: Waters XBridge BEH C18 OBD 5 µm 30 x 50 mm

20 Eluyentes A: agua

B: ACN

Velocidad de flujo: 75 mL/min

Stop Time: 6,5 min

Temperatura de la columna: RT

25 UV 210-400 nm

Métodos de HPLC quirales

Método SFC-1:

Instrumento: Waters Acquity UPC2

30 Columna: Chiralpak IE-3 (3 µm) 3 mm x 100 mm

Temperatura de la columna: 40 °C

Eluyentes A: 0,1% NH₃ en MeOH/IPA (1/1)

B: scCO₂

Velocidad de flujo: 2,5 mL/min
Gradiente: 5% B en 0,2 min, 5-55% en 3,0 min
Presión: 1800 psi

5

Método SFC-2:

Instrumento: Waters Acquity UPC2
Columna: (S,S) Whelk-O1 (3,5 µm) 3 mm x 100 mm
Temperatura de la columna: 40 °C

10 Eluyentes A: 0,1% NH₃ en MeOH/IPA (1/1)
B: scCO₂
Velocidad de flujo: 2,5 mL/min
Gradiente: 5% B en 0,2 min, 5-55% en 3,0 min
Presión: 1800 psi

15

Método SFC-3:

HPLC preparativa quiral

Instrumento: Sepiatec prep SFC-100
Columna: Chiralpak AD, 250 mm x 30 mm 5 µm

20 Eluyente: A: 20% 0,05% NH₃ en MeOH, B: 80% scCO₂ (isocrático)
Velocidad de flujo: 90,0 mL/min
Detección: UV 234 nm
Volumen de inyección: 2,3 mL
Temperatura del horno: 40 °C
25 Presión: 130 bar

HPLC quiral analítica

Instrumento: Analytical SFC-MS Waters UPC2
Inyección: 5 µL

30 Fase móvil: A: 20% 0,1% NH₃ en IPA, B: 80% scCO₂ (isocrático)
Velocidad de flujo: 3 mL/min
Columna: Chiralpak AD (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
Detección UV: DAD

Temperatura del horno: 40 °C
Presión: 1800 psi

Método SFC-4:

5 HPLC preparativa quiral

Instrumento: Sepiatec prep SFC-100
Columna: Chiralpak AD, 250 mm x 30 mm 5 µm
Eluyente: A: 22% 0,05% NH₃ en MeOH, B: 78% scCO₂ (isocrático)
Velocidad de flujo: 90,0 mL/min
10 Detección: UV 234 nm
Volumen de inyección: 2,5 mL
Temperatura del horno: 40 °C
Presión: 130 bar

15 HPLC quiral analítica

Instrumento: Analytical SFC-MS Waters UPC2
Inyección: 5 µL
Fase móvil: A: 20% 0,1% NH₃ en IPA, B: 80% scCO₂ (isocrático)
Velocidad de flujo: 3 mL/min
20 Columna: Chiralpak AD (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
Detección UV: DAD
Temperatura del horno: 40 °C
Presión: 1800 psi

25 **Método SFC-5:**

HPLC preparativa quiral

Instrumento: Waters Prep SFC100 MS
Columna: Chiralpak AD, 250 mm x 30 mm 5 µm
Eluyente: A: 18% 0,05% NH₃ en IPA, B: 82% scCO₂ (isocrático)
30 Velocidad de flujo: 80,0 mL/min
Detección: DAD
Volumen de inyección: 2,0 mL
Temperatura del horno: 40 °C

Presión: 120 bar

HPLC quirál analítica

Instrumento: Analytical SFC-MS Waters UPC2

5 Inyección: 5 μ L

Fase móvil: A: 18% 0,1% NH_3 en IPA, B: 82% scCO_2 (isocrático)

Velocidad de flujo: 3 mL/min

Columna: Chiralpak AD (4,6 mm x 100 mm 5 μ m)

Detección UV: DAD

10 Temperatura del horno: 40 °C

Presión: 1800 psi

Método SFC-6:

