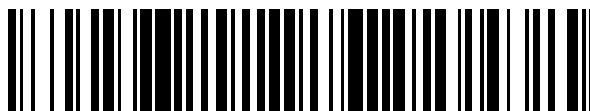


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 075**

51 Int. Cl.:

A01N 43/38 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2009 E 09801061 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2014 EP 2312947**

54 Título: **Antagonistas de TRPV4**

30 Prioridad:

25.07.2008 US 83550 P

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

03.04.2014

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
One Franklin Plaza 200 North 16th Street
Philadelphia, PA 19102, US**

72 Inventor/es:

**BURY, MICHAEL, JONATHAN;
CHEUNG, MUI;
EIDAM, HILARY, SCHENCK;
FOX, RYAN, MICHAEL;
GOODMAN, KRISTA y
MANAS, ERIC, STEVEN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 453 075 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Antagonistas de TRPV4

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a análogos de diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como antagonistas de TRPV4.

Antecedentes de la invención

10 El TRPV4 es un miembro de la superfamilia de canales catiónicos de Potenciales de Receptores Transitorios (TRP) y se activa por calor, demostrando actividad espontánea a temperaturas fisiológicas (Guler et al., 2002. *J Neurosci* **22**: 6408-6414). El TRPV4 también es activado por tensión/presión celular física (Strotmann et al. 2000. *Nat Cell Biol* **2**: 695-702) a través de un mecanismo que implica la activación de la fosfolipasa A2, producción de ácido araquidónico y generación de ácido epoxieicosatrienoico (Vriens et al. 2004. *Proc Natl Acad Sci USA* **101**: 396-401).

15 La insuficiencia cardíaca da como resultado una disminución en la capacidad del ventrículo izquierdo para bombear sangre en la circulación periférica, como indica una fracción de expulsión reducida. Esto aumenta la presión diastólica terminal y la presión de la sangre pulmonar, poniendo en riesgo a la barrera séptica, que sirve para separar el entorno acuoso circulatorio y los espacios de aire alveolares del pulmón. Una presión pulmonar aumentada da como resultado el flujo de líquido desde la circulación pulmonar hacia el interior del espacio alveolar, dando como resultado un edema/congestión pulmonar, como se observa en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

20 El TRPV4 se expresa en el pulmón (Delany et al., 2001 *Physiol. Genomics* **4**: 165-174) y se ha observado que media la entrada de Ca^{2+} en células endoteliales aisladas y en pulmones intactos (Jian et al., 2009 *Am J Respir Cell Mol Biol* **38**: 386-92). Las células endoteliales son responsables de la formación de los vasos capilares que median el intercambio de oxígeno/dióxido de carbono, contribuyendo a la barrera séptica en el pulmón. La activación de los canales del TRPV4 da como resultado la contracción de las células endoteliales en cultivo y el colapso cardiovascular in vivo (Willette et al., 2008 *J Pharmacol Exp Ther* **325**: 466-74), debido al menos en parte al aumento de filtración en la barrera séptica dando como resultado edema pulmonar y hemorragia (Alvarez et al. 2006. *Circ Res* **99**: 988-95). De hecho, la filtración en la barrera séptica aumenta en respuesta a presiones vasculares y/o de las vías respiratorias aumentadas, y esta respuesta depende de la actividad de los canales del TRPV4 (Jian et al., 2008 *Am J Respir Cell Mol Biol* **38**: 386-92). En general esto sugiere un beneficio clínico de inhibición de la función del TRPV4 en el tratamiento de insuficiencia cardíaca asociada con congestión pulmonar.

30 En patologías basadas en pulmones, que se presentan con síntomas que incluyen edema/congestión pulmonar, infección, inflamación, remodelación pulmonar y/o reactividad alterada de las vías respiratorias, se sugiere un beneficio adicional en la inhibición de la función del TRPV4. Recientemente se ha identificado una relación genética entre el TRPV4 y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Zhu et al., 2009. *Hum Mol Genetics*, en prensa) sugiriendo una potencial eficacia para la modulación de TRPV4 en el tratamiento de COPD con o sin enfisema coincidente. La actividad del TRPV4 aumentada es también un motor clave en la lesión pulmonar inducida por respirador (Hamanaka et al., 2007, *Am J Physiol* **293**: L923-32) y se sugiere que la activación del TRPV4 pueda ser la base de patologías implicadas en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), fibrosis pulmonar y asma (Liedtke & Simon, 2004. *Am J Physiol* **287**: 269-71). También se confirma un potencial beneficio clínico para bloqueadores del TRPV4 en el tratamiento de la sinusitis, así como de la rinitis alérgica y no alérgica (Bhargave et al., 2008. *Am J Rhinol* **22**:7-12).

45 Además, los canales del TRPV4 han sido implicados recientemente en la función de la vejiga urinaria (Thorneloe et al., 2008. *J Pharmacol Exp Ther* **326**: 432-42) y es probable que proporcionen un beneficio terapéutico para afecciones de hiperactividad de la vejiga, caracterizadas por un aumento de la necesidad urgente de orinar y un aumento de la frecuencia de micción. Estos datos sugieren un efecto clínicamente beneficioso de la inhibición del TRPV4, situado en múltiples tipos de células, sobre la función de la vejiga urinaria, que posiblemente sea eficaz en trastornos de la vejiga tales como vejiga hiperactiva, cistitis intersticial y síndrome de la vejiga dolorosa.

50 Adicionalmente, en los últimos años, el TRPV4 ha sido implicado en una serie de otros procesos fisiológicos/patofisiológicos en los que posiblemente los antagonistas del TRPV4 proporcionan un beneficio clínico significativo. Estos incluyen diversos aspectos de dolor (Todaka et al., 2004. *J Biol Chem* **279**: 35133-35138; Grant et al. 2007. *J Physiol* **578**: 715-733; Alessandri-Haber et al. 2006. *J Neurosci* **26**: 3864-3874), enfermedad cardiovascular (Earley et al. 2005. *Circ Res* **97**: 1270-9; Yang et al. 2006. *Am. J Physiol.* **290**:L1267-L1276), y trastornos relacionados con los huesos; incluyendo osteoartritis (Muramatsu et al., 2007. *J. Biol. Chem.* **282**: 32158-67), mutaciones genéticas de ganancia de función (Krakow et al., 2009. *Am J Hum Genet* **84**: 307-15; Rock et al., 2008 *Nat Genet* **40**: 999-1003) y diferenciación de osteoclastos (Masuyama et al. 2008. *Cell Metab* **8**: 257-65).

55 La solicitud de patente internacional WO2007070865 describe piperazinas sustituidas útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con el receptor del canal de TRPV4. La solicitud de patente internacional WO2009146182

describe análogos de diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como antagonistas de TRPV4.

Compendio de la invención

5 En un aspecto, esta invención proporciona análogos de diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y composiciones farmacéuticas que los contienen.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de Fórmula (I) como antagonistas de TRPV4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de Fórmula (I) para el tratamiento y la prevención de afecciones asociadas con un desequilibrio del TRPV4.

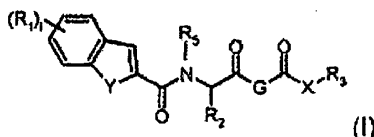
10 En aún otro aspecto, esta invención proporciona el uso de los compuestos de Fórmula (I) para el tratamiento o prevención de aterosclerosis, trastornos relacionados con edema intestinal, edema abdominal post-quirúrgico, edema local y sistémico, retención de líquidos, septicemia, hipertensión, inflamación, disfunciones relacionadas con los huesos e insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión pulmonar inducida por respirador, edema pulmonar inducido por altitud elevada, síndrome de distrés respiratorio agudo, fibrosis pulmonar, sinusitis/rinitis, asma, vejiga hiperactiva, dolor, enfermedad cardiovascular, disfunción renal y osteoartritis.

15 El antagonista de TRPV4 puede administrarse solo o junto con uno o más agentes terapéuticos distintos, por ejemplo, agentes que se seleccionan del grupo que consiste en antagonistas de receptores de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), antagonistas de receptores de angiotensina II, inhibidores de vasopectidasa, diuréticos, digoxina, beta bloqueadores, antagonistas de aldosterona, inotrópicos, AINE, donantes de óxido nítrico, moduladores de canales de calcio, antagonistas muscarínicos, fármacos antiinflamatorios esteroideos, broncodilatadores, anti-histaminas, antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, antagonistas duales no selectivos de β-adrenoceptores y α1-adrenoceptores, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5 e inhibidores de renina.

20 Otros aspectos y ventajas de la presente invención se describen con detalle en la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas de la misma.

Descripción detallada de la invención

Se describen compuestos de Fórmula (I):

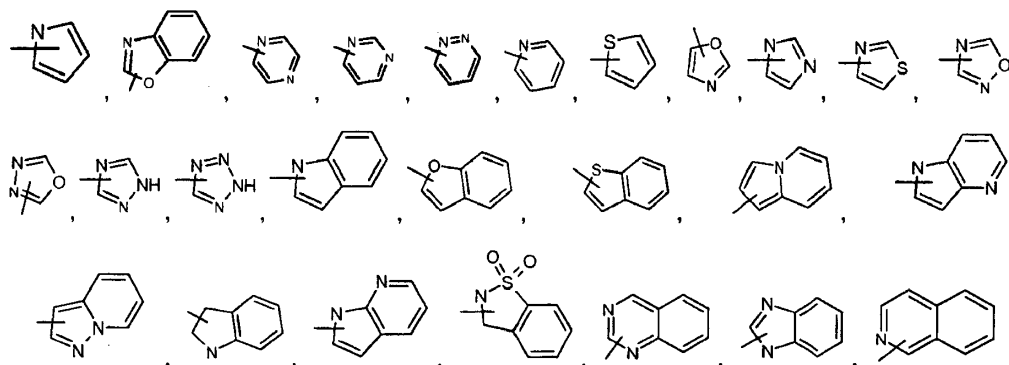


30 en donde:

R₁ es alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, CF₃, halo, SO₂-alquilo C₁₋₃, N(R₄)₂, OCF₃, o CN;

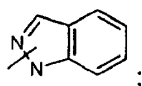
R₂ es alquilo C₁₋₄, -CH₂-cicloalquilo C₃₋₆, o -CH₂-fenilo;

R₃ es



35

o

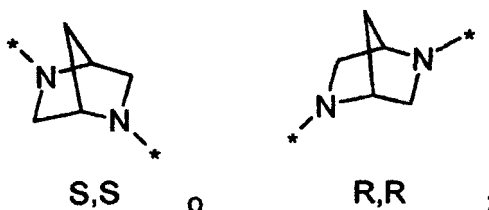


5 todos los cuales pueden ser no sustituidos o sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: O-alquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅, OCF₃, halo, CF₃, CN, N(R₄)₂, C(O)NR₄-alquilo C₁₋₅, C(O)NH-fenilo, C(O)R₆, CO₂-alquilo C₁₋₃, SO₂-alquilo C₁₋₃, SO₂-fenilo, SO₂NR₄-alquilo C₁₋₅, -O-fenilo, fenilo, morfolinilo, pirimidinilo, tetrahidropiranilo, piridizinilo, oxazolilo, pirazinilo, pirrolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, dihidropiranilo, cicloalquilo C₃₋₆, ciclohexenilo, piperazinilo, pirrolidinilo, piperadinilo, y piridilo;

en donde el O-alquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅, C(O)NR₄-alquilo C₁₋₅, SO₂NR₄-alquilo C₁₋₅, fenilo, morfolinilo, pirimidinilo, tetrahidropiranilo, piridizinilo, oxazolilo, pirazinilo, pirrolilo,

10 cicloalquilo C₃₋₆, ciclohexenilo, piperazinilo, pirrolidinilo, piperadinilo, y piridilo pueden ser no sustituidos o sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: OR₄, R₄, OCF₃, halo, CF₃, CN, N(R₄)₂, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, tetrazolilo, CO₂-alquilo C₁₋₄, SO₂NH-alquilo C₁₋₃, C(O)N(R₄)₂, NHSO₂-alquilo C₁₋₃ y SO₂-alquilo C₁₋₃;

G es



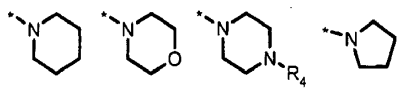
15 X es un enlace o CH₂;

Y es NR₄ o S;

R₄ es independientemente H o alquilo C₁₋₃;

R₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₅;

R₆ es



20

y

i es 0, 1, 2, o 3;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 El término "alquilo" hace referencia a una cadena hidrocarbonada saturada monovalente que tiene el número de átomos miembros que se especifica. Por ejemplo, alquilo C₁₋₄ se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 miembros de átomos. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo ramificados, representativos, tienen una, dos o tres ramificaciones. Alquilo incluye metilo, etilo, propilo, (n-propilo e isopropilo) y butilo (n-butilo, isobutilo y t-butilo).

30 El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo monovalente saturado o insaturado que tiene el número especificado de miembros de átomos. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₆ se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 miembros de átomos. Los grupos cicloalquilo insaturados tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono en el anillo. Los grupos cicloalquilo no son aromáticos. Cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo.

35 Como se usa en la presente memoria, el término alcoxi se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₃ en el que el grupo alquilo C₁₋₃ es como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos de tales grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi y similares.

Cuando se usan en la presente memoria, los términos "halógeno" y "halo" significan flúor, cloro, bromo y yodo, y fluoro, cloro, bromo y yodo, respectivamente.

"Sustituido" con respecto a un grupo indica que uno o más átomos de hidrógeno unidos a un átomo miembro dentro del grupo están reemplazados por un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes definido. Debe entenderse que el término "sustituido" incluye la condición implícita de que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable (es decir, uno que no experimente espontáneamente ninguna transformación, tal como por redistribución, ciclación o eliminación, y que sea lo suficientemente resistente para sobrevivir al aislamiento a partir de una mezcla de reacción). Cuando se indica que un grupo puede contener uno o más sustituyentes, uno o más (según sea apropiado) átomos miembros dentro del grupo pueden estar sustituidos. Además, un solo átomo miembro dentro del grupo puede estar sustituido con más de un sustituyente siempre que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo. En la presente memoria se definen sustituyentes adecuados para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.

Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de Fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden aparecer como racematos, mezclas racémicas y enantiómeros o diastereómeros individuales.

Tal como se utiliza en la presente memoria, "farmacéuticamente aceptable" hace referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que son, dentro del alcance de la opinión médica fundada, adecuados para su utilización en contacto con los tejidos de seres humanos y animales, sin una excesiva toxicidad, irritación, u otro problema o complicación y que cuentan con una relación beneficio/riesgo razonable.

El experto en la materia apreciará que se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la Fórmula (I). Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse in situ durante el aislamiento y la purificación finales del compuesto, o tratando por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o de base libre con una base o ácido adecuados, respectivamente.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) pueden contener un grupo funcional ácido y, por tanto, pueden formar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables mediante un tratamiento con una base adecuada. Los ejemplos de tales bases incluyen a) hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y cinc; y b) aminas primarias, secundarias, y terciarias, incluyendo aminas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas alifáticas, e hidroxialquilaminas tales como metilamina, etilamina, 2-hidroxietilamina, dietilamina, trietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina y ciclohexilamina.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) pueden contener un grupo funcional básico y por tanto pueden formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables mediante tratamiento con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos farmacéuticamente aceptables representativos incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido sulfónico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido maleico, ácido acrílico, ácido fumárico, ácido málico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido fórmico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido p-toluenosulfónico, ácido oleico, ácido láurico y similares.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "un compuesto de Fórmula (I)" o "el compuesto de Fórmula (I)" se refiere a uno o más compuestos de acuerdo con la Fórmula (I). El compuesto de Fórmula (I) puede existir en forma sólida o líquida. En estado sólido, puede existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de las mismas. El experto en la materia apreciará que pueden formarse solvatos farmacéuticamente aceptables para compuestos cristalinos, en donde se incorporan moléculas de disolvente en el retículo cristalino durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos, tales como, pero sin limitación, etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina o acetato de etilo, o pueden implicar agua como disolvente que se incorpora en la estructura reticular cristalina. Los solvatos en los que el disolvente que se incorpora en la red cristalina es el agua, se denominan normalmente "hidratos". Los hidratos incluyen los hidratos estequiométricos y también las composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos estos solvatos.

El experto en la materia apreciará, además, que algunos compuestos de la invención que existen en forma cristalina, incluyendo los distintos solvatos de los mismos, pueden presentar polimorfismo (es decir, la capacidad de presentarse en diferentes estructuras cristalinas). Estas formas cristalinas diferentes se conocen típicamente como "polimorfos." La invención incluye todos estos polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química, pero se diferencian en el empaquetamiento, la disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Por tanto, los polimorfos pueden tener propiedades físicas diferentes, tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos muestran típicamente diferentes puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción de rayos X en polvo, que pueden usarse para la identificación. El experto en la materia apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o los reactivos, usados en la preparación del compuesto. Por ejemplo, cambios en la temperatura, presión, o disolvente, pueden dar lugar a polimorfos. Además, en ciertas condiciones, un polimorfo se puede convertir espontáneamente en otro polimorfo.

También se describen compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los indicados en la fórmula (I) y siguientes, excepto por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa

atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como 2H, 3H, 11C, 13C, 14C, 15N, 17O, 18O, 31P, 32P, 35S, 18F, 36Cl, 123I y 125I.

Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención marcados con isótopos, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como 3H, 14C, son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o en los tejidos sustrato. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir 3H, y carbono-14, es decir, 14C, por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos 11C y 18F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos 125I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada de emisión de un solo fotón), todos útiles en la formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, 2H, puede proporcionar algunas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación, y por tanto en algunos casos pueden ser preferidos. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula I y siguientes de esta invención pueden prepararse, en general, realizando los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos que se muestran a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente adquirible.