HPLC preparativa quirál

15 Instrumento: Waters Prep SFC100 MS

Columna: Chiralpak IG, 250 mm x 30 mm 5 μ m

Eluyente: A: 50% 0,05% NH_3 en MeOH, B: 50% scCO_2 (isocrático)

Velocidad de flujo: 80,0 mL/min

Detección: DAD

20 Volumen de inyección: 3,5 mL

Temperatura del horno: 40 °C

Presión: 120 bar

HPLC quirál analítica

25 Instrumento: Analytical SFC-MS Waters UPC2

Inyección: 5 μ L

Fase móvil: A: 50% 0,05% NH_3 en MeOH, B: 50% scCO_2 (isocrático)

Velocidad de flujo: 3 mL/min

Columna: Chiralpak IG (4,6 mm x 100 mm 5 μ m)

30 Detección UV: DAD

Temperatura del horno: 40 °C

Presión: 1800 psi

Método SFC-7:

HPLC preparativa quiral

	Instrumento:	Sepiatec prep SFC-100
	Columna:	Chiralpak IC, 250 mm x 30 mm 5 µm
5	Eluyente:	A: 30% 0,05% NH ₃ en IPA, B: 70% scCO ₂ (isocrático)
	Velocidad de flujo:	80,0 mL/min
	Detección:	UV 237 nm
	Volumen de inyección:	0,8 mL
	Temperatura del horno:	36 °C
10	Presión:	130 bar

HPLC quiral analítica

	Instrumento:	Analytical SFC-MS Waters UPC2
	Inyección:	5 µL
15	Fase móvil:	A: 30% 0,05% NH ₃ en IPA, B: 70% scCO ₂ (isocrático)
	Velocidad de flujo:	3 mL/min
	Columna:	Chiralpak IC (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
	Detección UV:	DAD
	Temperatura del horno:	40 °C
20	Presión:	1800 psi

Método SFC-8:

HPLC preparativa quiral

	Instrumento:	Waters Prep SFC100 MS
25	Columna:	Amylose-1 250 x 30 mm 5 µm
	Eluyente:	A: 22% 0,05% NH ₃ en MeOH B: 78% scCO ₂ (isocrático)
	Velocidad de flujo:	80,0 mL/min
	Detección:	DAD
	Volumen de inyección:	2,0 mL
30	Temperatura del horno:	40 °C
	Presión:	120 bar

HPLC quiral analítica

	Instrumento:	Analytical SFC-MS Waters UPC2
	Inyección:	5 µL
	Fase móvil:	A: 20% 0,05% NH ₃ en MeOH, B: 80% scCO ₂ (isocrático)
	Velocidad de flujo:	3 mL/min
5	Columna:	Chiralpak AD (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
	Detección UV:	DAD
	Temperatura del horno:	40 °C
	Presión:	1800 psi
10	Método SFC-9:	
	<u>HPLC preparativa quiral</u>	
	Instrumento:	Sepiatec SFC 100
	Columna:	Chiralpak AD, 250 mm x 30 mm 5 µm
	Eluyente:	A: 18% 0,05% NH ₃ en MeOH, B: 82% scCO ₂ (isocrático)
15	Velocidad de flujo:	80,0 mL/min
	Detección:	UV 220 nm
	Volumen de inyección:	2,4 mL
	Temperatura del horno:	40 °C
	Presión:	130 bar
20	<u>HPLC quiral analítica</u>	
	Instrumento:	Analytical SFC-MS Waters UPC2
	Inyección:	5 µL
	Fase móvil:	A: 18% 0,05% NH ₃ en MeOH, B: 82% scCO ₂ (isocrático)
25	Velocidad de flujo:	3 mL/min
	Columna:	Chiralpak AD (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
	Detección UV:	DAD
	Temperatura del horno:	40 °C
	Presión:	1800 psi
30	Método SFC-10:	
	<u>HPLC preparativa quiral</u>	
	Instrumento:	Sepiatec SFC100

Columna: Chiralpak IG, 250 mm x 30 mm 5 μ m
 Eluyente: A: 40% 0,05% NH₃ en MeOH, B: 60% scCO₂ (isocrático)
 Velocidad de flujo: 80,0 mL/min
 Detección: UV 220 nm
 5 Volumen de inyección: 2,2 mL
 Temperatura del horno: 40 °C
 Presión: 130 bar

HPLC quiral analítica

10 Instrumento: Analytical SFC-MS Waters UPC2
 Inyección: 5 μ L
 Fase móvil: A: 40% 0,05% NH₃ en MeOH, B: 60% scCO₂ (isocrático)
 Velocidad de flujo: 3 mL/min
 Columna: Chiralpak IG (4,6 mm x 100 mm 5 μ m)
 15 Detección UV: DAD
 Temperatura del horno: 40 °C
 Presión: 1800 psi

Método SFC-11:

HPLC preparativa quiral

20 Instrumento: Sepiatec SFC100
 Columna: Chiralpak AD, 250 mm x 30 mm 5 μ m
 Eluyente: A: 35% 0,05% NH₃ en MeOH, B: 65% scCO₂ (isocrático)
 Velocidad de flujo: 80,0 mL/min
 25 Detección: DAD
 Volumen de inyección: 2,8 mL
 Temperatura del horno: 40 °C
 Presión: 130 bar

HPLC quiral analítica

30 Instrumento: Analytical SFC-MS Waters UPC2
 Inyección: 5 μ L
 Fase móvil: A: 30% 0,05% NH₃ en MeOH, B: 70% scCO₂ (isocrático)

Velocidad de flujo: 3 mL/min
 Columna: Chiralpak AD (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
 Detección UV: DAD
 Temperatura del horno: 40 °C
 5 Presión: 1800 psi

Método SFC-12:

HPLC preparativa quiral

Instrumento: Waters Prep SFC100 MS
 10 Columna: Chiralpak IG, 250 mm x 30 mm 5 µm
 Eluyente: A: 20% 0,05% NH₃ en IPA, B: 80% scCO₂ (isocrático)
 Velocidad de flujo: 80,0 mL/min
 Detección: DAD
 Volumen de inyección: 4,0 mL
 15 Temperatura del horno: 40 °C
 Presión: 120 bar

HPLC quiral analítica

Instrumento: Analytical SFC-MS Waters UPC2
 20 Inyección: 5 µL
 Fase móvil: A: 20% 0,05% NH₃ en IPA, B: 80% scCO₂ (isocrático)
 Velocidad de flujo: 3 mL/min
 Columna: Chiralpak IG (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
 Detección UV: DAD
 25 Temperatura del horno: 40 °C
 Presión: 1800 psi

Método SFC-13:

HPLC preparativa quiral

Instrumento: Waters Prep SFC100 MS
 30 Columna: Chiralpak IG, 250 mm x 30 mm 5 µm
 Eluyente: A: 30% 0,05% NH₃ en IPA, B: 70% scCO₂ (isocrático)
 Velocidad de flujo: 80,0 mL/min

Detección: DAD
Volumen de inyección: 4 mL
Temperatura del horno: 40 °C
Presión: 120 bar

5

HPLC quirál analítica

Instrumento: Analytical SFC-MS Waters UPC2
Inyección: 5 µL
Fase móvil: A: 30% 0,05% NH₃ en IPA, B: 70% scCO₂ (isocrático)
10 Velocidad de flujo: 3 mL/min
Columna: Chiralpak IG (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
Detección UV: DAD
Temperatura del horno: 40 °C
Presión: 1800 psi

15

Método SFC-14:

HPLC preparativa quirál

Instrumento: Sepiatec SFC100
Columna: Chiralpak AD-H, 250 mm x 30 mm 5 µm
20 Eluyente: A: 23% 0,05% NH₃ en MeOH, B: 77% scCO₂ (isocrático)
Velocidad de flujo: 90,0 mL/min;
Detección: UV 234 nM
Volumen de inyección: 2,30 mL
Temperatura del horno: 36 °C
25 Presión: 130 bar