20 Realizaciones representativas

Los ejemplos específicos de compuestos de la presente invención incluyen los siguientes:

N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-indol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;

25 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(5-fenil-2-tienil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[(2R)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ilcarbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[(6-fluoro-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;

30 N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[(7-fluoro-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(7-(metiloxi)-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;

35 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-indazol-3-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-indol-7-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-indol-6-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;

40 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(7-metil-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;

N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-indol-7-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;

45 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-indol-6-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(7-metil-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(5-(metiloxi)-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;

50 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(5-metil-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;

- N-[(1S)-1-((1S,4S)-5-[(5-fluoro-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-indol-4-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 5 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-((1S,4S)-5-[(1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-indol-3-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 10 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-indol-5-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1-benzotien-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(2-indolizinilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 15 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1-benzofuran-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(6-(metiloxi)-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 20 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-((1S,4S)-5-[(6-metil-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-1-((1S,4S)-5-[(6-cloro-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[4-(metiloxi)-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 25 N-[(1S)-1-((1S,4S)-5-[(4-fluoro-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-1-((1S,4S)-5-[(1,1-dioxido-1,2-bencisotiazol-2(3H)-il)acetil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 30 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-1-((1S,4S)-5-[(5-cloro-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-1-((1S,4S)-5-[(4,5-dimetil-2-tienil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 35 N-[(1S)-1-((1S,4S)-5-[(2,6-dicloro-3-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-1-((1S,4S)-5-[(4-cloro-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 40 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(4-metil-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-((S,4S)-5-[(5-fenil-1,3-oxazol-4-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 45 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;

- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 2-(((1S,4S)-5-[N-(1H-indol-2-ilcarbonil)-3-metil-L-valil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-1H-indol-5-carboxilato de metilo;
- 5 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1-benzotien-2-ilacetil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-2-il)carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 10 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((5-metil-2-[4-(metiloxi)fenil]-1,3-oxazol-4-il)carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-((6-(dimetilamino)-1H-indol-2-il)carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 15 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((2-fenil-1H-imidazol-4-il)carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((2-fenil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-il)carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 20 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((5-fenil-2-piridinil)carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((4-(4-morfolinil)-2-piridinil)carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((6-(1-pirrolidinil)-2-piridinil)carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 25 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((5-((fenilamino)carbonil)-2-piridinil)carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(3-isoquinolinilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 30 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((5-(1-pirrolidinilcarbonil)-2-piridinil)carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-(1,3-tiazol-4-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-(1,3-tiazol-5-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 35 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((5-fenil-2-pirimidinil)carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 40 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((5-(4-piridinil)-1H-indol-2-il)carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-((5-ciano-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 6'-(((1S,4S)-5-[N-(1H-indol-2-ilcarbonil)-3-metil-L-valil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,3'-bipiridina-5-carboxamida;
- 45 6'-(((1S,4S)-5-[N-(1H-indol-2-ilcarbonil)-3-metil-L-valil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,3'-bipiridina-5-carboxilato de metilo;

- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(1H-tetrazol-5-il)-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-(4-cianofenil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 5 N-metil-N-((1S)-2-metil-1-(((1S,4S)-5-[[5-fenil-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-metil-N-((1S)-3-metil-1-(((1S,4S)-5-[[5-fenil-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)butil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 10 N-metil-N-((1S)-1-metil-2-oxo-2-(((1S,4S)-5-[[5-fenil-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)etil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-fenil-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-N-etil-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(1-pirrolidinil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 15 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-(1-idroxiciclohexil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(4-morfolinil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 20 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-fenil-2-pirazinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-fenil-1,3-oxazol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[6-(4-morfolinil)-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 25 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[6-amino-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-etil-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 30 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-ciclopentil-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-ciclohexil-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(1-metiletil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 35 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(2-metilpropil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(feniloxi)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 40 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[4-fenil-1H-pirrol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(3,3'-bipiridin-6-il)carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-(2,6-dimetil-4-morfolinil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 45 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[6-metil-5-fenil-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;

- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(4-metil-5-fenil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(3-metil-5-fenil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 5 N-((1S,2S)-2-metil-1-(((1S,4S)-5-([5-[2-(metiloxi)fenil]-2-pirimidinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)butil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S,2S)-1-(((1S,4S)-5-([5-(2-fluorofenil)-2-pirimidinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2-metilbutil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 10 N-[(1S,2S)-2-metil-1-(((1S,4S)-5-([5-fenil-2-pirimidinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)butil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-([5-[2-(metiloxi)fenil]-2-pirimidinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-([5-(2-fluorofenil)-2-pirimidinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 15 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-([5-(1-piperidinil)-2-pirimidinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-([5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 20 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-([5-[4-(1,1-dimiletil)-1-piperazinil]-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-([5-(4-metil-1-piperazinil)-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-([5-(4-etil-1-piperazinil)-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 25 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-([5-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-([5-(1-piperidinil)-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 30 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-([5-(2-pirimidinil)-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-([5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-([5-(1-ciclohexen-1-il)-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 35 7-fluoro-N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(2-indolizinilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-([7-(metiloxi)-1H-indol-2-il]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)propil)-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- 40 7-fluoro-N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-([6-fluoro-1H-indol-2-il]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 7-fluoro-N-[(1S)-1-(((1S,4S)-[7-fluoro-1H-indol-2-il]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[(2S)-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 45 N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-([5-butil-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;

- N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[(5-ciclohexil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(trifluorometil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 5 N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-(1,3-benzoxazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 10 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-fenil-1H-pirrol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-bromo-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1R,4R)-5-[[5-fenil-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 15 N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-(3-bifenililcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[[4-cloro-3-bifenilil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 20 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[1-(2-piridinil)-4-piperidinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[1-fenil-1H-imidazol-4-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[6-(metiloxi)-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- 25 N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[[6-cloro-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[6-metil-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- 30 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-metil-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- 7-fluoro-N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[[4-fluoro-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 6-cloro-N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[[6-fluoro-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 35 6-cloro-N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[6-(metiloxi)-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 6-cloro-N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[6-metil-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 40 6-cloro-N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[[4-fluoro-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 6-cloro-N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[[7-fluoro-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 6-cloro-N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[[6-cloro-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 45 6-cloro-N-[(S)-1-(((1S,4S)-5-(2-indolizinilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;

- 6-cloro-N-[(S)-2,2-dimetil-1-((1S,4S)-5-[(5-metil-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 6-cloro-N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[7-(metilossi)-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 5 6-cloro-N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[7-(metilossi)-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-6-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- 10 N-((1R)-1-(((1S,4S)-5-(1H-indol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[(5-ciclohexil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2-metilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2-((1S,4S)-5-[(5-ciclohexil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)-2-oxo-1-(fenilmetil)etil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 15 N-[(1S,2S)-1-(((1S,4S)-5-[(5-ciclohexil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2-metilbutil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-3-metilbutil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- 20 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-3-metilbutil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(5-fenil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-4-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2-((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)-2-oxo-1-(fenilmetil)etil]-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- 25 N-((1S)-1-(((S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2-metilpropil)-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S,2S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2-metilbutil)-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- 30 N-[(1S)-2-((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)-2-oxo-1-(fenilmetil)etil]-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2-metilpropil)-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S,2S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2-metilbutil)-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- 35 N-[(1S)-2-((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)-2-oxo-1-(fenilmetil)etil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2-metilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 40 N-((1S,2S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2-metilbutil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-5,7-difluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-5,6-difluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- 45 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-4,6-difluoro-1H-indol-2-carboxamida;

- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-3-metilbutil)-5,6-dicloro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-3-metilbutil)-5,7-difluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- 5 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-3-metilbutil)-5,6-difluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-3-metilbutil)-4,6-difluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- 10 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-3-metilbutil)-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-3-metilbutil)-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-3-metilbutil)-4-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- 15 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-3-metilbutil)-7-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-3-metilbutil)-5-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- 20 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-3-metilbutil)-4-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-3-metilbutil)-5-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-5-(etiloxi)-1H-indol-2-carboxamida;
- 25 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-4-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-metil-N-((1S,2S)-2-metil-1-(((1S,4S)-5-((5-fenil-2-piridinil)carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)butil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 30 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-5-cloro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1-metil-5-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-6-cloro-1H-indol-2-carboxamida;
- 35 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-5-[(trifluorometil)oxi]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- 40 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-5-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-4-cloro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-7-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- 45 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-5-metil-1H-indol-2-carboxamida;

- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-4-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- 5 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-6-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- 10 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-(2-fluorofenil)-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-4-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[[1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-fenil-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-4-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[[1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-fenil-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida;
- 15 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-(2-fluorofenil)-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-6-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- 6-cloro-N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-(2-fluorofenil)-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 20 6-fluoro-N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-(2-fluorofenil)-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 5-fluoro-N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-(2-fluorofenil)-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[[1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-fenil-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-6-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- 25 6-cloro-N-[[1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-fenil-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[[1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-fenil-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-6-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- 30 N-[[1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-fenil-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-N-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[[1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-fenil-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-N-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- 35 N-[[1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[1-fenil-1H-imidazol-4-il]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-N-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[[1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-fenil-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-N-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- 40 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-[4-(dimetilamino)fenil]-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- ácido 2-[6-(((1S,4S)-5-[N-(1H-indol-2-ilcarbonil)-3-metil-L-valil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-3-piridinil]benzoico;
- ácido 4-[6-(((1S,4S)-5-[N-(1H-indol-2-ilcarbonil)-3-metil-L-valil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-3-piridinil]benzoico;
- 45 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-[2-(etiloxi)fenil]-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;

- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(2-metilfenil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-(2-clorofenil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 5 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-(2-fluorofenil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-[2-(metiloxi)fenil]-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 10 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-(3-cianofenil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-[3-(dimetilamino)fenil]-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 15 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-[2-[[trifluorometil]oxi]fenil]-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-[4-[[trifluorometil]oxi]fenil]-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-[3-[[trifluorometil]oxi]fenil]-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 20 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[6'-ciano-3,3'-bipiridin-6-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(1H-pirrol-2-il)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 25 2-[6-(((1S,4S)-5-[N-(1H-indol-2-ilcarbonil)-3-metil-L-valil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-3-piridinil]-1H-pirrol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo;
- N-((1S)-1-(((S,4S)-5-[[5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[6-cloro-2,2':6',3"-terpiridin-6"-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 30 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[6-cloro-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-fluoro-6-metil-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 35 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[3-fluoro-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[3-metil-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[3-cloro-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida; y
- 40 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[3-(metiloxi)-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

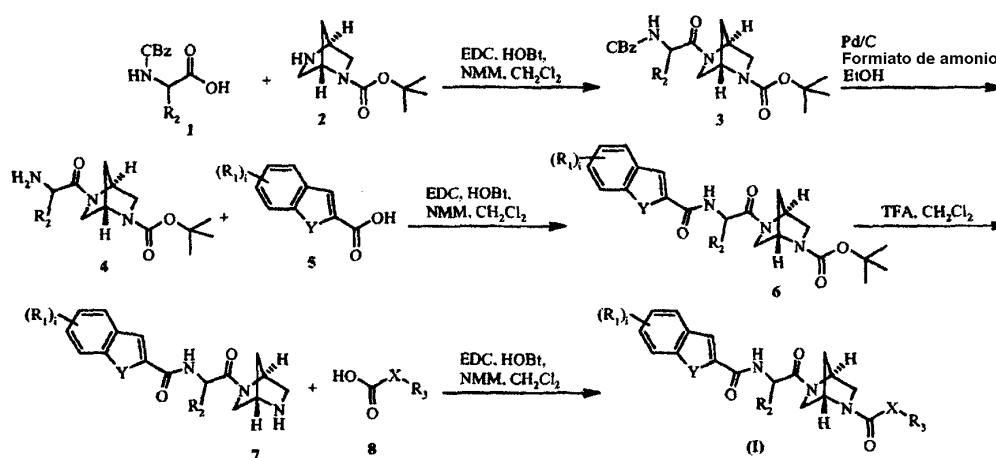
Preparación del compuesto

- 45 El experto en la materia apreciará que si un sustituyente descrito en la presente memoria no es compatible con los métodos sintéticos que aquí se han descrito, se puede proteger el sustituyente con un grupo protector adecuado, que sea estable en las condiciones de reacción. El grupo protector puede eliminarse en un punto adecuado dentro

de la secuencia de reacciones, para proporcionar un compuesto intermedio o compuesto objetivo deseado. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes mediante el empleo de dichos grupos protectores adecuados, son bien conocidos por los expertos en la materia, y se pueden encontrar ejemplos de los mismos en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3ª edición), John Wiley & Sons, NY (1999). En algunos casos puede seleccionarse específicamente un sustituyente para que sea reactivo en las condiciones de reacción empleadas. En estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que, o bien es útil como un compuesto intermedio, o bien es un sustituyente deseado en un compuesto objetivo.

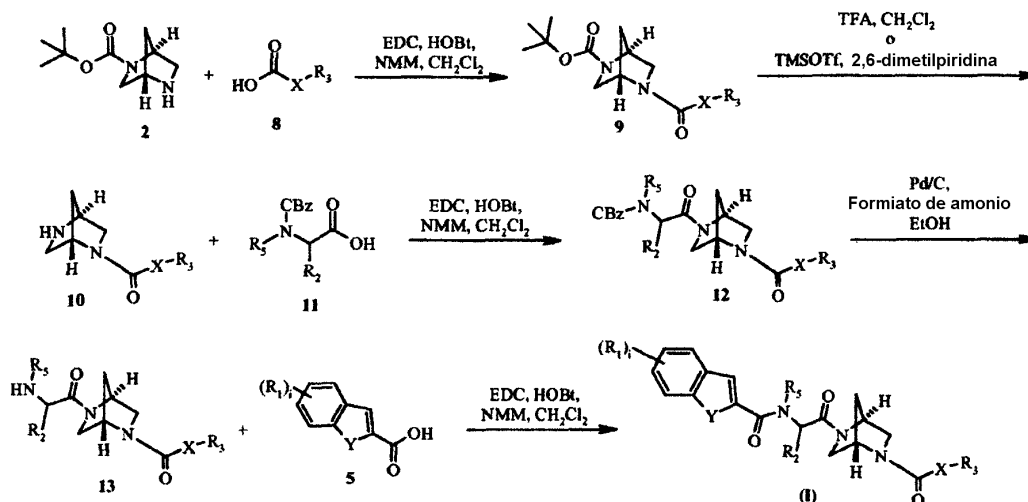
La síntesis de los compuestos de la fórmula general (I) y derivados farmacéuticamente aceptables y sales de los mismos puede conseguirse como se indica a continuación en los Esquemas 1-5. En la siguiente descripción, los grupos son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) a menos que se indique otra cosa. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o se preparan a partir de materiales de partida disponibles en el mercado, usando métodos conocidos para los expertos en la materia.

Esquema 1



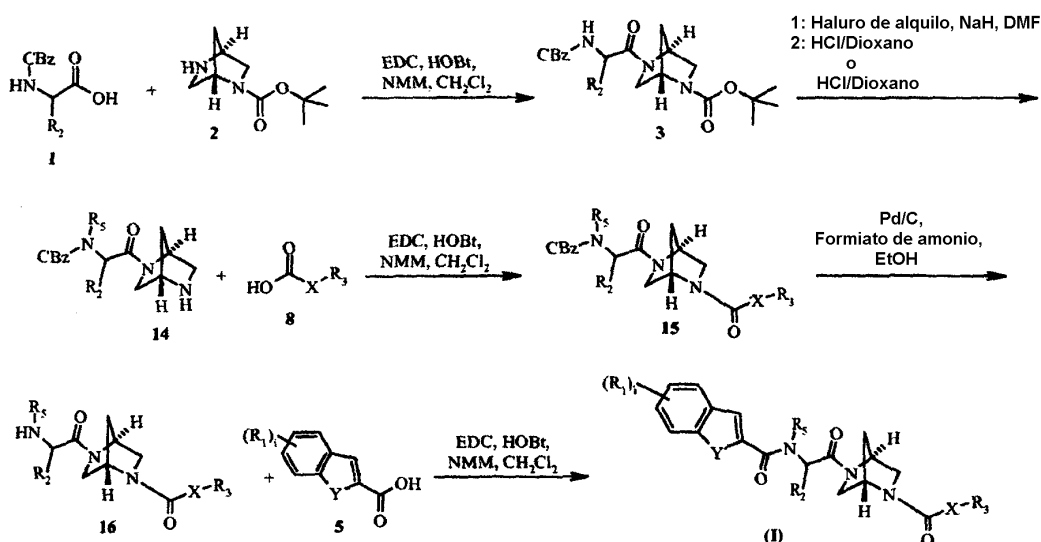
15 Cuando el núcleo de diamina central es de la configuración (*S,S*), se pueden preparar moléculas diana a partir de *N*-Boc-(1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano como se bosqueja en el Esquema 1. La amina secundaria libre de *N*-Boc-(1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano 2 puede ser acoplada a un ácido carboxílico 1 apropiado bajo condiciones comunes en la técnica tales como EDC en presencia de una base tal como *N*-metilmorfolina o trietilamina, y un modificador de acoplamiento tal como HOBt para proporcionar el compuesto intermedio de amida 3. Una desprotección de CBz posterior bajo condiciones estándar tal como por tratamiento con Pd/C con formiato de amonio proporciona el compuesto intermedio de amina 4. El tratamiento del compuesto intermedio 4 con un ácido carboxílico 5 apropiado bajo condiciones comunes en la técnica tales como EDC en presencia de una base tal como *N*-metilmorfolina y un modificador de acoplamiento tal como HOBt proporciona el compuesto intermedio de amida 6. La desprotección de Boc posterior puede llevarse a cabo bajo condiciones comunes en la técnica tales como tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico en 1,4-dioxano y metanol o TFA en diclorometano para proporcionar el compuesto intermedio 7. El tratamiento del compuesto intermedio 7 con un ácido carboxílico 8 apropiado bajo condiciones comunes en la técnica tales como EDC en presencia de una base y un modificador de acoplamiento proporciona el compuesto de Fórmula (I).

Esquema 2



Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar como se bosqueja en el Esquema 2. La amina secundaria libre de *N*-Boc-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano **2** puede ser acoplada a un ácido carboxílico **8** apropiado bajo condiciones comunes en la técnica tales como EDC en presencia de una base tal como *N*-metilmorfolina o trietilamina, un modificador de acoplamiento tal como HOBt para proporcionar el compuesto intermediario de amida **9**. La desprotección de Boc posterior puede llevarse a cabo bajo condiciones comunes en la técnica tales como tratamiento con un ácido tal como TFA en diclorometano o TMSOTf y 2,6-dimetilpiridina para proporcionar el compuesto intermediario **10**. El tratamiento del compuesto intermediario **10** con un ácido carboxílico **11** apropiado bajo condiciones comunes en la técnica tales como EDC en presencia de una base tal como *N*-metilmorfolina y un modificador de acoplamiento tal como HOBt proporciona el compuesto intermediario de amida **12**. Una desprotección de CBz posterior bajo condiciones estándar tal como por tratamiento con Pd/C con formiato de amonio proporciona el compuesto intermediario de amina **13**. El tratamiento del compuesto intermediario **13** con un ácido carboxílico **5** apropiado bajo condiciones comunes en la técnica tales como EDC en presencia de una base y un modificador de acoplamiento proporciona el compuesto de Fórmula (I).