HPLC quirál analítica

Instrumento: Analytical SFC-MS Waters UPC2
Inyección: 5 µL
30 Fase móvil: A: 20% 0,05% NH₃ en IPA, B: 80% scCO₂ (isocrático)
Velocidad de flujo: 3 mL/min
Columna: Chiralpak AD (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
Detección UV: DAD

Temperatura del horno: 40 °C
Presión: 1800 psi

Método SFC-15:

5 HPLC preparativa quiral

Instrumento: Sepiatec SFC100
Columna: Chiralpak AD, 250 mm x 30 mm 5 µm
Eluyente: A: 22% 0,05% NH₃ en IPA, B: 78% scCO₂ (isocrático)
Velocidad de flujo: 85,0 mL/min
10 Detección: UV 234 nm
Volumen de inyección: 9 mL
Temperatura del horno: 40 °C
Presión: 120 bar

15 HPLC quiral analítica

Instrumento: Analytical SFC-MS Waters UPC2
Inyección: 5 µL
Fase móvil: A: 20% 0,05% NH₃ en IPA, B: 80% scCO₂ (isocrático)
Velocidad de flujo: 3 mL/min
20 Columna: Chiralpak AD (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
Detección UV: DAD
Temperatura del horno: 40 °C
Presión: 1800 psi

25 **Método SFC-16:**

Instrumento: Agilent 1260 infinity II
Columna: Chiralpak IJ (5 µm x 4,6 mm x 150 mm)
Temperatura de la columna: 25 °C
Eluyente: A: 80% hexano, B: 20% EtOH/MeOH (1:1) (isocrático)
30 Velocidad de flujo: 1 mL/min
Detección UV: DAD

Método SFC-17:

Instrumento: Agilent 1260 infinity II
 Columna: Chiralpak IG (5 µm x 4,6 mm x 150 mm)
 Temperatura de la columna: 25 °C
 Eluyente: A: 70% hexano, B: 30% EtOH/MeOH (1:1) (isocrático)
 5 Velocidad de flujo: 1 mL/min
 Detección UV: DAD

Método SFC-18:

HPLC preparativa quirál

10 Instrumento: Waters Prep SFC100 MS
 Columna: Chiralpak AD, 250 mm x 30 mm 5 µm
 Eluyente: A: 19% 0,05% NH₃ en IPA, B: 81% scCO₂ (isocrático)
 Velocidad de flujo: 80,0 mL/min
 Detección: DAD
 15 Volumen de inyección: 3 mL
 Temperatura del horno: 40 °C
 Presión: 120 bar

HPLC quirál analítica

20 Instrumento: Analytical SFC-MS Waters UPC2
 Inyección: 5 µL
 Fase móvil: A: 20% 0,05% NH₃ en IPA, B: 80% scCO₂ (isocrático)
 Velocidad de flujo: 3 mL/min
 Columna: Chiralpak AD (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
 25 Detección UV: DAD
 Temperatura del horno: 40 °C
 Presión: 1800 psi

Método SFC-19:

HPLC preparativa quirál

30 Instrumento: Sepiatec prep SFC 100
 Columna: Lux Cellulose 2, 250 mm x 30 mm 5 µm (tipo OZ)
 Eluyente: A: 25% 0,05% NH₃ en IPA, B: 75% scCO₂ (isocrático)

Velocidad de flujo: 110,0 mL/min
 Detección: UV 217 nm
 Volumen de inyección: 27 x 3 mL
 Temperatura del horno: 40 °C
 5 Presión: 130 bar

HPLC quirál analítica

Instrumento: Analytical SFC-MS Waters UPC2
 Inyección: 5 µL
 10 Fase móvil: A: 30% 0,05% NH₃ en IPA, B: 70% scCO₂ (isocrático)
 Velocidad de flujo: 3 mL/min
 Columna: Chiralcel OZ (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
 Detección UV: DAD
 Temperatura del horno: 40 °C
 15 Presión: 1800 psi

Método SFC-20:

HPLC preparativa quirál

Instrumento: Sepiatec prep SFC 100
 20 Columna: Chiralpak AD-H, 250 mm x 30 mm 5 µm
 Eluyente: A: 15% 0,05% NH₃ en IPA, B: 85% scCO₂ (isocrático)
 Velocidad de flujo: 80 mL/min
 Detección: UV 220 nm
 Volumen de inyección: 7 x 1,60 mL
 25 Temperatura del horno: 40 °C
 Presión: 90 bar

HPLC quirál analítica

Instrumento: Analytical SFC-MS Waters UPC2
 30 Inyección: 5 µL
 Fase móvil: A: 18% 0,05% NH₃ en IPA, B: 82% scCO₂ (isocrático)
 Velocidad de flujo: 3 mL/min
 Columna: Chiralpak AD (4,6 mm x 100 mm 5 µm)

Detección UV: DAD

Temperatura del horno: 40 °C

Presión 1800 psi

5 **Método SFC-21:**

HPLC preparativa quiral

Instrumento: Sepiatec prep SFC 100

Columna: Chiralpak IG, 250 mm x 30 mm 5 µm

Eluyente: A: 30% 0,05% NH₃ en IPA, B: 70% scCO₂ (isocrático)

10 Velocidad de flujo: 80 mL/min

Detección: UV 220 nm

Volumen de inyección: 21 x 0,60 mL

Temperatura del horno: 40 °C

Presión: 130 bar

15

HPLC quiral analítica

Instrumento: Analytical SFC-MS Waters UPC2

Inyección: 5 µL

Fase móvil: A: 30% 0,05% NH₃ en IPA, B: 70% scCO₂ (isocrático)

20 Velocidad de flujo: 3 mL/min

Columna: Chiralpak IG (4,6 mm x 100 mm 5 µm)

Detección UV: DAD

Temperatura del horno: 40 °C

Presión 1800 psi

25

Método SFC-22:

HPLC preparativa quiral

Instrumento: Sepiatec prep SFC 100

Columna: Chiralpak IG, 250 mm x 30 mm 5 µm

30 Eluyente: A: 18% 0,05% NH₃ en IPA, B: 82% scCO₂ (isocrático)

Velocidad de flujo: 80 mL/min

Detección: UV 235 nm

Volumen de inyección: 16 x 0,80 mL

Temperatura del horno: 40 °C
Presión: 140 bar

HPLC quirál analítica

5 Instrumento: Analytical SFC-MS Waters UPC2
Inyección: 5 µL
Fase móvil: A: 20% 0,05% NH₃ en IPA, B: 80% scCO₂ (isocrático)
Velocidad de flujo: 3 mL/min
Columna: Chiralpak IG (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
10 Detección UV: DAD
Temperatura del horno: 40 °C
Presión: 1800 psi

Método SFC-23:

15 HPLC preparativa quirál

Instrumento: Sepiatec prep SFC 100
Columna: Chiralpak IG, 250 mm x 30 mm 5 µm
Eluyente: A: 40% 0,05% NH₃ en IPA, B: 60% scCO₂ (isocrático)
Velocidad de flujo: 130 mL/min
20 Detección: UV 245 nm
Volumen de inyección: 15 x 3,00 mL
Temperatura del horno: 40 °C
Presión: 130 bar

25 HPLC quirál analítica

Instrumento: Analytical SFC-MS Waters UPC2
Inyección: 5 µL
Fase móvil: A: 35% 0,05% NH₃ en IPA, B: 65% scCO₂ (isocrático)
Velocidad de flujo: 3 mL/min
30 Columna: Chiralpak IG (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
Detección UV: DAD
Temperatura del horno: 40 °C
Presión: 1800 psi