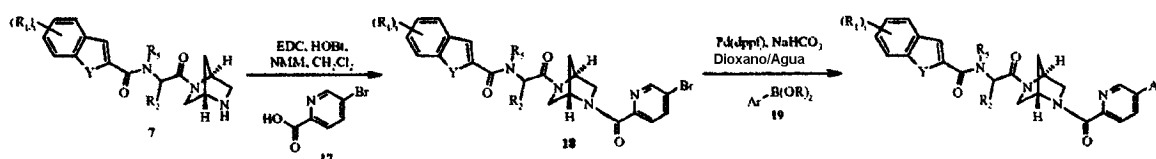
Esquema 3



Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden preparar según el Esquema 3 bosquejado anteriormente. La amina secundaria libre de *N*-Boc-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano **2** puede ser acoplada a un ácido carboxílico **1** apropiado bajo condiciones comunes en la técnica tales como EDC en presencia de una base tal como *N*-metilmorfolina o trietilamina, y un modificador de acoplamiento tal como HOBt para proporcionar el compuesto intermediario de amida **3**. El compuesto intermediario **3** puede ser alquilado opcionalmente usando condiciones comunes en la técnica. Por ejemplo, el compuesto intermediario **3** puede ser alquilado usando hidruro de sodio en presencia de

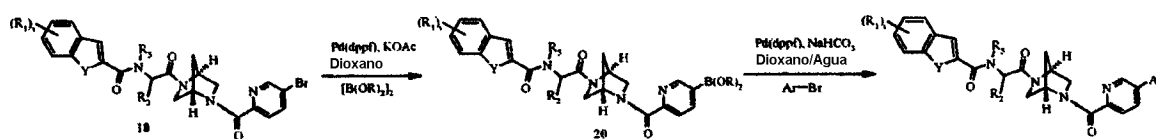
un haluro de alquilo para introducir sustitución R_5 , donde R_5 no es un hidrógeno. La desprotección de Boc posterior puede llevarse a cabo bajo condiciones comunes en la técnica tales como tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico en 1,4-dioxano y metanol o TFA en diclorometano para proporcionar el compuesto intermedio **14**. El tratamiento del compuesto intermedio **14** con un ácido carboxílico **8** apropiado bajo condiciones comunes en la técnica tales como EDC en presencia de una base tal como *N*-metilmorfolina y un modificador de acoplamiento tal como HOBt proporciona el compuesto intermedio de amida **15**. Una desprotección de CBz posterior bajo condiciones estándar tal como por tratamiento con Pd/C con formiato de amonio proporciona el compuesto intermedio de amina **16**. El tratamiento del compuesto intermedio **16** con un ácido carboxílico **5** apropiado bajo condiciones comunes en la técnica tales como EDC en presencia de una base y un modificador de acoplamiento proporciona el compuesto de Fórmula (I).

Esquema 4



Los compuestos de Fórmula (I) podrían ser convertidos en otros compuestos de Fórmula (I) por modificación de grupos funcionales apropiados usando condiciones comunes en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento del compuesto intermedio **7** con el ácido carboxílico **17** bajo condiciones comunes en la técnica tales como EDC en presencia de una base tal como EDC en presencia de una base tal como *N*-metilmorfolina y un modificador de acoplamiento tal como HOBt proporciona el compuesto **18**. El compuesto **18** puede ser convertido en compuestos de fórmula (I) por acoplamiento mediado por paladio con ácido borónico **19**, donde Ar es fenilo o piridilo opcionalmente sustituido.

Esquema 5



Alternativamente, el compuesto **18** puede ser convertido en el compuesto intermedio de borato **20** por reacción de acoplamiento mediado por paladio y después acoplado de forma cruzada con haluro de arilo tal como bromuro de arilo, yoduro de arilo o cloruro de arilo bajo condiciones de acoplamiento de Suzuki comunes en la técnica para dar compuestos de fórmula (I) en donde Ar es fenilo o piridilo opcionalmente sustituido.

La separación de diastereoisómeros o isómeros *cis* y *trans* puede conseguirse por técnicas convencionales, p.ej. por cristalización fraccionada, cromatografía, H.P.L.C. o SCF de una mezcla estereoisomérica. También puede prepararse un estereoisómero puro del agente a partir del compuesto intermedio ópticamente puro correspondiente o por resolución, tal como por H.P.L.C., del racemato correspondiente usando un soporte quiral adecuado o por cristalización fraccionada de las sales diastereoisoméricas formadas por reacción del racemato correspondiente con un ácido o base ópticamente activos adecuados, según sea apropiado.

30 Actividad Biológica

Como se indicó anteriormente, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I son antagonistas de TRPV4, y son útiles en el tratamiento o prevención de aterosclerosis, trastornos relacionados con edema intestinal, edema abdominal post-quirúrgico, edema local y sistémico, retención de líquidos, septicemia, hipertensión, inflamación, disfunciones relacionadas con los huesos e insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión pulmonar inducida por respirador, edema pulmonar inducido por altitud elevada, síndrome de distrés respiratorio agudo, fibrosis pulmonar, sinusitis/rinitis, asma, vejiga hiperactiva, dolor, enfermedad cardiovascular, disfunción renal y osteoartritis.

La actividad biológica de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I puede determinarse usando cualquier ensayo adecuado para determinar la actividad de un compuesto candidato como un antagonista del TRPV4, en tejidos así como en modelos *in vivo*.

Los siguientes ensayos demuestran la actividad biológica de los compuestos de Fórmula (I).

Ensayo regulado por ligando:

La activación/apertura de canales TRP da como resultado una entrada de flujo de cationes divalentes y monovalentes incluyendo calcio. Los cambios resultantes en el calcio intracelular se controlan usando un colorante fluorescente selectivo para calcio Fluo4 (MDS Analytical Technologies). Las células cargadas con colorante se exponen inicialmente al compuesto del ensayo para verificar una ausencia de actividad agonista. Posteriormente las células se activan por adición de un agonista y se registra la inhibición de la activación inducida por el agonista. En una placa de 384 pocillos, recubierta con poli-D lisina, se siembran células renales de embrión humano 293 a una densidad de 15000 células/pocillo en un volumen de 50 ul, que expresaban de manera estable el receptor receptor de macrófagos de clase II (HEK-293-MSR-II) y transducidas con virus BacMam al 1% (J.P. Condreay, S.M. Witherspoon, W.C. Clay y T.A. Kost, Proc Natl Acad Sci 96 (1999), págs. 127-132) que expresaban el gen TRPV4 humano. Las células se incuban durante 24 horas a 37 grados y con CO₂ al 5%. Después, el medio se aspira usando un lavador de placa Tecan y se sustituyó con 20 ul de tampón de carga colorante: HBSS, Brilliant Black 500 uM (MDS Analytical Technologies), Fluo-4 2 uM. Después, las placas cargadas con colorante se incuban en la oscuridad a temperatura ambiente durante 1-1,5 horas. Se añaden 10 uL de compuesto de ensayo diluido en HBSS + 0,01% Chaps a la placa, se incuban durante 10 min a temperatura ambiente en la oscuridad y después se añaden 10 uL de agonista a una conc. final igual al agonista EC80. La liberación de calcio se mide usando el FLIPRtetra (MDS Analytical Technologies).

Todos los ejemplos descritos en la presente memoria poseían actividad biológica TRPV4 con intervalos de IC₅₀ de 1 nM - 10 uM.

Ensayo de hipotonicidad (células HEK293):

La activación/apertura de canales TRP da como resultado una entrada de flujo de cationes divalentes y monovalentes incluyendo calcio. Los cambios resultantes en el calcio intracelular se controlan usando un colorante fluorescente selectivo para calcio Fluo4 (InvitrogenTM). Las células cargadas con colorante se exponen inicialmente al compuesto del ensayo para verificar una ausencia de actividad agonista. Posteriormente las células se activan por adición de un tampón hipotónico y se registra la inhibición de la activación inducida por hipotonicidad.

Se ponen en placa 50 uL de células HEK293 transformadas de manera estable con TRPV4 humano a 30K células por pocillo en placas revestidas con poli-D-lisina de 384 pocillos. Al día siguiente, se retira el medio y se reemplaza por 50 uL de tampón de carga con colorante (Fluo-4 de Invitrogen diluido a 1:500 en DMEM/F12), después se incuban las células durante 1,5 horas a temperatura ambiente en la oscuridad. Después se retira el colorante y se reemplaza por 50 uL de tampón isotónico de 310 mOsm (NaCl 130 mM, KCl 2,5 mM, D-glucosa 1 mg/mL, Hepes 10 mM, MgCl₂ 1,2 mM, CaCl₂ 1,5 mM, DMSO al 0,25%, pH 7,4) y se incuban en la oscuridad a temp. ambiente durante una hora adicional. Se diluyen los compuestos de ensayo en tampón isotónico hasta una concentración de DMSO final de 0,25%. Usando el instrumento FLIPR de Molecular Devices, se añaden 25 uL de compuesto diluido 30 segundos después del inicio. A los 8 minutos, se añaden 25 uL de tampón hipotónico de 110-115 mOsm (KCl 2,5 mM, D-glucosa 1 mg/mL, Hepes 10 mM, MgCl₂ 1,2 mM, CaCl₂ 1,5 mM, DMSO al 0,25%, manitol 80 mM, pH 7,4). Se registra la señal durante un total de 20 minutos con lecturas cada 4,5 segundos.

Ensayo de hipotonicidad (células BHK):

Células BHK (de riñón de cría de hámster) acondicionadas en AC9_DMED/F12 se trasducen con virus BacMam al 2% que expresa el gen TRPV4 humano y se siembran en placas de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina a 10K células por pocillo en un volumen de 50 ul. Se incuban las células durante 18-24 horas a 37 grados y CO₂ al 5%. Al día siguiente, se aspira el medio usando un lavador Tecan Plate y se reemplaza por 20 uL del tampón de carga con colorante: tampón HBSS, Probenecid 2,5 mM, Brilliant Black 500 uM, Fluo-4 2 uM. Las células cargadas con colorante se incuban en la oscuridad durante 1-1,5 horas a temperatura ambiente. Se añaden a la placa 10 uL de compuesto de ensayo diluido en HBSS/H₂O (~1:2,3) + 0,01 % de Chaps, se incuban durante 10 min a temperatura ambiente en la oscuridad, y después se usan 10 uL de tampón hipotónico (H₂O + CaCl₂ 1,5 mM + NaCl 68 mM; 140 mOsm stock/260 mOsm FAC) para ensayar la inhibición de la activación inducida por hipotonicidad. La reacción se mide en una fase térmica (37 grados) usando el FLIPRtetra.

Métodos de uso

Los compuestos de la invención son antagonistas de TRPV4, y son útiles en el tratamiento o prevención de aterosclerosis, trastornos relacionados con edema intestinal, edema abdominal post-quirúrgico, edema local y sistémico, retención de líquidos, septicemia, hipertensión, inflamación, disfunciones relacionadas con los huesos e insuficiencia cardiaca congestiva, trastornos pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión pulmonar inducida por respirador, edema pulmonar inducido por altitud elevada, síndrome de distrés respiratorio agudo, fibrosis pulmonar, sinusitis/rinitis, asma, vejiga hiperactiva, dolor, enfermedad cardiovascular, disfunción renal y osteoartritis. Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se refiere a métodos para tratar tales afecciones.

Los métodos de tratamiento de la invención comprenden administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un paciente que lo necesite.

Como se emplea en la presente memoria, "tratar", en referencia a una afección, significa: (1) mejorar o prevenir la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (2) interferir con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que conduce a, o es responsable de la afección, o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados con la afección, o (4) retrasar el avance de la afección o de una o más de las manifestaciones biológicas de la afección.

Como se ha indicado anteriormente, el "tratamiento" de una afección incluye la prevención de la afección. Los expertos en la materia apreciarán que "prevención" no es un término absoluto. En medicina, "prevención" se entiende que se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o la gravedad de una afección o manifestación biológica de la misma, o retrasar la aparición de tal afección o manifestación biológica de la misma.

Como se usa en el presente documento, "cantidad inocua y eficaz" en referencia a un compuesto de la invención u otro agente farmacéuticamente activo significa una cantidad del compuesto que es suficiente para tratar la afección del paciente pero lo suficientemente baja como para impedir efectos secundarios graves (a una proporción de beneficio/riesgo razonable) dentro del ámbito del buen criterio médico. Una cantidad inocua y eficaz de un compuesto variará con el compuesto particular seleccionado (considerando, por ejemplo, la fuerza, la eficacia y la semivida del compuesto); la vía de administración elegida; la afección que vaya a tratarse; la gravedad de la afección que vaya a tratarse; la edad, el tamaño, el peso y el estado físico del paciente que vaya a tratarse; la historia médica del paciente que vaya a tratarse; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia concurrente; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, pero, no obstante, puede determinarse de forma rutinaria por el especialista en la técnica.

Como se usa en la presente memoria, "paciente" se refiere a un ser humano u otro animal.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía de administración adecuada, incluyendo la administración sistémica y la administración tópica. La administración sistémica incluye la administración oral, la administración parenteral, la administración transdérmica, la administración rectal y la administración por inhalación. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas de la entérica, transdérmica o por inhalación, y típicamente se realiza por inyección o perfusión. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. La inhalación se refiere a la administración en los pulmones del paciente, bien inhalada a través de la boca o bien a través de las vías nasales. La administración tópica incluye la aplicación en la piel así como la administración intraocular, ótica, intravaginal e intranasal.

Los compuestos de la invención pueden administrarse de una vez o de acuerdo con un régimen de dosificación en el que se administran varias dosis a intervalos de tiempo variables durante un periodo de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis se pueden administrar una, dos, tres o cuatro veces al día. Las dosis pueden administrarse hasta conseguir el efecto terapéutico deseado o mantenerse indefinidamente hasta conseguir el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas del compuesto, tales como absorción, distribución y semivida, que puede determinar fácilmente un experto en la materia. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluyendo la duración de tales regímenes a administrar, para un compuesto de la invención dependen de la afección que vaya a tratarse, de la gravedad de la afección que vaya a tratarse, de la edad y del estado físico del paciente que vaya a tratarse, del historial médico del paciente que vaya a tratarse, de la naturaleza de la terapia concurrente, del efecto terapéutico deseado, y de factores similares dentro del conocimiento y de la experiencia del experto en la materia. Además, los expertos en la materia entenderán que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir ajustes en función de la respuesta individual del paciente al régimen de dosificación o con el transcurso del tiempo cuando el paciente individual necesite un cambio.

Las dosificaciones diarias típicas pueden variar dependiendo de la vía de administración particular seleccionada. Las dosificaciones típicas para la administración oral varían de 1 mg a 1000 mg por persona por dosis.

Composiciones

Los compuestos de la invención normalmente, pero no necesariamente, se formularán en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un paciente. Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en forma a granel, en la que puede extraerse una cantidad inocua y eficaz de un compuesto de la invención y después se proporciona al paciente tal con forma de polvos o jarabes. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en forma de dosificación unitaria en la que cada unidad físicamente individual contiene una cantidad inocua y eficaz de un compuesto de la invención. Cuando se preparan en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente contienen de 1 mg a 1000 mg.

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente un compuesto de la invención. Sin embargo, en determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen más de un compuesto de la invención. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen dos compuestos de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden comprender, opcionalmente, uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

Como se usa en el presente documento "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, implicado en proporcionar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cuando se combinan, cada excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica, de tal manera que estas interacciones tales que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención, cuando se administran a un paciente, y las interacciones que darían como resultado composiciones farmacéuticas que no sean farmacéuticamente aceptables, se impidan. Además, cada excipiente debe tener, por supuesto, una pureza lo suficientemente alta para hacer que sea farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables, se formularán típicamente en una forma de dosificación adaptada para la administración al paciente por la vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen las que se destinan a (1) administración por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobres y obleas; (2) administración parenteral tal como disoluciones, suspensiones y polvos estériles para reconstitución; (3) administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) administración por vía rectal, tales como supositorios; (5) inhalación, tal como polvos, aerosoles, suspensiones y soluciones deshidratadas; y (6) administración tópica, tales como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, pulverizaciones, espumas y geles.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables variarán dependiendo de la forma de dosificación particular seleccionada. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden seleccionarse para una función particular que puede servir en la composición. Por ejemplo, determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse por su capacidad para facilitar el desplazamiento o el transporte del compuesto o compuestos de la invención una vez administrados al paciente desde un órgano, o una parte del cuerpo, a otro órgano o parte del cuerpo. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse por su capacidad para mejorar la aceptación por parte del paciente.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de revestimiento, agentes humectantes, disolventes, co-disolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes saporíferos, agentes que enmascaran el sabor, agentes colorantes, agentes antiapelmazantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos, y agentes reguladores del pH. El experto en la materia apreciará que determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden realizar más de una función y pueden realizar funciones alternativas dependiendo de cuanto excipiente esté presente en la formulación y qué otros ingredientes estén presentes en la formulación.