Método SFC-24:HPLC preparativa quiral

	Instrumento:	Sepiatec prep SFC 100
5	Columna:	Chiralpak AD-H, 250 mm x 30 mm 5 µm
	Eluyente:	A: 35% 0,05% NH ₃ en IPA, B: 65% scCO ₂ (isocrático)
	Velocidad de flujo:	80 mL/min
	Detección:	UV 220 nm
	Volumen de inyección:	9 x 1,50 mL
10	Temperatura del horno:	40 °C
	Presión:	130 bar

HPLC quiral analítica

	Instrumento:	Analytical SFC-MS Waters UPC2
15	Inyección:	5 µL
	Fase móvil:	A: 35% 0,05% NH ₃ en IPA, B: 65% scCO ₂ (isocrático)
	Velocidad de flujo:	3 mL/min
	Columna:	Chiralpak AD (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
	Detección UV:	DAD
20	Temperatura del horno:	40 °C
	Presión	1800 psi

Método SFC-25:HPLC preparativa quiral

25	Instrumento:	Sepiatec prep SFC 100
	Columna:	Chiralpak AD-H, 250 mm x 30 mm 5 µm
	Eluyente:	A: 38% 0,05% NH ₃ en IPA, B: 62% scCO ₂ (isocrático)
	Velocidad de flujo:	80 mL/min
	Detección:	UV 220 nm
30	Volumen de inyección:	10 x 2,00 mL
	Temperatura del horno:	40 °C
	Presión:	130 bar

HPLC quiral analítica

Instrumento: Analytical SFC-MS Waters UPC2
Inyección: 5 µL
Fase móvil: A: 30% 0,05% NH₃ en IPA, B: 70% scCO₂ (isocrático)
5 Velocidad de flujo: 3 mL/min
Columna: Chiralpak AD (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
Detección UV: DAD
Temperatura del horno: 40 °C
Presión 1800 psi

10

Método SFC-26:

HPLC preparativa quiral

Instrumento: Waters Prep SFC100 MS
Columna: Chiralpak IC, 250 mm x 30 mm 5 µm
15 Eluyente: A: 28% 0,1% NH₃ en MeOH, B: 72% scCO₂ (isocrático)
Velocidad de flujo: 80 mL/min
Detección: DAD
Volumen de inyección: 1,0 mL
Temperatura del horno: 40 °C
20 Presión: 120 bar

HPLC quiral analítica

Instrumento: Analytical SFC-MS Waters UPC2
Inyección: 5 µL
25 Fase móvil: A: 20% 0,05% NH₃ en IPA, B: 80% scCO₂ (isocrático)
Velocidad de flujo: 3 mL/min
Columna: Chiralpak AD (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
Detección UV: DAD
Temperatura del horno: 40 °C
30 Presión 1800 psi

Método SFC-27:

HPLC preparativa quiral

	Instrumento:	Sepiatec prep SFC 100
	Columna:	Chiralpak IG, 250 mm x 30 mm 5 µm
	Eluyente:	A: 27% 0,05% NH ₃ en IPA, B: 73% scCO ₂ (isocrático)
	Velocidad de flujo:	80 mL/min
5	Detección:	UV 235 nm
	Volumen de inyección:	7 x 1,00 mL
	Temperatura del horno:	40 °C
	Presión:	110 bar
10	<u>HPLC quiral analítica</u>	
	Instrumento:	Analytical SFC-MS Waters UPC2
	Inyección:	5 µL
	Fase móvil:	A: 25% 0,05% NH ₃ en IPA, B: 75% scCO ₂ (isocrático)
	Velocidad de flujo:	3 mL/min
15	Columna:	Chiralpak IG (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
	Detección UV:	DAD
	Temperatura del horno:	40 °C
	Presión	1800 psi
20	Método SFC-28:	
	<u>HPLC preparativa quiral</u>	
	Instrumento:	Sepiatec prep SFC 100
	Columna:	Chiralpak IG, 250 mm x 30 mm 5 µm
	Eluyente:	A: 25% 0,05% NH ₃ en IPA, B: 75% scCO ₂ (isocrático)
25	Velocidad de flujo:	80 mL/min
	Detección:	UV 230 nm
	Volumen de inyección:	13 x 1,00 mL
	Temperatura del horno:	40 °C
	Presión:	130 bar
30	<u>HPLC quiral analítica</u>	
	Instrumento:	Analytical SFC-MS Waters UPC2
	Inyección:	5 µL