Los expertos en la materia poseen el conocimiento y la experiencia de la técnica que los permite seleccionar los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para su uso en la invención. Además, existen diversos recursos disponibles para el experto en la materia que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles para seleccionar adecuadamente excipientes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (The American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y métodos conocidos por los expertos en la materia. Algunos de los métodos utilizados corrientemente en la técnica están descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

En un aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida tal como un comprimido o una cápsula que comprende una cantidad inocua y eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o carga. Los diluyentes y cargas adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (p.ej., almidón de maíz, almidón de patata, y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (p.ej. celulosa microcristalina), sulfato cálcico y fosfato cálcico dibásico. La forma de dosificación sólida oral puede comprender adicionalmente un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábica, alginato sódico, ácido alginico, tragacanto, goma de guar, povidona, y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen croscopovidona, sal sódica de glicolato de almidón, croscarmelosa, ácido alginico y carboximetilcelulosa sódica. La forma de dosificación sólida oral puede

comprender adicionalmente un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

- 5 Los compuestos pueden administrarse solos o junto con uno o más agentes terapéuticos distintos, por ejemplo, agentes que se seleccionan del grupo que consiste en antagonistas de receptores de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), antagonistas de receptores de angiotensina II, inhibidores de vasopeptidasa, diuréticos, digoxina, beta bloqueadores, antagonistas de aldosterona, inotrópicos, AINE, donantes de óxido nítrico, moduladores de canales de calcio, antagonistas muscarínicos, fármacos antiinflamatorios esteroideos, broncodilatadores, anti-histaminas, antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, antagonistas duales no selectivos de β -adrenoceptores y α 1-adrenoceptores, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5 e inhibidores de renina.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no están destinados a limitar el alcance de la presente invención, sino más bien a proporcionar una guía para el experto en la materia para preparar y usar los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención.

- 15 En los Ejemplos:

Los desplazamientos químicos se expresan en unidades de partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento (J) están en unidades de hertzios (Hz). Los patrones de distribución describen las multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), dd (doblete doble), dt (triplete doble), m (multiplete), a (ancho).

- 20 La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice.

El programa de nomenclatura usado es ACD Name Pro 6.02.

Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados de principio a fin:

BOC (t-butiloxicarbonilo);

CBz (carbобензоxi);

- 25 CH_2Cl_2 (diclorometano);

EDC (hidrocloruro de 1-[(3-dimetilamino)-propil]-3-etilcarbodiimida);

EtOH (etanol);

H_2 (hidrógeno);

HCl (ácido clorhídrico);

- 30 HOBt (1-hidroxibenzotriazol);

Na_2SO_4 (sulfato sódico);

NaHCO_3 (bicarbonato sódico);

NaOH (hidróxido sódico);

NMM (N-metilmorfolina);

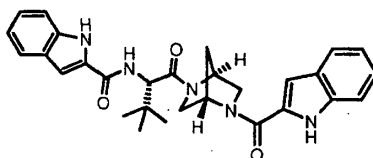
- 35 Pd/C (Paladio sobre Carbono);

PdCl_2 (2'-(Dimetilamino)-2-Bifenil-paladio(II)

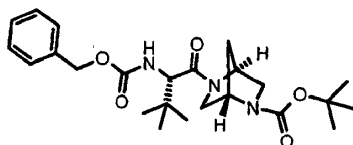
HPNor₂ Cloruro, complejo con dinorbomilfosfina);

TFA (ácido trifluoroacético);

Ejemplo 1

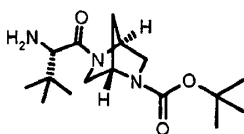


N-((1*S*)-1-[[[(1*S*,4*S*)-5-(1*H*-indol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-2-carboxamida



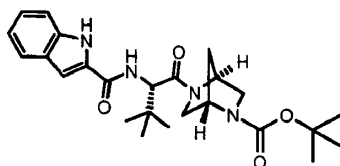
(1*S*,4*S*)-5-(3-metil-*N*-[[[(fenilmetil)oxi]carbonil]-*L*-valil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

- 5 a) A una disolución de (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (16,47 g, 83 mmol) en CH₂Cl₂ (200 mL) se añadió EDC (19,1 g, 99,7 mmol), HOBT (2,24 g, 16,6 mmol), 3-metil-*N*-[[[(fenilmetil)oxi]carbonil]-*L*-valina (22,0 g, 83 mmol), y NMM (23 g, 227 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ sat. (100 mL), HCl 1 N (100 mL), NaHCO₃ sat. (100 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para dar el producto
- 10 bruto. LCMS (m/z): 446,3 (M+H).



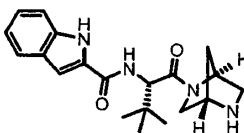
(1*S*,4*S*)-5-(3-metil-*L*-valil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

- b) A una disolución de (1*S*,4*S*)-5-(3-metil-*N*-[[[(fenilmetil)oxi]carbonil]-*L*-valil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (31,6 g, 71 mmol) en MeOH (600 mL) se añadió Pd/C (12 g). La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente en una atmósfera de H₂ (275,8 kPa, 40 psi). Después la mezcla de reacción se filtró y la capa orgánica se concentró para dar el producto bruto. LCMS (m/z): 312,3 (M+H).
- 15



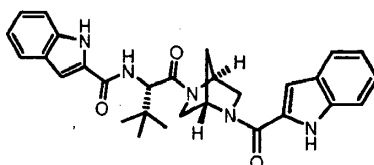
(1*S*,4*S*)-5-[*N*-(1*H*-indol-2-ilcarbonil)-3-metil-*L*-valil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

- c) A una disolución de ácido 1*H*-indol-2-carboxílico (14,6 g, 91 mmol) en CH₂Cl₂ (300 mL) se añadió (1*S*,4*S*)-5-(3-metil-*L*-valil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (28,1 g, 91 mmol), EDC (20,9 g, 109 mmol), HOBT (2,45 g, 18 mmol), y NMM (25,2 g, 249 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ sat. (150 mL), HCl 1 N (150 mL), NaHCO₃ sat. (150 mL) y salmuera (200 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para dar el
- 20 producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo, 2:1). La
- 25 concentración de las fracciones deseadas dio el compuesto del título (40,5 g) como un sólido amarillo. LCMS (m/z): 455,3 (M+H).



N-((1*S*)-1-[[[(1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilcarbonil]-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-2-carboxamida

- d) A una disolución de (1*S*,4*S*)-5-[*N*-(1*H*-indol-2-ilcarbonil)-3-metil-*L*-valil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (40,5 g, 89,2 mmol) en CH₂Cl₂ (300 mL) se añadió TFA (75 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se inactivó con NaOH 1 N mientras se ajustaba el pH de la disolución a 8-9. Después la reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 500 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para dar el producto bruto. LCMS (m/z): 355,3 (M+H).
- 30



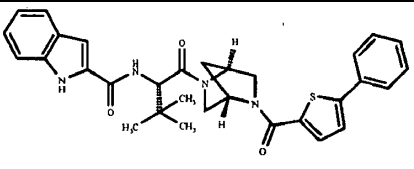
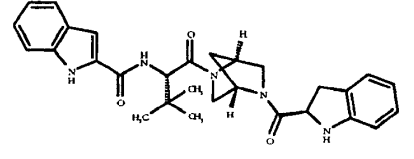
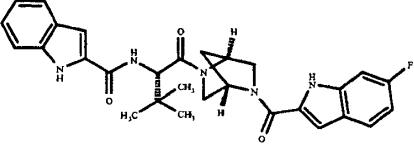
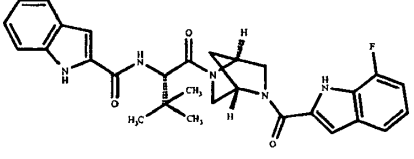
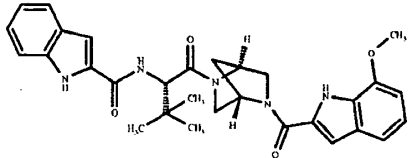
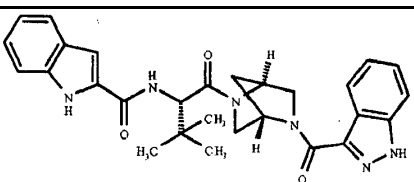
N-((1*S*)-1-(((1*S*,4*S*)-5-(1*H*-indol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-2-carboxamida

5 e) A una disolución de *N*-((1*S*)-1-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilcarbonil)-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-2-carboxamida (120 mg, 0,34 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) se añadió ácido 1*H*-indol-2-carboxílico (55 mg, 0,34 mmol), EDC (78 mg, 0,41 mmol), HOBt (9 mg, 0,07 mmol) y NMM (102 mg, 0,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (5 mL) y se lavó con NaHCO₃ sat. (10 mL), HCl 1N (10 mL), NaHCO₃ sat. (10 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para dar el producto bruto. El material se purificó por HPLC (YMC C18 5,0 uM 250*20 mm) y después se
10 recristalizó desde agua, se secó por liofilización para dar 64 mg del compuesto del título: LCMS (m/z): 498,4 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,98 - 1,16 (9 H, m), 1,83 - 2,07 (3 H, m), 3,52 - 3,96 (4 H, m), 4,65 - 5,20 (3 H, m), 6,62 - 6,98 (3 H, m), 7,06-7,18 (2 H, m), 7,21 - 7,45 (3 H, m), 7,53 - 7,68 (2 H, m), 9,42 - 9,73 (2 H, m).

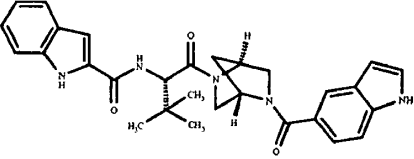
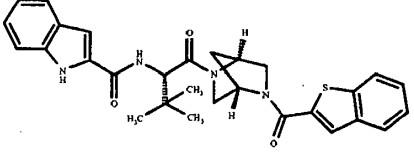
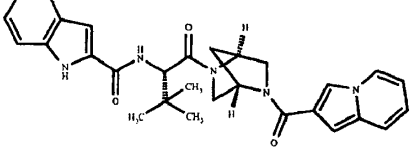
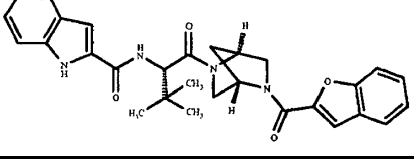
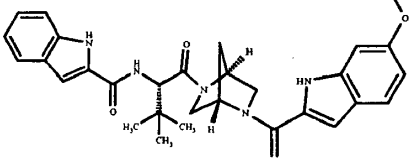
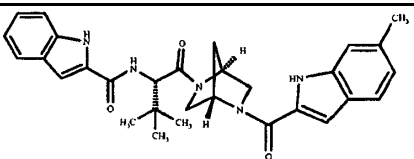
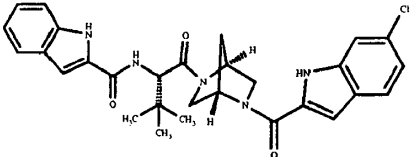
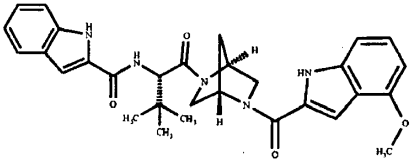
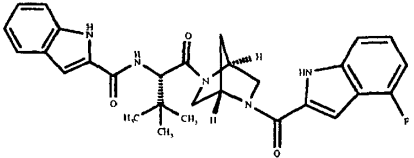
Ejemplos 2-44

15 Los compuestos en la Tabla 1 se prepararon por un método similar al descrito para la preparación de *N*-((1*S*)-1-(((1*S*,4*S*)-5-(1*H*-indol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-2-carboxamida (Ejemplo 1). Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

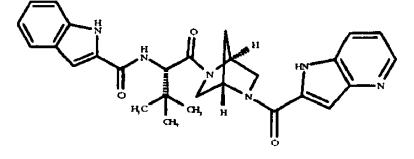
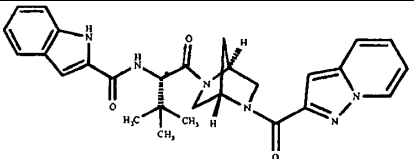
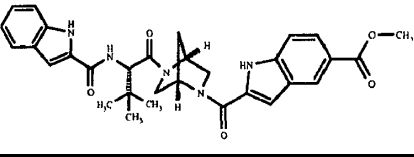
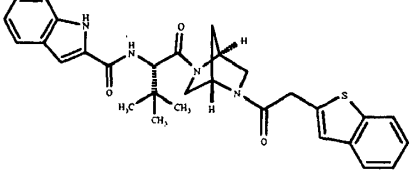
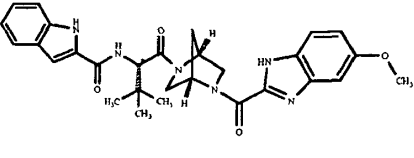
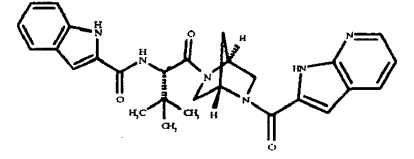
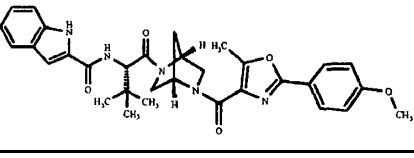
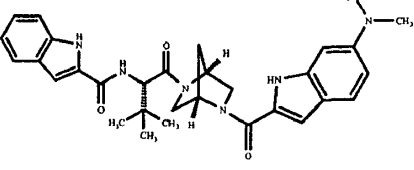
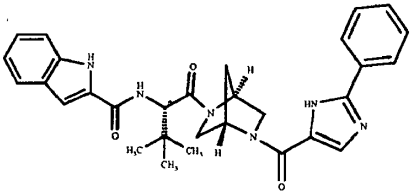
Tabla 1

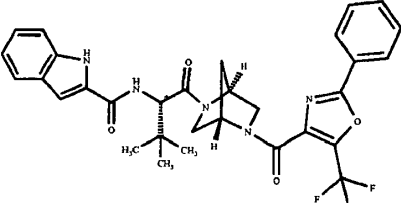
Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
2		<i>N</i> -((1 <i>S</i>)-2,2-dimetil-1-(((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-((5-fenil-2-tienil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	541,3
3		<i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-((2 <i>R</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	500,4
4		<i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-((6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-2-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	516,3
5		<i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-((7-fluoro-1 <i>H</i> -indol-2-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	516,4
6		<i>N</i> -((1 <i>S</i>)-2,2-dimetil-1-(((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-((7-(metiloxi)-1 <i>H</i> -indol-2-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	528,4
7		<i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-((1 <i>H</i> -indazol-3-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	499,4

Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
8		N-((S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-indol-7-yl-carbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	498,4
9		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-indol-6-yl-carbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	498,4
10		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((7-metil-1H-indol-2-yl)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	512,4
11		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((5-(metiloxi)-1H-indol-2-yl)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	528,4
12		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((5-metil-1H-indol-2-yl)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	512,4
13		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-((5-fluoro-1H-indol-2-yl)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	516,3
14		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-indol-4-yl-carbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	498,4
15		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((1-metil-1H-indol-2-yl)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	512,4
16		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-indol-3-yl-carbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	498,4

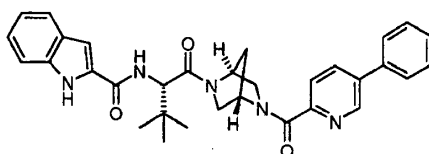
Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
17		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-indol-5-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	498,4
18		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1-benzotien-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	515,4
19		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(2-indolizinilcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	498,4
20		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1-benzofuran-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	499,4
21		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((6-metiloxi)-1H-indol-2-yl)carbonyl)propil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-1H-indol-2-carboxamida	528,3
22		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((6-metil-1H-indol-2-yl)carbonyl)propil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-1H-indol-2-carboxamida	512,3
23		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-((6-cloro-1H-indol-2-yl)carbonyl)propil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	532,2
24		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((4-metiloxi)-1H-indol-2-yl)carbonyl)propil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-1H-indol-2-carboxamida	528,3
25		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-((4-fluoro-1H-indol-2-yl)carbonyl)propil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	516,3

Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
26		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-((1,1-dioxido-1,2-benzisotiazol-2(3H)-il)acetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	564,2
27		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((1-fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	638,2
28		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-((5-cloro-1H-indol-2-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	532,4
29		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-((4,5-dimetil-2-tienil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	493,4
30		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-((2,6-dicloro-3-piridinil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	528,3
31		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-((4-cloro-1H-indol-2-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	532,3
32		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((4-metil-1H-indol-2-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	512,4
33		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((5-fenil-1,3-oxazol-4-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	526,1
34		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((2-fenil-1,3-oxazol-4-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	526,2

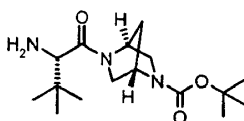
Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
35		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	499,2
36		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	499,2
37		2-(((1S,4S)-5-[N-(1H-indol-2-ilcarbonil)-3-metil-L-valil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-1H-indol-5-carboxilato de metilo	556,3
38		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1-benzotien-2-ilacetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	529,2
39		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	529,2
40		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	499,2
41		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((5-metil-2-[4-(metiloxi)fenil]-1,3-oxazol-4-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	570,2
42		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[6-(dimetilamino)-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	541,3
43		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[2-fenil-1H-imidazol-4-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	525,3

Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
44		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-([2-fenil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-il]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	594,2

Ejemplo 45



5 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-([5-fenil-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida



(1S,4S)-5-(3-metil-L-valil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

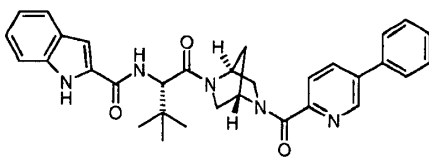
10 A una disolución de (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (11,25 g, 57,6 mmol) en CH₂Cl₂ (567 mL) se añadió EDC (40,8 g, 213 mmol), HOBt (10,86 g, 70,9 mmol), 3-metil-N-[[fenilmetil]oxil]carbonil]-L-valina (18,82 g, 70,9 mmol), y NMM (37,4 g, 340 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con agua (75 ml) y Na₂CO₃ sat. (75 ml). Se continuó la agitación durante 0,5 h adicionales, después se separaron las dos capas. La disolución orgánica se lavó con NaHCO₃ sat., HCl 1 N, NaHCO₃ sat., y salmuera. La capa orgánica se hizo pasar sobre un separador de fases y se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo etanol (567 ml), Pd/C al 10% (6,04 g) y formiato de amonio (35,8 g, 567 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se filtró sobre una almohadilla de celite. La disolución resultante se concentró para dar un residuo blanquecino. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con Na₂CO₃ sat. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Los extractos de CH₂Cl₂ combinados se hicieron pasar sobre un separador de fases y se concentraron para dar el producto deseado (17,1 g, 54,9 mmol) como un residuo blanquecino. LCMS (m/z): 312,2 (M+H).



N-((1S)-1-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida

25 A un matraz de 500 ml se añadió (1S,4S)-5-(3-metil-L-valil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (17,1 g, 54,9 mmol), ácido 1H-indol-2-carboxílico (10,62 g, 65,9 mmol), HOBt (10,09 g, 65,9 mmol) y EDC (25,3 g, 132 mmol) seguido de CH₂Cl₂ (366 ml) y NMM (24,15 ml, 220 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h. La reacción se diluyó con agua (150 ml) y Na₂CO₃ sat. (150 ml). Se continuó la agitación durante 0,5 h adicionales, después se separaron las dos capas. La disolución orgánica se lavó con NaHCO₃ sat., HCl 1 N, NaHCO₃ sat., y salmuera. La capa orgánica se hizo pasar sobre un separador de fases y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml). A la disolución se añadió TFA (25 ml, 324 mmol). La agitación continuó durante 2 h, después la disolución se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂, después se lavó dos veces con HCl 2 N. La disolución ácida se hizo básica y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó y se concentró para dar un residuo marrón. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa en un Biotage SP4 con una columna 65i a un caudal de 65 ml/min, TFA al 0,1% eluyendo con agua, 3 volúmenes de columna, después 0-50% de ACN/Agua sobre 10 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y diluyeron con CH₂Cl₂ y NaHCO₃ sat. Se separaron las capas y la capa acuosa resultante se saturó con NaCl y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Los extractos de CH₂Cl₂ combinados se combinaron, se secaron y se concentraron para dar el producto deseado (10 g, 28,2 mmol) como un sólido blanquecino. LCMS (m/z): 355,2 (M+H).

35



N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((5-fenil-2-piridinil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida

5 A un vial de 10 ml se añadió *N*-((1S)-1-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilcarbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida (100 mg, 0,268 mmol), EDC (128 mg, 0,670 mmol), HOBt (41,0 mg, 0,268 mmol), ácido 5-fenil-2-piridinacarbóxico (64,1 mg, 0,322 mmol), CH₂Cl₂ (2,8 ml) y DIEA (0,187 ml, 1,072 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después se diluyó con Na₂CO₃ sat. La capa orgánica se hizo pasar sobre un separador de fases y se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa: columna sunfire de 30x75 mm, 50 ml/min, TFA al 0,1%, 20-60% de ACN/Agua durante 14 min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se diluyeron con CH₂Cl₂ y NaHCO₃ sat. Se separaron las capas y la capa acuosa resultante se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Los extractos de CH₂Cl₂ combinados se combinaron, se secaron y se concentraron para dar el producto deseado (123 mg, 0,227 mmol) como un sólido blanquecino. LCMS (m/z): 536,2 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,99 (s, 1 H), 1,05 (s, 2 H), 1,07 (s, 2 H), 1,10 (s, 4 H), 1,73 - 2,09 (m, 2 H), 3,37 - 4,07 (m, 4 H), 4,45 - 5,27 (m, 3 H), 6,90 - 7,25 (m, 2 H), 7,26 - 7,96 (m, 9 H), 8,03 - 8,38 (m, 2 H), 8,42 - 9,10 (m, 1 H), 11,55 - 11,83 (m, 1 H)

Ejemplos 46-52

Los compuestos en la Tabla 2 se prepararon por un método similar al descrito para la preparación de *N*-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((5-fenil-2-piridinil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida (Ejemplo 45). Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

Tabla 2

Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
46		<i>N</i> -((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((4-(4-morfolinil)-2-piridinil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	545,3
47		<i>N</i> -((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((6-(1-pirrolidinil)-2-piridinil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	529,3
48		<i>N</i> -((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((5-((fenilamino)carbonil)-2-piridinil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	579,2
49		<i>N</i> -((1S)-1-(((1S,4S)-5-(3-isoquinolinilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	510,2
50		<i>N</i> -((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((5-(1-pirrolidinilcarbonil)-2-piridinil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	557,3

Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
51		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-(1,3-tiazol-4-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	466,1
52		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-(1,3-tiazol-5-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	466,2

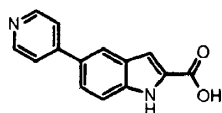
Ejemplos 53-55

Los compuestos en la Tabla 3 se prepararon por un método similar al descrito para la preparación de *N*-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1*H*-indol-2-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1*H*-indol-2-carboxamida (Ejemplo 1). Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales. Se usó ácido 5-(4-piridinil)-1*H*-indol-2-carboxílico (Compuesto intermedio 1) para la preparación del Ejemplo 55, y su síntesis se describe más adelante.

Tabla 3

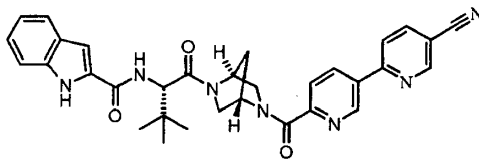
Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
53		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	499,4
54		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-([5-fenil-2-pirimidinil]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	537,3
55		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-([5-(4-piridinil)-1H-indol-2-il]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida trifluoroacetato	575,3

10 Compuesto intermedio 1

Ácido 5-(4-piridinil)-1*H*-indol-2-carboxílico

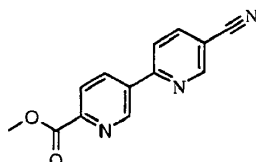
Una disolución de ácido 5-bromo-1*H*-indol-2-carboxílico (25 mg), PdCl₂ HPNor₂ (5 mg), K₃PO₄ (45 mg), ácido 4-piridilborónico (26 mg), dioxano (1 mL) y H₂O (1 mL) se calentó hasta 170 °C en un microondas durante 2 h. La disolución se hizo pasar a través de un cartucho C18-SPE eluyendo con 3, 20, 60, y finalmente 95% de CH₃CN en H₂O para dar el producto bruto. LCMS (m/z): 239,1 (M+H).

Ejemplo 56



N-[(1S)-1-((1S,4S)-5-[(5-ciano-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1*H*-indol-2-carboxamida

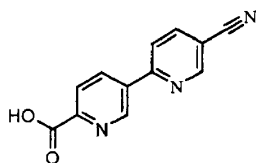
5



5-ciano-2,3'-bipiridina-6'-carboxilato de metilo

A un vial de microondas se añadió 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinacarboxilato de metilo (2 g, 7,60 mmol), 6-bromo-3-piridinacarbonitrilo (2,09 g, 11,40 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,62 g, 0,760 mmol), NaHCO₃ (1,277 g, 15,20 mmol), 1,4-dioxano (8 ml) y agua (2 ml). La mezcla se calentó en un microondas durante 15 min a 105 °C. La disolución oscura resultante se diluyó con agua y CH₂Cl₂. La capa acuosa se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Los extractos de CH₂Cl₂ se hicieron pasar sobre un separador de fases, se concentraron y se purificaron en un Biotage SP4 con una columna 65i a un caudal de 65 ml/min, TFA al 0,1% eluyendo con agua, 2 volúmenes de columna, después 0-100% de ACN/Agua sobre 10 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se diluyeron con CH₂Cl₂ y NaHCO₃ sat. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂, después los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron para dar el producto deseado (1,0 g, 1,75 mmol) como un sólido blanquecino. LCMS (m/z): 262,0 (M+Na).

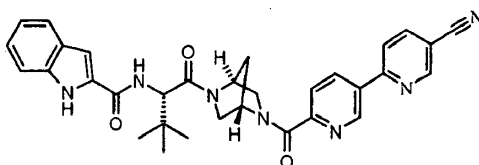
15



Ácido 5-ciano-2,3'-bipiridina-6'-carboxílico

A un matraz de 250 ml se añadió 5-ciano-2,3'-bipiridina-6'-carboxilato de metilo (950 mg, 3,57 mmol), agua (9,5 ml), tetrahidrofurano (38,4 ml) y LiOH (86 mg, 3,57 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min, se diluyó con tetrahidrofurano (200 ml) y se enfrió hasta 0 °C (baño de hielo y agua). Después de 30 min adicionales, la suspensión resultante se filtró, se lavó con THF y se secó a presión reducida para dar el producto deseado como un polvo marrón claro. LCMS (m/z): 226,1 (M+H).

20



N-[(1S)-1-((1S,4S)-5-[(5-ciano-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1*H*-indol-2-carboxamida

25

A un vial de 10 ml se añadió *N*-[(1S)-1-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1*H*-indol-2-carboxamida (100 mg, 0,268 mmol), EDC (128 mg, 0,670 mmol), HOBT (41,0 mg, 0,268 mmol), ácido 5-ciano-2,3'-bipiridina-6'-carboxílico (74,7 mg, 0,322 mmol), CH₂Cl₂ (2,8 ml), DMF (5,0 ml) y DIEA (0,187 ml, 1,072 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después a 60 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y Na₂CO₃ sat. La capa orgánica se hizo pasar sobre un separador de fases, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa: columna sunfire de 30x75 mm, 50 ml/min, TFA al 0,1%, 20-60% de ACN/Agua durante 14 min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se diluyeron con CH₂Cl₂ y NaHCO₃ sat. La capa orgánica se separó, hecha pasar sobre un separador de fases, y se concentró para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (75 mg, 0,132 mmol). LCMS (m/z): 562,3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (s, 1 H), 1,02 - 1,07 (m, 4 H), 1,10 (s, 4 H), 1,74 - 2,12 (m, 2 H), 3,37 - 4,10 (m, 4 H), 4,25 - 5,26 (m, 3 H), 6,82 - 7,68 (m, 5 H), 7,87 - 7,79 (m, 5 H), 8,85 - 9,52 (m, 2 H), 11,44 - 11,92 (m, 1 H).

30

35

Ejemplos 57-58

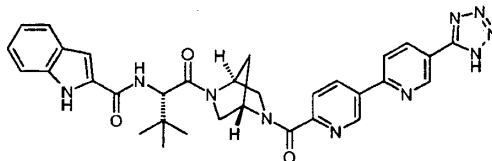
Los compuestos en la Tabla 4 se prepararon por un método similar al descrito para la preparación de *N*-[$(1S)$ -1-(($(1S,4S)$ -5-[(5-ciano-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1*H*-indol-2-carboxamida (Ejemplo 56). Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

Tabla 4

Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
57		6'-(($(1S,4S)$ -5-[<i>N</i> -(1 <i>H</i> -indol-2-il)carbonil]-3-metil-L-valil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,3'-bipiridina-5-carboxamida	580,3
58		6'-(($(1S,4S)$ -5-[<i>N</i> -(1 <i>H</i> -indol-2-il)carbonil]-3-metil-L-valil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,3'-bipiridina-5-carboxilato de metilo	595,2

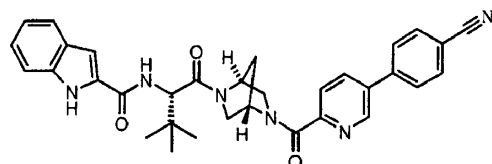
Ejemplo 59

N-[$(1S)$ -2,2-dimetil-1-[($(1S,4S)$ -5-[[5-(1*H*-tetrazol-5-il)-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-1*H*-indol-2-carboxamida



A un vial de 3 ml se añadió *N*-[$(1S)$ -1-(($(1S,4S)$ -5-[[5-ciano-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1*H*-indol-2-carboxamida (0,125 g, 0,120 mmol, contaminada con algo de 6'-(($(1S,4S)$ -5-[*N*-(1*H*-indol-2-il)carbonil]-3-metil-L-valil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,3'-bipiridina-5-carboxilato de metilo). Después se añadieron *N,N*-dimetilformamida (1 mL) y tolueno (1 mL), seguido de hidrocloreto de trietilamina (24,82 mg, 0,180 mmol) y azida de sodio (11,72 mg, 0,180 mmol). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 5 h, después 50 °C durante una noche. Al día siguiente se concentró la mezcla para retirar el tolueno y se purificó por HPLC de fase inversa (20-60% de CH₃CN/Agua durante 14 min). Las fracciones que contenían el producto se concentraron y se combinaron para dar *N*-[$(1S)$ -2,2-dimetil-1-[($(1S,4S)$ -5-[[5-(1*H*-tetrazol-5-il)-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-1*H*-indol-2-carboxamida (0,050 g, 65% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (m/z): 605,3 (M+H).

Ejemplo 60



N-[$(1S)$ -1-[($(1S,4S)$ -5-[[5-(4-cianofenil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1*H*-indol-2-carboxamida

A un matraz de 200 ml se añadió ácido 5-(4-cianofenil)-2-piridinacarboxílico (0,76 g, 3,39 mmol), *N*-[$(1S)$ -1-[($(1S,4S)$ -2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1*H*-indol-2-carboxamida (1 g, 2,82 mmol), EDC (1,30 g, 6,77 mmol), HOBT (0,52 g, 3,39 mmol), CH₂Cl₂ (28 ml), DIEA (1,971 ml, 11,29 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con CH₂Cl₂, agua y Na₂CO₃ sat. Se separaron las dos capas y la orgánica se lavó con HCl 2 N, NaHCO₃ sat. y salmuera. El CH₂Cl₂ se hizo pasar sobre un separador de fases y se concentró para dar un residuo marrón. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa en un Biotage SP4 con una columna 65i a un caudal de 65 ml/min, TFA al 0,1% eluyendo con agua, 2 volúmenes de columna, después 0-100% de ACN/Agua sobre 20 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se diluyeron con CH₂Cl₂ y NaHCO₃ sat. Se separaron las capas y el CH₂Cl₂ se secó y se concentró para dar el

producto deseado (1,0 g, 1,75 mmol) como un sólido blanquecino. LCMS (m/z): 561,3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (s, 1 H), 1,02 - 1,07 (m, 4 H), 1,10 (s, 4 H), 1,74 - 2,12 (m, 2 H), 3,37 - 4,03 (m, 4 H), 4,55 - 5,26 (m, 3 H), 6,87 - 7,24 (m, 2 H), 7,26 - 7,68 (m, 3 H), 7,78 - 8,41 (m, 7 H), 8,48 - 9,18 (m, 1 H), 11,52 - 11,87 (m, 1 H).

5 Ejemplos 61-130

Los compuestos en la Tabla 5 se prepararon por un método similar al descrito para la preparación de *N*-((1*S*)-1-[[[(1*S*,4*S*)-5-(1*H*-indol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-2,2-dimetilpropilil)-1*H*-indol-2-carboxamida (Ejemplo 1). Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

10 Tabla 5

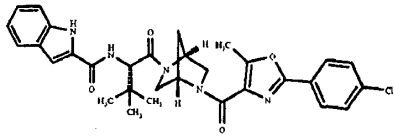
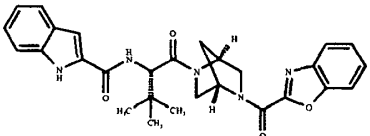
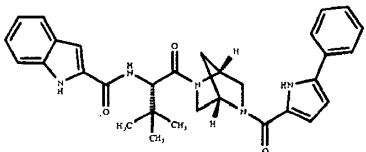
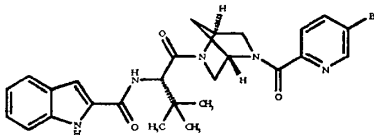
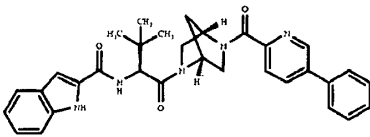
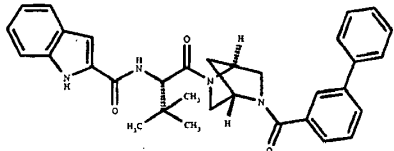
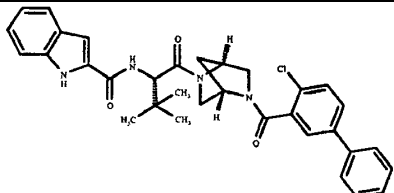
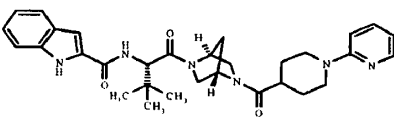
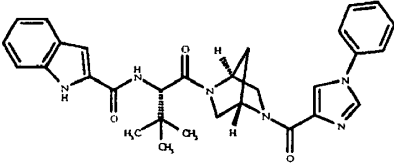
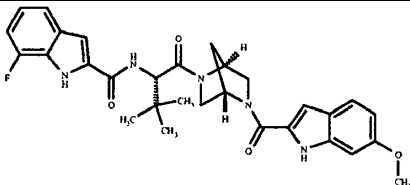
Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
61		N-metil-N-[(1 <i>S</i>)-2-metil-1-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-[(5-fenil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)propil]-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	536,3
62		N-metil-N-[(1 <i>S</i>)-3-metil-1-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-[(5-fenil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)butil]-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	550,3
63		N-metil-N-((1 <i>S</i>)-1-metil-2-oxo-2-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-[(5-fenil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]etil)-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	508,2
64		N-[(1 <i>S</i>)-2,2-dimetil-1-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-[(5-fenil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)propil]- <i>N</i> -etil-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	564,5
65		N-((1 <i>S</i>)-2,2-dimetil-1-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-[(5-(1-pirrolidinil)-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)propil)-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	529,1
66		N-((1 <i>S</i>)-1-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-[(5-(1-hidroxiciclohexil)-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	558,2
67		N-((1 <i>S</i>)-2,2-dimetil-1-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-[(5-(4-morfolinil)-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)propil)-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	545,3
68		N-[(1 <i>S</i>)-2,2-dimetil-1-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-[(5-fenil-2-pirazinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)propil]-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	537,3

Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
69		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	526,3
70		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[6-(4-morfolinil)-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida	583,3
71		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[(6-amino-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	513,2
72		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[(5-etil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	488,3
73		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[(5-ciclopentil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	528,3
74		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[(5-ciclohexil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	542,4
75		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(1-metiletil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida	502,3
76		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(2-metilpropil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida	516,3
77		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(feniloxi)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida	552,1

Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+] ⁺
78		N-[(1S)-2,2-dimetil-1-((1S,4S)-5-[(4-fenil-1H-pirrol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-1H-indol-2-carboxamida	524,4
79		N-((1S)-1-[[1(1S,4S)-5-(3,3'-bipiridin-6-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	537,3
80		N-((1S)-1-[[1(1S,4S)-5-[[5-(2,6-dimetil-4-morfolinil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	573,3
81		N-[(1S)-2,2-dimetil-1-((1S,4S)-5-[[6-metil-5-fenil-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-1H-indol-2-carboxamida	550,2
82		N-[(1S)-2,2-dimetil-1-((1S,4S)-5-[[4-metil-5-fenil-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-1H-indol-2-carboxamida	550,2
83		N-[(1S)-2,2-dimetil-1-((1S,4S)-5-[[3-metil-5-fenil-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-1H-indol-2-carboxamida	550,4
84		N-((1S,2S)-2-metil-1-[[1(1S,4S)-5-[[5-[2-(metiloxi)fenil]-2-pirimidinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]butil)-1H-indol-2-carboxamida	567,2
85		N-((1S,2S)-1-[[1(1S,4S)-5-[[5-(2-fluorofenil)-2-pirimidinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-2-metilbutil)-1H-indol-2-carboxamida	555,2
86		N-[(1S,2S)-2-metil-1-((1S,4S)-5-[[5-fenil-2-pirimidinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]butil]-1H-indol-2-carboxamida	537,3

Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+] ⁺
87		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((5-[2-(metiloxi)fenil]-2-pirimidinil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	567,3
88		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-((5-(2-fluorofenil)-2-pirimidinil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	555,3
89		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((5-(1-piperidinil)-2-pirimidinil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	544,3
90		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-((5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-piridinil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	594,4
91		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-((5-[4-(1,1-dimetiletil)-1-piperazinil]-2-piridinil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	600,3
92		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((5-[4-metil-1-piperazinil]-2-piridinil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	558,3
93		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-((5-[4-etil-1-piperazinil]-2-piridinil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	572,4
94		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((5-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-piridinil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	622,2
95		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((5-(1-piperidinil)-2-pirimidinil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	543,2
96		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((5-(2-pirimidinil)-2-piridinil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	538,3

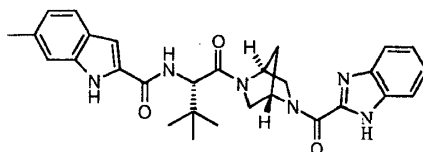
Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
97		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	542,3
98		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-(1-ciclohexen-1-il)-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	540,3
99		7-fluoro-N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(2-indolizinilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	516,2
100		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[7-(metiloxi)-1H-indol-2-il]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]propil)-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida	546,3
101		7-fluoro-N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[6-fluoro-1H-indol-2-il]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	534,2
102		7-fluoro-N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[7-fluoro-1H-indol-2-il]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	534,2
103		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[(2S)-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	500,2
104		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-butil-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	516,2
105		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-ciclohexil-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	542,2
106		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(trifluorometil)-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida	528,2

Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
107		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	574,2
108		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1,3-benzoxazol-2-il]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	500,2
109		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-fenil-1H-pirrol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	524,3
110		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-bromo-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	540,2
111		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1R,4R)-5-[[5-fenil-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	536,3
112		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(3-bifenilil]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	535,4
113		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[4-cloro-3-bifenilil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	569,3
114		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[1-(2-piridinil)-4-piperidinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	543,3
115		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[1-fenil-1H-imidazol-4-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida	525,2
116		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[6-(metiloxi)-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)propil)-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida	546,2

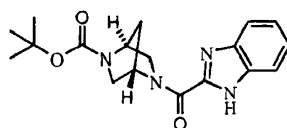
Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
117		N-[(1S)-1-((1S,4S)-5-[(6-cloro-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida	550,2
118		N-[(1S)-2,2-dimetil-1-((1S,4S)-5-[(6-metil-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida	530,3
119		N-[(1S)-2,2-dimetil-1-((1S,4S)-5-[(5-metil-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida	530,1
120		7-fluoro-N-[(1S)-1-((1S,4S)-5-[(4-fluoro-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida	534,2
121		6-cloro-N-[(1S)-1-((1S,4S)-5-[(6-fluoro-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida	550,2
122		6-cloro-N-[(1S)-2,2-dimetil-1-((1S,4S)-5-[(6-(metiloxi)-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-1H-indol-2-carboxamida	562,3
123		6-cloro-N-[(1S)-2,2-dimetil-1-((1S,4S)-5-[(6-metil-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-1H-indol-2-carboxamida	546,3
124		6-cloro-N-[(1S)-1-((1S,4S)-5-[(4-fluoro-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida	550,3
125		6-cloro-N-[(1S)-1-((1S,4S)-5-[(7-fluoro-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida	550,2
126		6-cloro-N-[(1S)-1-((1S,4S)-5-[(6-cloro-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida	174: (M - 392)
127		6-cloro-N-[(1S)-1-((1S,4S)-5-(2-indolizinilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida	532,3

Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
128		6-cloro-N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-metil-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida	546,2
129		6-cloro-N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[7-(metiloxi)-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida	562,3
130		6-cloro-N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[7-(metiloxi)-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida	544,4

Ejemplo 131

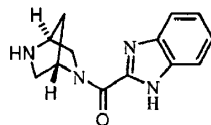


5 *N*-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-6-metil-1H-indol-2-carboxamida



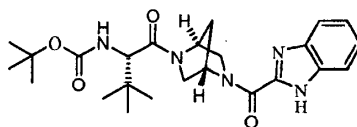
(1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

10 Una mezcla de (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (18,3 g, 92,5 mmol), ácido 1H-bencimidazol-2-carboxílico (15,0 g, 92,5 mmol), EDC (21,3 g, 111 mmol), HOBt (2,5 g, 18,5 mmol), NMM (28 g, 277,5 mmol) en CH₂Cl₂ (250 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con agua y CH₂Cl₂, después se lavó con NaHCO₃ sat. (200 mL) y salmuera (200 mL). La disolución se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo: 2/1) para dar el compuesto del título (20 g) como un sólido blanco. LCMS (m/z): 343,2 (M+H).



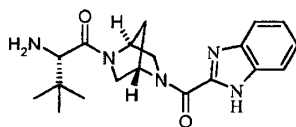
15 2-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilcarbonil]-1H-bencimidazol

20 Una disolución de (1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (20 g, 58,5 mmol) en 200 ml de TFA/DCM (20%) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se basificó por adición de Na₂CO₃ acuoso sat. y después se extrajo con DCM (4 x 200 mL). La disolución de DCM se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (6,5 g) como un sólido amarillo pálido. LCMS (m/z): 243,1 (M+H).



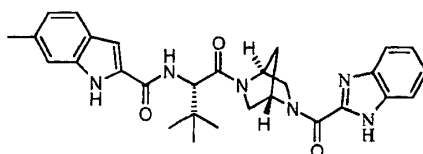
((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

Una disolución de *N*-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-metil-L-valina (3 g, 13 mmol) (2-[(1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilcarbonil]-1*H*-bencimidazol (3 g, 12,4 mmol), EDC (2,8 g, 14,8 mmol), HOBt (334 mg, 2,5 mmol), NMM (3,7 g, 37,1 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con agua y CH₂Cl₂, después se lavó con NaHCO₃ sat. (50 mL) y salmuera (50 mL). La disolución se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (5,6 g) como un sólido amarillo pálido. LCMS (m/z): 456,3 (M+H).



(2*S*)-1-[(1*S*,4*S*)-5-(1*H*-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-3,3-dimetil-1-oxo-2-butanamina

Una disolución de ((1*S*)-1-[[[(1*S*,4*S*)-5-(1*H*-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-2,2-dimetilpropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (5,8 g, 12,7 mmol) en 60 ml de TFA/DCM (20%) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se basificó por adición de Na₂CO₃ acuoso sat. y después se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La disolución de DCM se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (3,6 g) como un sólido amarillo pálido. LCMS (m/z): 356,2 (M+H).



15 *N*-((1*S*)-1-[[[(1*S*,4*S*)-5-(1*H*-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-2,2-dimetilpropil)-6-metil-1*H*-indol-2-carboxamida

Una disolución de (2*S*)-1-[(1*S*,4*S*)-5-(1*H*-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-3,3-dimetil-1-oxo-2-butanamina (120 mg, 0,34 mmol), ácido 6-metil-1*H*-indol-2-carboxílico (60 mg, 0,34 mmol), EDC (78 mg, 0,41 mmol), HOBt (9 mg, 0,068 mmol), NMM (103 mg, 1,02 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con agua y CH₂Cl₂, después se lavó con NaHCO₃ sat. (20 mL) y salmuera (20 mL). La disolución se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa: 50 - 80% de ACN/Agua (TFA al 0,1%). La concentración de las fracciones que contenían el producto dio el compuesto del título (105 mg) como un sólido blanco. LCMS (m/z): 513,1 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,90 - 1,10 (m, 9 H), 1,75 - 2,20 (m, 2 H), 2,30 - 2,40 (m, 3 H), 3,45 - 3,95 (m, 3 H), 4,00 - 5,25 (m, 4 H), 6,20 - 6,75 (m, 1 H), 6,80 - 7,70 (m, 9 H), 9,30 - 9,70 (m, 1 H)

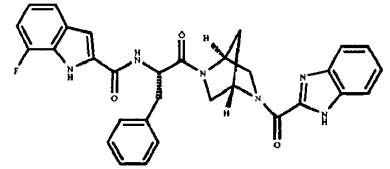
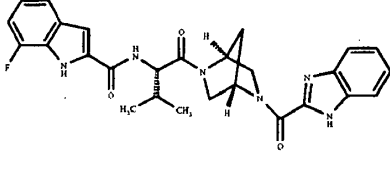
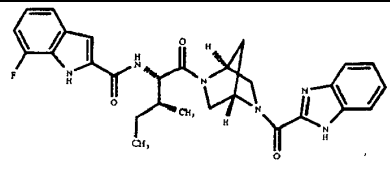
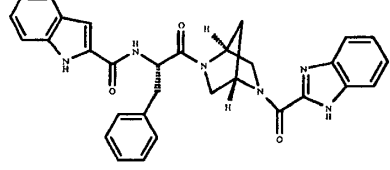
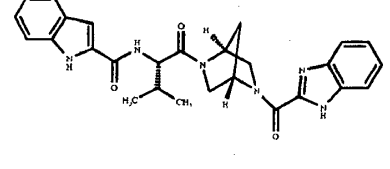
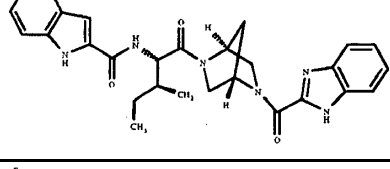
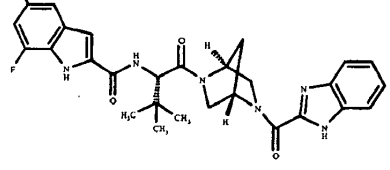
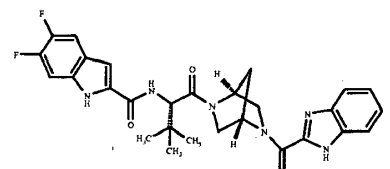
Ejemplos 132-177

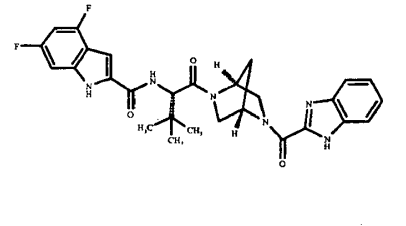
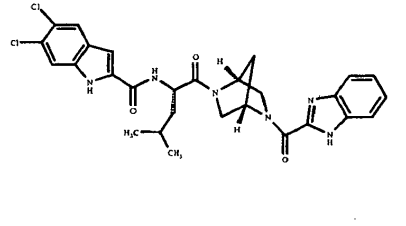
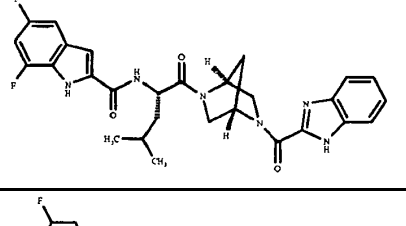
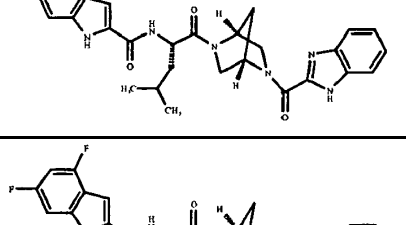
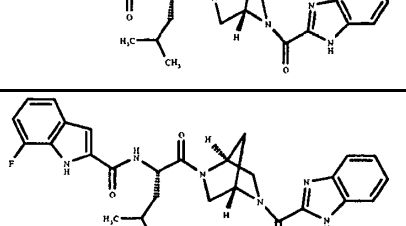
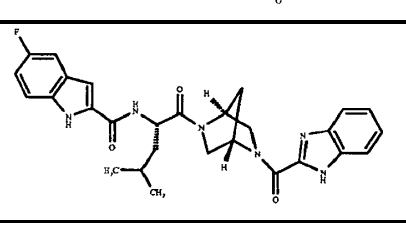
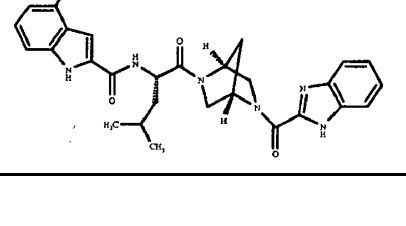

Los compuestos en la Tabla 6 se prepararon por un método similar al descrito para la preparación de *N*-((1*S*)-1-[[[(1*S*,4*S*)-5-(1*H*-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-2,2-dimetilpropil)-6-metil-1*H*-indol-2-carboxamida (Ejemplo 131). Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

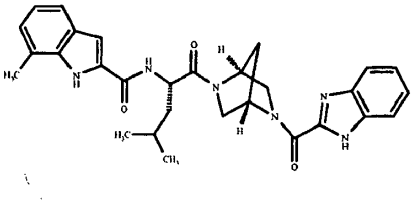
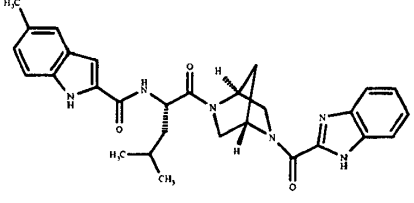
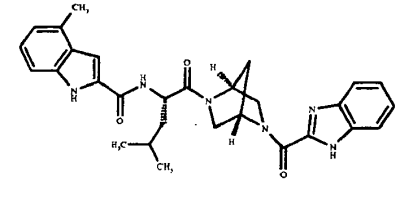
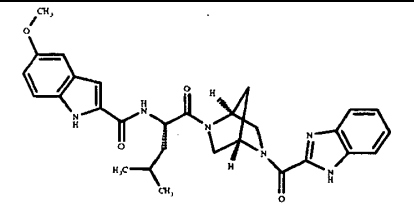
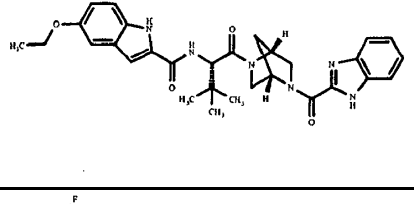
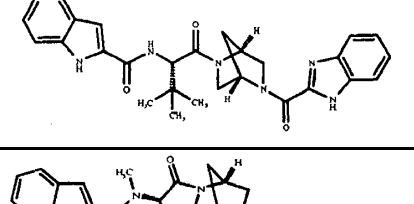
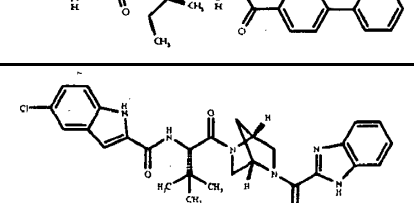
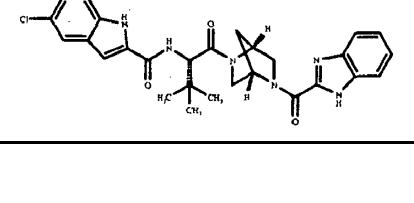
Tabla 6

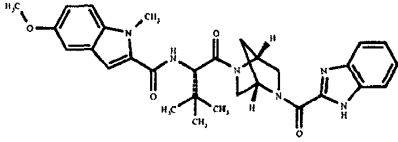
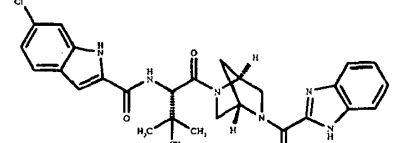
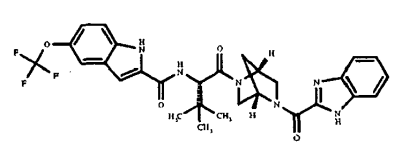
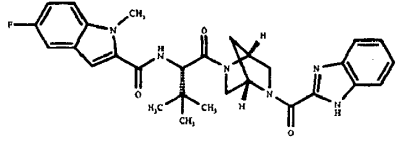
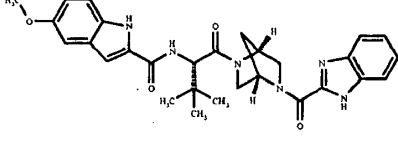
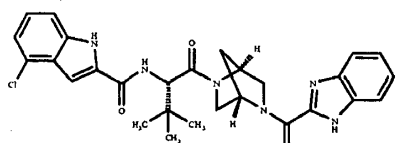
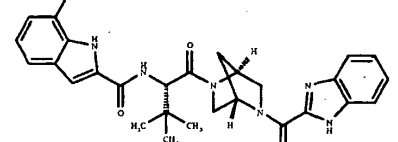
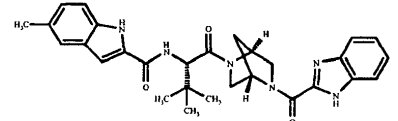
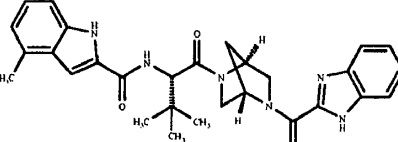
Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
132		<i>N</i> -((1 <i>R</i>)-1-[[[(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-(1 <i>H</i> -indol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-2,2-dimetilpropil)-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	498,3
133		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-[[[(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-[(5-ciclohexil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-2-metilpropil]-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	528,4

Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
134		N-[(1S)-2-((1S,4S)-5-[(5-ciclohexil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-2-oxo-1-(fenilmetil)etil]-1H-indol-2-carboxamida	576,3
135		N-[(1S,2S)-1-((1S,4S)-5-[(5-ciclohexil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2-metilbutil]-1H-indol-2-carboxamida	542,3
136		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-3-metilbutil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	531,3
137		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-3-metilbutil)-1H-indol-2-carboxamida	499,2
138		N-[(1S)-2,2-dimetil-1-((1S,4S)-5-[(5-fenil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-4-metil-1H-indol-2-carboxamida	550,3
139		N-[(1S)-2-[(1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-2-oxo-1-(fenilmetil)etil]-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida	551,3
140		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2-metilpropil)-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida	503,3
141		N-((1S,2S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2-metilbutil)-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida	517,3

Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
142		N-((1S)-2-((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-2-oxo-1-(fenilmetil)etil)-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida	551,1
143		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonil)-2-metilpropil)-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida	503,3
144		N-((1S,2S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonil)-2-metilbutil)-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida	517,3
145		N-((1S)-2-((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-2-oxo-1-(fenilmetil)etil)-1H-indol-2-carboxamida	533,2
146		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonil)-2-metilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	485,2
147		N-((1S,2S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonil)-2-metilbutil)-1H-indol-2-carboxamida	499,3
148		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-5,7-difluoro-1H-indol-2-carboxamida	535,1
149		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-5,6-difluoro-1H-indol-2-carboxamida	535,1

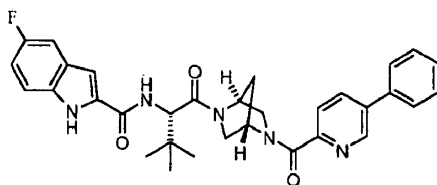
Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
150		N-((1S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]carbonyl]-2,2-dimetilpropil)-4,6-difluoro-1H-indol-2-carboxamida	535,2
151		N-(1S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]carbonyl]-3-metilbutil]-5,6-dicloro-1H-indol-2-carboxamida	567,3
152		N-((1S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]carbonyl]-3-metilbutil]-5,7-difluoro-1H-indol-2-carboxamida	535,3
153		N-((1S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]carbonyl]-3-metilbutil]-5,6-difluoro-1H-indol-2-carboxamida	535,3
154		N-((1S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]carbonyl]-3-metilbutil]-4,6-difluoro-1H-indol-2-carboxamida	535,3
155		N-((1S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]carbonyl]-3-metilbutil]-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida	517,3
156		N-((S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]carbonyl]-3-metilbutil]-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida	517,3
157		N-((1S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]carbonyl]-3-metilbutil]-4-fluoro-1H-indol-2-carboxamida	517,3

Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
158		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-3-metilbutil)-7-metil-1H-indol-2-carboxamida	513,3
159		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-3-metilbutil)-5-metil-1H-indol-2-carboxamida	513,3
160		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-3-metilbutil)-4-metil-1H-indol-2-carboxamida	513,3
161		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-3-metilbutil)-5-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxamida	529,2
162		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-2,2-dimetilpropil)-5-(etiloxi)-1H-indol-2-carboxamida	543,1
163		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-2,2-dimetilpropil)-4-fluoro-1H-indol-2-carboxamida	517,3
164		N-metil-N-((1S,2S)-2-metil-1-(((1S,4S)-5-((5-fenil-2-piridinil)carbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)butil)-1H-indol-2-carboxamida	550,3
165		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-2,2-dimetilpropil)-5-cloro-1H-indol-2-carboxamida	533,1

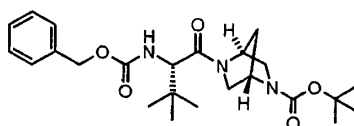
Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
166		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-2,2-dimetilpropil)-1-metil-5-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxamida	543,3
167		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-2,2-dimetilpropil)-6-cloro-1H-indol-2-carboxamida	533,3
168		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-2,2-dimetilpropil)-5-[(trifluorometil)oxi]-1H-indol-2-carboxamida	583,3
169		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	531,1
170		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-2,2-dimetilpropil)-5-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxamida	529,3
171		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-2,2-dimetilpropil)-4-cloro-1H-indol-2-carboxamida	533,2
172		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-2,2-dimetilpropil)-7-metil-1H-indol-2-carboxamida	513,3
173		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-2,2-dimetilpropil)-5-metil-1H-indol-2-carboxamida	513,3
174		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-2,2-dimetilpropil)-4-metil-1H-indol-2-carboxamida	513,3

Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
175		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-2,2-dimetilpropil)-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida	517,3
176		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-2,2-dimetilpropil)-6-fluoro-1H-indol-2-carboxamida	517,3
177		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)-2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida	517,3

Ejemplo 178

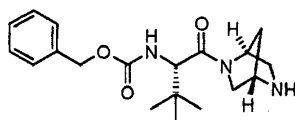


5 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((5-fenil-2-piridinil)carbonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbonyl)propil)-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida



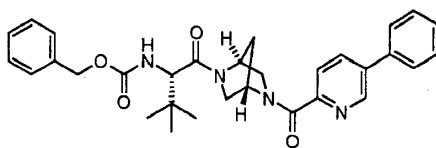
(1S,4S)-5-(3-metil-N-(((fenilmetil)oxi)carbonyl)-L-valil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

10 Una mezcla de 3-metil-N-(((fenilmetil)oxi)carbonyl)-L-valina (1,55 g, 5,84 mmol), (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,1 g, 5,56 mmol), EDC (1,28 g, 111 mmol), HOBT (150 mg, 1,11 mmol), NMM (1,69 g, 16,7 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con agua y CH₂Cl₂. Se separaron las dos capas; la orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título (2,5 g) como un sólido amarillo pálido. LCMS (m/z): 446,2 (M+H).



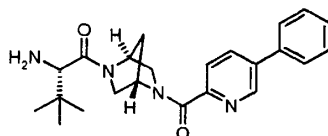
((1S)-1-(((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbonyl)-2,2-dimetilpropil)carbamato de fenilmetil

15 Una disolución de (1S,4S)-5-(3-metil-N-(((fenilmetil)oxi)carbonyl)-L-valil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,5 g, 5,5 mmol) en 30 ml de TFA/DCM (20%) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se hizo básica por adición de hidróxido de sodio, después se extrajo con DCM (3 x 50 mL). El DCM se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (1,8 g) como un aceite marrón pálido. LCMS (m/z): 346,1 (M+H).



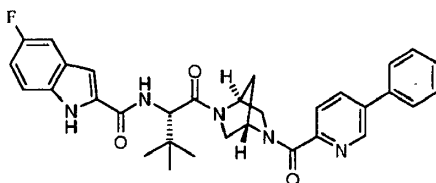
[(1S)-2,2-dimetil-1-((1S,4S)-5-[(5-fenil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]carbamato de fenilmetilo

- 5 Una mezcla de {(1S)-1-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilcarbonil]-2,2-dimetilpropil}carbamato de fenilmetilo (826 mg, 2,39 mmol), ácido 5-fenil-2-piridinacarboxílico (500 mg, 2,5 mmol), EDC (550 mg, 2,87 mmol), HOBT (65 mg, 0,48 mmol), NMM (736 mg, 7,17 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con agua y CH₂Cl₂. Se separaron las dos capas; la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (1,3 g) como un aceite marrón pálido. LCMS (m/z): 527,3 (M+H).



- 10 [(1S)-2,2-dimetil-1-((1S,4S)-5-[(5-fenil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]amina

- 15 Se disolvió [(1S)-2,2-dimetil-1-((1S,4S)-5-[(5-fenil-2-piridinil)carbonyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonyl]propil]carbamato de fenilmetilo (1,3 g, 2,47 mmol) en metanol (40 ml). Después, se añadió Pd/C al 5% (200 mg) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se hidrogenó a 310,3 kPa (45 psi) en una atmósfera de hidrógeno durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (0,9 g) como un aceite amarillo. LCMS (m/z): 393,1 (M+H).



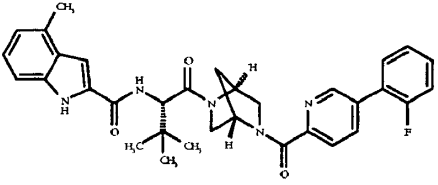
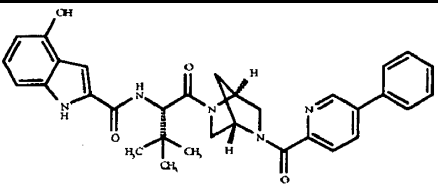
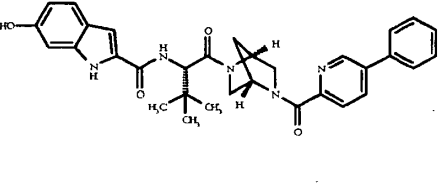
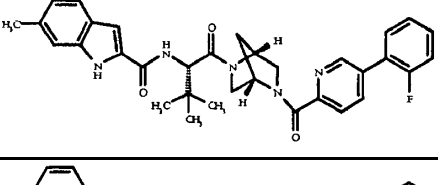
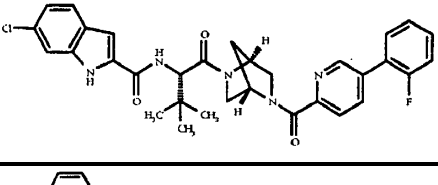
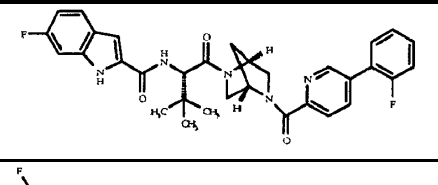
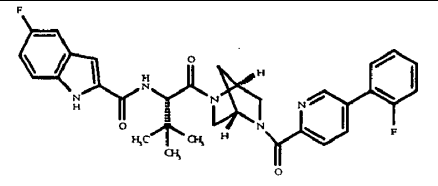
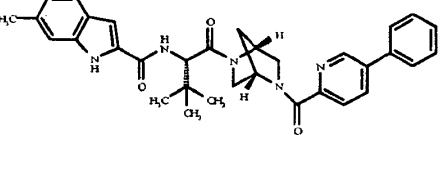
N-[(1S)-2,2-dimetil-1-((1S,4S)-5-[(5-fenil-2-piridinil)carbonyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida

- 20 Una disolución de [(1S)-2,2-dimetil-1-((1S,4S)-5-[(5-fenil-2-piridinil)carbonyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonyl]propil]amina (100 mg, 0,25 mmol), ácido 5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxílico (48 mg, 0,26 mmol), EDC (58 mg, 0,3 mmol), HOBT (7 mg, 0,05 mmol), NMM (77 mg, 0,76 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se lavó con hidróxido de sodio 1 N (2 x 3 mL), agua (2 x 10 mL). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron para dar el producto bruto, que se purificó por HPLC de fase inversa. La concentración de las fracciones deseadas que contenían el producto dio el compuesto del título (66 mg) como un sólido amarillo pálido. LCMS (m/z): 554,3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,90 - 1,10 (m, 9 H), 1,80 - 2,15 (m, 2 H), 3,45 - 4,20 (m, 4 H), 4,60 - 5,55 (m, 3 H), 6,90 - 7,60 (m, 10 H), 7,80 - 8,10 (m, 2 H), 8,55 - 8,90 (m, 1 H), 9,20 - 9,55 (m, 1 H)

Ejemplos 179-192

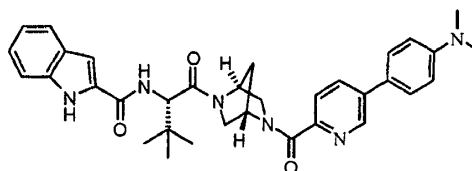
- 30 Los compuestos en la Tabla 7 se prepararon por un método similar al descrito para la preparación de *N*-[(1S)-2,2-dimetil-1-((1S,4S)-5-[(5-fenil-2-piridinil)carbonyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonyl]propil]-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida (Ejemplo 178). Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

Tabla 7

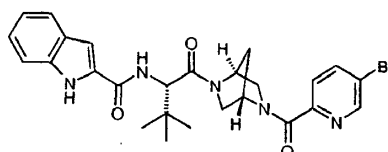
Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
179		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-([5-(2-fluorofenil)-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-4-metil-1H-indol-2-carboxamida	568,2
180		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-([5-fenil-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-4-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida	552,3
181		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-([5-fenil-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida	552,3
182		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-([5-(2-fluorofenil)-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-6-metil-1H-indol-2-carboxamida	568,3
183		6-cloro-N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-([5-(2-fluorofenil)-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	588,1
184		6-fluoro-N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-([5-(2-fluorofenil)-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	572,3
185		5-fluoro-N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-([5-(2-fluorofenil)-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	572,2
186		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-([5-fenil-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-6-metil-1H-indol-2-carboxamida	550,3

Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
187		6-cloro-N-[(1S)-2,2-dimetil-1-((1S,4S)-5-[(5-fenil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida	570,3
188		N-[(1S)-2,2-dimetil-1-((1S,4S)-5-[(5-fenil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-6-fluoro-1H-indol-2-carboxamida	554,3
189		N-((1S)-1-[(1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-N-metil-1H-indol-2-carboxamida	513,3
190		N-[(1S)-2,2-dimetil-1-((1S,4S)-5-[(5-fenil-2-pirimidinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-N-metil-1H-indol-2-carboxamida	551,2
191		N-[(1S)-2,2-dimetil-1-((1S,4S)-5-[(1-fenil-1H-imidazol-4-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-N-metil-1H-indol-2-carboxamida	539,3
192		N-[(1S)-2,2-dimetil-1-((1S,4S)-5-[(5-fenil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-N-metil-1H-indol-2-carboxamida	550,2

Ejemplo 193

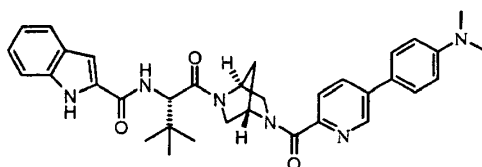


5 N-((1S)-1-[(1S,4S)-5-((5-[4-(dimetilamino)fenil]-2-piridinil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida



N-[(1S)-1-((1S,4S)-5-[(5-bromo-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida

- 5 Una mezcla de *N*-{[(1*S*)-1-[(1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilcarbonil]-2,2-dimetilpropil]-1*H*-indol-2-carboxamida (5 g, 14,11 mmol), ácido 5-bromo-2-piridinacarbóxico (2,85 g, 14,11 mmol), EDC (2,7 g, 14,11 mmol), HOBT (1,91 g, 14,11 mmol), NMM (2,14 g, 21,14 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se diluyó con agua. Se separaron las dos capas y la orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. y HCl 1 N. La disolución orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (7 g) como un sólido amarillo. LCMS (m/z): 540,2 (M+H).



N-((1*S*)-1-[[[(1*S*,4*S*)-5-((5-[4-(dimetilamino)fenil]-2-piridinil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1*H*-indol-2-carboxamida

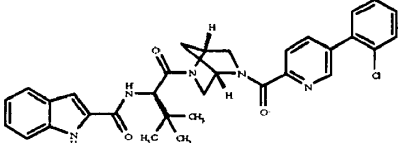
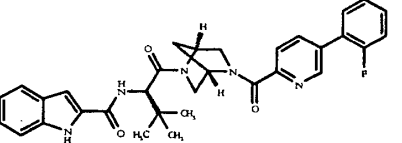
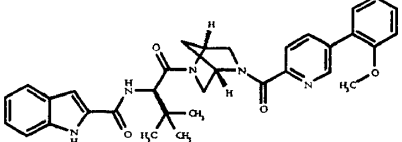
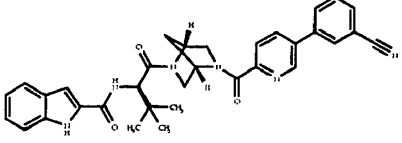
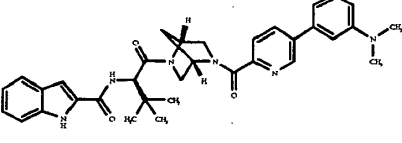
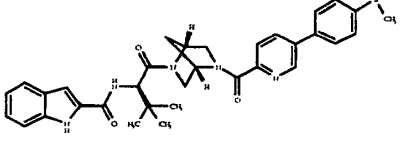
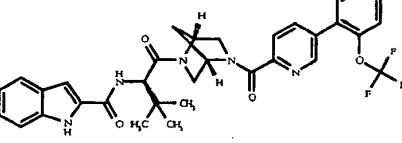
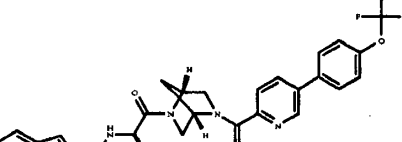
- 10 Una mezcla de *N*-[(1*S*)-1-((1*S*,4*S*)-5-[(5-bromo-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1*H*-indol-2-carboxamida (100 mg, 0,186 mmol), ácido [4-(dimetilamino)fenil]borónico (31 mg, 0,186 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (10 mg, 0,009 mmol), carbonato de potasio (26 mg, 0,186 mmol) en tolueno (6 mL), etanol (2 mL), y agua (0,5 mL) se calentó hasta 80 °C durante 10 h en una atmósfera de nitrógeno. La disolución se concentró y el residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa. La concentración de las fracciones deseadas que contenían el producto dio el compuesto del título (45 mg) como un sólido marrón pálido. LCMS (m/z): 579,3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,90 - 1,20 (m, 9 H), 1,80 - 2,20 (m, 2 H), 2,90 - 3,15 (m, 6 H), 3,50 - 4,20 (m, 4 H), 4,60 - 5,60 (m, 4 H), 6,90 - 7,70 (m, 9 H), 7,80 - 8,10 (m, 2 H), 8,60 - 8,85 (m, 1 H), 9,15 - 9,45 (m, 1 H)

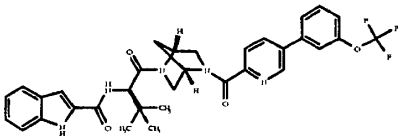
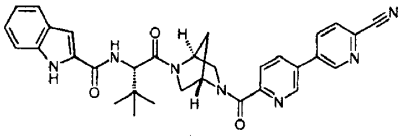
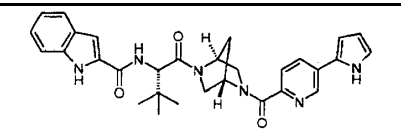
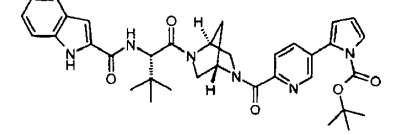
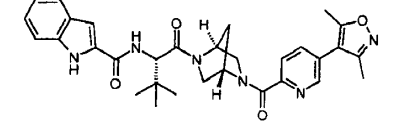
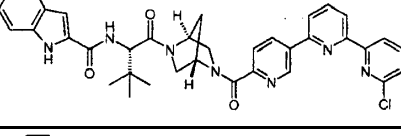
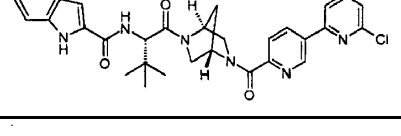
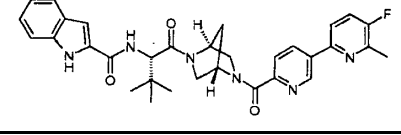
Ejemplos 194-213

- 20 Los compuestos en la Tabla 8 se prepararon por un método similar al descrito para la preparación de *N*-((1*S*)-1-[[[(1*S*,4*S*)-5-((5-[4-(dimetilamino)fenil]-2-piridinil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1*H*-indol-2-carboxamida (Ejemplo 193). Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

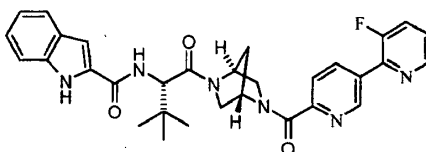
Tabla 8

Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
194		ácido 2-[6-(((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-[N-(1 <i>H</i> -indol-2-ilcarbonil)-3-metil-L-valil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-3-piridinil]benzoico	580,3
195		ácido 4-[6-(((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-[N-(1 <i>H</i> -indol-2-ilcarbonil)-3-metil-L-valil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-3-piridinil]benzoico	580,3
196		<i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-[[[(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-((5-[2-(etilo)fenil]-2-piridinil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	580,3
197		<i>N</i> -((1 <i>S</i>)-2,2-dimetil-1-[[[(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-((5-(2-metilfenil)-2-piridinil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	550,3

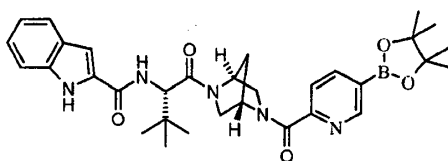
Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
198		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-(2-clorofenil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	570,2
199		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-(2-fluorofenil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	554,3
200		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(2-(metiloxi)fenil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida	566,2
201		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-(3-cianofenil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	561,3
202		N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-(3-(dimetilamino)fenil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida	579,4
203		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida	614,3
204		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(2-((trifluorometil)oxi)fenil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida	620,3
205		N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(4-((trifluorometil)oxi)fenil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida	620,3

Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
206		N-[(1S)-2,2-dimetil-1-((1S,4S)-5-[(5-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil)-2-piridinil]carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida	620,3
207		N-[(1S)-1-((1S,4S)-5-[(6'-ciano-3,3'-bipiridin-6-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida	562,3
208		N-[(1S)-2,2-dimetil-1-((1S,4S)-5-[(5-(1H-pirrol-2-il)-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-1H-indol-2-carboxamida	525,3
209		2-[6-(((1S,4S)-5-[N-(1H-indol-2-ilcarbonil)-3-metil-L-valil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-3-piridinil]-1H-pirrol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	625,3
210		N-[(1S)-1-((1S,4S)-5-[(5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida	555,3
211		N-[(1S)-1-((1S,4S)-5-[(6-cloro-2,2':6',3"-terpiridin-6"-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida	648,2
212		N-[(1S)-1-((1S,4S)-5-[(6-cloro-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida	571,2
213		N-[(1S)-1-((1S,4S)-5-[(5-fluoro-6-metil-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida	569,3

Ejemplo 214

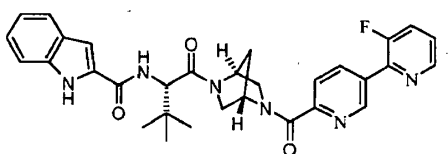


N-[(1S)-1-((1S,4S)-5-[(3-fluoro-2,3'-bipiridin-6'-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida



N-{((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1*H*-indol-2-carboxamida

Una mezcla de *N*-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-bromo-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1*H*-indol-2-carboxamida (600 mg, 1,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (624 mg, 1,67 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (60 mg, 0,073 mmol), acetato de potasio (327 mg, 3,33 mmol) se llevó a reflujo en 1,4-dioxano seco (10 mL) en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Después de la conclusión, se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 18 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró para dar el compuesto del título (800 mg) como un aceite negro. LCMS (m/z): 504,2 (M-81).



N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[[3-fluoro-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1*H*-indol-2-carboxamida

Una mezcla de *N*-{((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1*H*-indol-2-carboxamida (150 mg, 0,26 mmol), 2-bromo-3-fluoropiridina (69 mg, 0,38 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0,018 mmol), carbonato de sodio (55 mg, 0,52 mmol) en 1,4-dioxano seco (2 mL) y agua (1 mL) se llevó a reflujo durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La disolución se concentró y el residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa. La concentración de las fracciones deseadas que contenían el producto dio el compuesto del título (21 mg) como un sólido marrón pálido. LCMS (m/z): 555,3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,90 - 1,10 (m, 9 H), 1,80 - 2,25 (m, 2 H), 3,50 - 4,30 (m, 4 H), 4,15 - 5,10 (m, 3 H), 7,00 - 7,75 (m, 8 H), 7,95 - 8,70 (m, 3 H), 9,00 - 9,30 (m, 1 H), 9,40 - 9,70 (m, 1 H)

Ejemplos 215-217

Los compuestos en la Tabla 9 se prepararon por un método similar al descrito para la preparación de *N*-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[[3-fluoro-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1*H*-indol-2-carboxamida (Ejemplo 214). Como se apreciará por los expertos en la materia, estos ejemplos análogos pueden implicar variaciones en las condiciones de reacción generales.

Tabla 9

Ej N°	Estructura	Nombre	LCMS [M+1] ⁺
215		<i>N</i> -[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[3-metil-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	551,3
216		<i>N</i> -[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[[3-cloro-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	571,2
217		<i>N</i> -[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[3-(metiloxi)-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil]-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	567,3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-indol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;

5 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((5-fenil-2-tienil)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-((2R)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;

10 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-((6-fluoro-1H-indol-2-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-((7-fluoro-1H-indol-2-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((7-(metiloxi)-1H-indol-2-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;

15 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-indazol-3-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-((1S)-1-(((S,4S)-5-(1H-indol-7-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;

20 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-indol-6-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((7-metil-1H-indol-2-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((5-(metiloxi)-1H-indol-2-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;

25 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((5-metil-1H-indol-2-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-((5-fluoro-1H-indol-2-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;

30 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-indol-4-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((1-metil-1H-indol-2-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-indol-3-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;

35 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-indol-5-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1-benzotien-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;

40 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(2-indolizini)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1-benzofuran-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;

N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((6-(metiloxi)-1H-indol-2-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;

45 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((6-metil-1H-indol-2-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;

- N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[(6-cloro-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[4-(metiloxi)-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 5 N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[(4-fluoro-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[(1,1-dioxido-1,2-benzisotiazol-2(3H)-il)acetil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 10 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[(5-cloro-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[(4,5-dimetil-2-tienil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 15 N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[(2,6-dicloro-3-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[(4-cloro-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 20 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(4-metil-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(5-fenil-1,3-oxazol-4-il)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 25 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 30 2-(((1S,4S)-5-[N-(1H-indol-2-ilcarbonil)-3-metil-L-valil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-1H-indol-5-carboxilato de metilo;
- N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-(1-benzotien-2-ilacetil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 35 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-metil-2-[4-(metiloxi)fenil]-1,3-oxazol-4-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 40 N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[[6-(dimetilamino)-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(2-fenil-1H-imidazol-4-il)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[2-fenil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 45 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-fenil-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;

- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[4-(4-morfolinil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[6-(1-pirrolidinil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 5 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-((5-[[fenilamino]carbonil]-2-piridinil)carbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(3-isoquinolinilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 10 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(1-pirrolidinilcarbonil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-(1,3-tiazol-4-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-(1,3-tiazol-5-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 15 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((S,4S)-5-[[5-fenil-2-pirimidinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 20 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(4-piridinil)-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((S,4S)-5-[[5-ciano-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 6'-(((1S,4S)-5-[N-(1H-indol-2-ilcarbonil)-3-metil-L-valil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,3'-bipiridina-5-carboxamida;
- 25 6'-(((1S,4S)-5-[N-(1H-indol-2-ilcarbonil)-3-metil-L-valil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,3'-bipiridina-5-carboxilato de metilo;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(1H-tetrazol-5-il)-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 30 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-(4-cianofenil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-metil-N-((1S)-2-metil-1-(((1S,4S)-5-[[5-fenil-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-metil-N-((1S)-3-metil-1-(((S,4S)-5-[[5-fenil-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)butil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 35 N-metil-N-((1S)-1-metil-2-oxo-2-(((1S,4S)-5-[[5-fenil-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)etil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-fenil-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-N-etil-1H-indol-2-carboxamida;
- 40 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(1-pirrolidinil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-(1-hidroxiciclohexil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(4-morfolinil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 45 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-fenil-2-pirazinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;

- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[6-(4-morfolinil)-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 5 N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[(6-amino-1H-indol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[(5-etil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 10 N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[(5-ciclopentil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[(5-ciclohexil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(1-metiletil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 15 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(2-metilpropil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(feniloxi)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 20 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(4-fenil-1H-pirrol-2-il)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-(3,3'-bipiridin-6-il)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-(2,6-dimetil-4-morfolinil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 25 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(6-metil-5-fenil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(4-metil-5-fenil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 30 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(3-metil-5-fenil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S,2S)-2-metil-1-(((1S,4S)-5-[[5-[2-(metiloxi)fenil]-2-pirimidinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)butil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S,2S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-(2-fluorofenil)-2-pirimidinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2-metilbutil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 35 N-[(1S,2S)-2-metil-1-(((1S,4S)-5-[(5-fenil-2-pirimidinil)carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)butil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-[2-(metiloxi)fenil]-2-pirimidinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 40 N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-(2-fluorofenil)-2-pirimidinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(1-piperidinil)-2-pirimidinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 45 N-[(S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-[4-(1,1-dimetiletil)-1-piperazinil]-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;

- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(4-metil-1-piperazinil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-(4-etil-1-piperazinil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 5 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(1-piperidinil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 10 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((S,4S)-5-[[5-(2-pirimidinil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 15 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-(1-ciclohexen-1-il)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida; 7-fluoro-N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(2-indolizinilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[7-(metiloxi)-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- 7-fluoro-N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[6-fluoro-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 20 7-fluoro-N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[7-fluoro-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[2S)-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 25 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-butil-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-ciclohexil-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(trifluorometil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 30 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[1,3-benzoxazol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 35 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-fenil-1H-pirrol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-bromo-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1R,4R)-5-[[5-fenil-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 40 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[3-bifenilil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[4-cloro-3-bifenilil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 45 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[1-(2-piridinil)-4-piperidinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[1-fenil-1H-imidazol-4-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;

- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[6-(metiloxi)-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[6-cloro-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- 5 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[6-metil-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-metil-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- 10 7-fluoro-N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[4-fluoro-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 6-cloro-N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[6-fluoro-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 6-cloro-N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[6-(metiloxi)-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 15 6-cloro-N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[6-metil-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 6-cloro-N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[4-fluoro-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 20 6-cloro-N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[7-fluoro-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 6-cloro-N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[6-cloro-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 6-cloro-N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[2-indolizinilcarbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 25 6-cloro-N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-metil-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 6-cloro-N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[7-(metiloxi)-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 30 6-cloro-N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[7-(metiloxi)-1H-indol-2-il]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[1H-bencimidazol-2-ilcarbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-6-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1R)-1-(((1S,4S)-5-[[1H-indol-2-ilcarbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 35 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-ciclohexil-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2-metilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2-(((1S,4S)-5-[[5-ciclohexil-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)-2-oxo-1-(fenilmetil)etil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 40 N-((1S,2S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-ciclohexil-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2-metilbutil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[1H-bencimidazol-2-ilcarbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-3-metilbutil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[1H-bencimidazol-2-ilcarbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-3-metilbutil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 45 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-fenil-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-4-metil-1H-indol-2-carboxamida;

- N-[(1S)-2-[(1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]-2-oxo-1-(fenilmetil)etil]-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-2-metilpropil]-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- 5 N-((1S,2S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-2-metilbutil]-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2-[(1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]-2-oxo-1-(fenilmetil)etil]-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- 10 N-((1S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-2-metilpropil]-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S,2S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-2-metilbutil]-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2-[(1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]-2-oxo-1-(fenilmetil)etil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 15 N-((1S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-2-metilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S,2S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-2-metilbutil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 20 N-((1S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-2,2-dimetilpropil]-5,7-difluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-2,2-dimetilpropil]-5,6-difluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-2,2-dimetilpropil]-4,6-difluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- 25 N-((1S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-3-metilbutil]-5,6-dicloro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-3-metilbutil]-5,7-difluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- 30 N-((1S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-3-metilbutil]-5,6-difluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-3-metilbutil]-4,6-difluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-3-metilbutil]-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- 35 N-((1S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-3-metilbutil]-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-3-metilbutil]-4-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- 40 N-((1S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-3-metilbutil]-7-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-3-metilbutil]-5-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-3-metilbutil]-4-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- 45 N-((1S)-1-[[[(1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil]-3-metilbutil]-5-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxamida;

- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-5-(etiloxi)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-4-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- 5 N-metil-N-((1S,2S)-2-metil-1-(((1S,4S)-5-[(5-fenil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)butil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-5-cloro-1H-indol-2-carboxamida;
- 10 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1-metil-5-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-6-cloro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-5-[(trifluorometil)oxi]-1H-indol-2-carboxamida;
- 15 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-5-(metiloxi)-1H-indol-2-carboxamida;
- 20 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-4-cloro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-7-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-5-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- 25 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-4-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-7-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- 30 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-6-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[(5-(2-fluorofenil)-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-4-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- 35 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(5-fenil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-4-idroxi-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(5-fenil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-6-idroxi-1H-indol-2-carboxamida;
- 40 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[(5-(2-fluorofenil)-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-6-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- 6-cloro-N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[(5-(2-fluorofenil)-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 6-fluoro-N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[(5-(2-fluorofenil)-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 45 5-fluoro-N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[(5-(2-fluorofenil)-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;

- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(5-fenil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-6-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- 6-cloro-N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(5-fenil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 5 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(5-fenil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-6-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(5-fenil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida;
- 10 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-(1H-bencimidazol-2-ilcarbonil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-N-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(5-fenil-2-pirimidinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-N-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(1-fenil-1H-imidazol-4-il)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-N-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- 15 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(5-fenil-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-N-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-({5-[4-(dimetilamino)fenil]-2-piridinil)carbonil}-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 20 ácido 2-[6-(((1S,4S)-5-[N-(1H-indol-2-ilcarbonil)-3-metil-L-valil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-3-piridinil]benzoico;
- ácido 4-[6-(((1S,4S)-5-[N-(1H-indol-2-ilcarbonil)-3-metil-L-valil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-3-piridinil]benzoico;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-({5-[2-(etiloxi)fenil]-2-piridinil)carbonil}-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 25 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(5-(2-metilfenil)-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[(5-(2-clorofenil)-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 30 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[(5-(2-fluorofenil)-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-({5-[2-(metiloxi)fenil]-2-piridinil)carbonil}-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[(5-(3-cianofenil)-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 35 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-({5-[3-(dimetilamino)fenil]-2-piridinil)carbonil}-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-({5-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-piridinil)carbonil}-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 40 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(5-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(5-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[(5-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-2-piridinil)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil]-1H-indol-2-carboxamida;
- 45 N-[(1S)-1-(((1S,4S)-5-[(6'-ciano-3,3'-bipiridin-6-il)carbonil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil]-1H-indol-2-carboxamida;

- N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[5-(1H-pirrol-2-il)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 2-[6-((1S,4S)-5-[N-(1H-indol-2-ilcarbonil)-3-metil-L-valil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-3-piridinil]-1H-pirrol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo;
- 5 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-2-piridinil]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[6-cloro-2,2':6',3"-terpiridin-6"-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 10 N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[6-cloro-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[5-fluoro-6-metil-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[3-fluoro-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 15 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[3-metil-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-((1S)-1-(((1S,4S)-5-[[3-cloro-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 20 N-((1S)-2,2-dimetil-1-(((1S,4S)-5-[[3-(metiloxi)-2,3'-bipiridin-6'-il]carbonil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)carbonil]propil)-1H-indol-2-carboxamida;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
3. Un compuesto para uso en terapia, en donde el compuesto es un compuesto definido en la reivindicación 1.
- 25 4. Un compuesto para uso en el tratamiento o prevención de una afección, en donde la afección se selecciona del grupo que consiste en aterosclerosis, trastornos relacionados con edema intestinal, edema abdominal postquirúrgico, edema local y sistémico, retención de líquidos, septicemia, hipertensión, inflamación, disfunciones relacionadas con los huesos e insuficiencia cardiaca congestiva, trastornos pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión pulmonar inducida por respirador, edema pulmonar inducido por altitud elevada, síndrome de distrés respiratorio agudo, fibrosis pulmonar, sinusitis/rinitis, asma, vejiga hiperactiva, dolor, enfermedad cardiovascular, disfunción renal y osteoartritis, en donde el compuesto es como se define en la reivindicación 1.
- 30 5. Un compuesto para el uso según la reivindicación 4, en donde la afección se selecciona del grupo que consiste en insuficiencia cardiaca congestiva, vejiga hiperactiva, dolor, enfermedad cardiovascular u osteoartritis
6. Un compuesto para uso según la reivindicación 5, en donde la afección es insuficiencia cardiaca congestiva.
- 35 7. Un compuesto para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde el compuesto se administra por vía oral.
8. Un compuesto para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde el compuesto se administra por vía intravenosa.