Fase móvil:	A: 25% 0,05% NH ₃ en IPA, B: 75% scCO ₂ (isocrático)
Velocidad de flujo:	3 mL/min
Columna:	Chiralpak IG (4,6 mm x 100 mm 5 µm)
Detección UV:	DAD
5 Temperatura del horno:	40 °C
Presión	1800 psi

Análisis Biológicos

Determinación de la inhibición del factor B del complemento

10 Ejemplo Biológico 1: Ensayo ELISA del factor B del complemento humano

Complejo CVF-Bb preparado a partir del factor de veneno de cobra purificado (1 µM), factor B del complemento humano recombinante (expresado en células de drosophila y purificado usando métodos estándar) y factor D del complemento humano (expresado en E. Coli, replegado y purificado usando métodos estándar). El complejo CVF-Bb a una
 15 concentración de 3 nM se incubó con el compuesto de prueba a diversas concentraciones durante 1 h a RT en PBS pH 7,4 conteniendo 10 mM MgCl₂ y 0,05% (w/v) CHAPS. Sustrato C3 del complemento humano purificado a partir de plasma se agregó a una concentración final de 1 µM. Después de 1 h de incubación a temperatura ambiente, la reacción enzimática se detuvo mediante la adición de un cóctel de inhibidores de panproteasa concentrados. El
 20 producto de la reacción, C3a, se cuantificó mediante un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima. Los valores IC₅₀ se calcularon a partir del porcentaje de inhibición de la actividad de CVF-Bb en función de la concentración del compuesto de prueba.

Ejemplo Biológico 2: Ensayo TR_FRET del factor B del complemento humano

Factor B humano recombinante (expresado en células de drosophila y purificado
 25 usando métodos estándar) marcado con biotina (10 nM), estreptavidina marcada con europio (5 nM) y (+) o (-)-2-((1E,3E,5E)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((R)-3-amino-3-fenilpropanoil)-1-(4-amino-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-2-il)fenoxi)etil)amino)-6-oxohexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-ilideno)penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-5-sulfo-3H-indol-1-ilo (preparado conforme lo descrito en WO2015/009616, actividad a 240 nM contra el factor B conforme
 30 el ensayo del Ejemplo Biológico 1) (75 nM) se incubaron con el compuesto de prueba a diversas concentraciones hasta 2 horas a temperatura ambiente en 20 mM Tris/HCl, pH 7,4, 0,005% (v/v) Tween20.

La disminución dependiente del tiempo en la intensidad de la fluorescencia relacionada con la competencia entre ligandos del factor B marcados y no marcados se registró tanto a 620 nm como a 665 nm, 70 μ s después de la excitación a 337 nm usando un espectrofluorímetro de microplacas. Los valores de IC₅₀ se calcularon a partir del porcentaje de inhibición del factor B del complemento-(+) o (-)-2-((1E,3E,5E)-5-(1-(6-((2-(3-(4-((R)-3-amino-3-fenilpropanoil)-1-(4-amino-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)piperazin-2-il)fenoxi)etil)amino)-6-oxohexil)-3,3-dimetil-5-sulfoindolin-2-ilideno)penta-1,3-dien-1-il)-1-etil-3,3-dimetil-5-sulfo-3H-indol-1-ilo (Ejemplo Biológico 2,6, actividad a 240 nM contra el factor B conforme el ensayo del Ejemplo Biológico 1) desplazamiento en función de la concentración del compuesto de prueba.

Los compuestos de la invención son activos sobre la inhibición del factor B. Los datos en la Tabla 1 fueron recopilados usando el ensayo del Ejemplo Biológico 2.

Tabla 1:

Ejemplo	IC ₅₀ calificada por hFactor-B TR-FRET [μ M]
Ej-1	0,0005
Ej-2	6,8122
Ej-3	0,0407
Ej-4	0,4611
Ej-5	0,0005
Ej-6	0,7145
Ej-7	0,0008
Ej-8	0,2270
Ej-9	0,0021
Ej-10	0,2423
Ej-11	0,0058
Ej-12	5,3044
Ej-13	0,0294
Ej-14	9,9996
Ej-15	0,1054

Ejemplo	IC ₅₀ calificada por hFactor-B TR-FRET [μM]
Ej-16	0,4342
Ej-17	0,3197
Ej-18	0,0034
Ej-19	1,4580
Ej-20	0,0076
Ej-21	0,0014
Ej-22	0,0024
Ej-23	0,0089
Ej-24	0,0314
Ej-25	0,0040
Ej-26	>0,4*
Ej-27	0,0069
Ej-28	>0,4*
Ej-29	0,0051
Ej-30	>0,1*
Ej-31	0,0038
Ej-32	>0,4*
Ej-33	0,0016
Ej-34	0,1241
Ej-35	0,0173
Ej-36	0,0245
Ej-37	0,0112
Ej-38	5,5067
Ej-39	0,0103
Ej-40	0,8644
Ej-41	0,0096
Ej-42	0,8611

Ejemplo	IC ₅₀ calificada por hFactor-B TR-FRET [μM]
Ej-43	2,7883
Ej-44	0,0099
Ej-45	0,0094
Ej-46	1,4650
Ej-47	0,0025
Ej-48	0,0089
Ej-49	0,0056
Ej-50	0,0070
Ej-51	0,0042
Ej-52	0,1722
Ej-53	0,0077
Ej-54	0,0022
Ej-55	0,0006
Ej-56	0,0586
Ej-57	0,0050
Ej-58	0,0038
Ej-59	0,0021
Ej-60	0,1521
Ej-61	0,0038
Ej-62	0,0019
Ej-63	0,4336
Ej-64	0,0021
Ej-65	0,2348
Ej-66	0,0021
Ej-67	0,3368
Ej-68	0,0045
Ej-69	1,2337

Ejemplo	IC ₅₀ calificada por hFactor-B TR-FRET [μM]
Ej-70	0,0147

* El comportamiento del ensayo en y por encima de la concentración indicada impidió la medición de la actividad para determinar una IC₅₀.

Los compuestos de la invención inhiben la actividad del factor B del complemento a valores micromolares de IC₅₀. Así, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de las enfermedades y/o trastornos descritos en la presente, por ejemplo una enfermedad/trastorno mediado por el factor B del complemento.

Todas las publicaciones y documentos de patente citados en la presente quedan incorporados como referencia como si cada publicación o documento estuviese específica e individualmente indicado como incorporado en tal carácter. La presente invención y sus formas de realización han sido descritas en detalle. Sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita a las formas de realización específicas de cualquier proceso, elaboración, composición de materia, compuestos, medios, métodos y/o pasos descritos en esta memoria. Es posible introducir diversas modificaciones, sustituciones y variaciones a la divulgación sin apartarse del espíritu y/o las características esenciales de la presente invención. En consecuencia, el experto en la técnica apreciará fácilmente a partir de la descripción que las modificaciones, sustituciones y/o variaciones posteriores que cumplan sustancialmente la misma función o logren sustancialmente el mismo resultado que las formas de realización descritas pueden utilizarse de acuerdo con dichas formas de realización relacionadas de la presente. Por lo tanto, las siguientes reivindicaciones pretenden abarcar dentro de su alcance las modificaciones, sustituciones y variaciones de procesos, elaboraciones, composiciones de materia, compuestos, medios, métodos y/o pasos aquí descritos. Las reivindicaciones no deben interpretarse como limitadas al orden o los elementos descritos a menos que se indique expresamente. Debe entenderse que es posible introducir varios cambios de forma y detalles sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas.