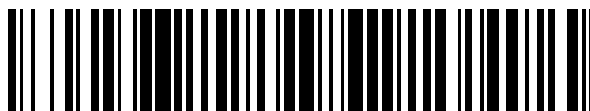


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 868**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01) A61K 31/427	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01) A61K 31/428	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) A61K 31/4545	(2006.01)
C07D 403/06	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01)	
C07D 417/06	(2006.01)	
C07D 417/14	(2006.01)	
A61K 31/4155	(2006.01)	
A61K 31/4439	(2006.01)	
A61K 31/416	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.07.2016 PCT/IB2016/054290**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.03.2017 WO17042643**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2016 E 16750259 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 3347349**

54 Título: **Derivados de fluorindol como moduladores alostéricos positivos del receptor muscarínico M1**

30 Prioridad:
10.09.2015 IN 4809CH2015

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.03.2020

73 Titular/es:
**SUVEN LIFE SCIENCES LIMITED (100.0%)
Serene Chambers, Road - 5 Avenue - 7, Banjara Hills
Hyderabad, Telangana 500034, IN**

72 Inventor/es:
**NIROGI, RAMAKRISHNA;
SHINDE, ANIL KARBHARI;
MOHAMMED, ABDUL RASHEED;
SUBRAMANIAN, RAMKUMAR;
BENADE, VIJAY SIDRAM;
BHYRAPUNENI, GOPINADH y
JASTI, VENKATESWARLU**

74 Agente/Representante:
SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 750 868 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

Derivados de fluoroindol como moduladores alostéricos positivos del receptor muscarínico M1

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), o sus formas isotópicas, estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables como moduladores alostéricos positivos del receptor muscarínico M1 (M1 PAM). La presente invención también describe composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y su uso.

Antecedentes de la invención

10 Los receptores de acetilcolina muscarínicos (mAChR) que pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) de clase A, se expresan ampliamente en todo el cuerpo. Hasta la fecha se han identificado cinco subtipos denominados M1 a M5 que responden al neurotransmisor endógeno acetilcolina (ACh). Desempeñan un papel clave en la regulación de la actividad de muchas funciones importantes del sistema nervioso central y periférico, incluida la función cognitiva. M1, M3 y M5 se acoplan a Gq, mientras que M2 y M4 se acoplan vía Gi/o a vías de señalización aguas abajo y sistemas efectores asociados (Critical Reviews in Neurobiology, 1996, 10, 69-99; Pharmacology & Therapeutics, 2008, 117, 232-243). M2 y M3 están altamente expresados en la periferia y se sabe que están involucrados en la motilidad gastrointestinal (GI) y las respuestas parasimpáticas tal como la salivación (Life Sciences, 1993, 52, 441-448). El receptor muscarínico M1 se expresa predominantemente en las regiones cerebrales tales como la corteza, el hipocampo y la amígdala que participan en la cognición y, por lo tanto, se espera que la activación selectiva del receptor M1 aumente el rendimiento cognitivo (Annals of Neurology, 2003, 54, 144 - 146).

20 Xanomeline, un agonista del receptor de acetilcolina muscarínico con selectividad razonable para los subtipos M1 y M4, produjo efectos significativos sobre la cognición en un ensayo clínico de la enfermedad de Alzheimer (AD) (Alzheimer Disease and Associated Disorders, 1998, 12(4), 304-312) aunque los efectos secundarios gastrointestinales condujeron a una alta tasa de abandono en los ensayos clínicos. Existe un alto grado de conservación entre los subtipos de receptores muscarínicos en sus sitios de unión al ligando de acetilcolina ortostéricos, lo que dificulta la identificación de un agonista selectivo de M1.

30 Para evitar este problema de selectividad y seguridad, un enfoque alternativo consiste en desarrollar M1 PAM que actúa en el sitio de unión alostérico menos conservado. Merck informó el desarrollo de M1 PAM, PQCA (ácido 1-[[4-ciano-4-(piridina-2-il)piperidin-1-il]metil]-4-oxo-4H-quinolizina-3-carboxílico). Este compuesto es altamente selectivo para M1 sobre los otros subtipos de receptores muscarínicos y se encontró eficaz en varios modelos preclínicos de cognición (Psychopharmacology, 2013, 225(1), 21-30) sin efectos secundarios gastrointestinales a dosis iguales o inferiores a un margen de cinco veces de la dosis eficaz mínima requerida para mejorar la cognición. En estudios preclínicos se demostró que la activación de M1 aumenta la concentración de acetilcolina del neurotransmisor en el cerebro. Además, la activación de M1 tiene potencial como terapia modificadora de la enfermedad para la AD al cambiar el procesamiento de la APP hacia la vía de la α -secretasa no amiloidogénica y al disminuir la hiperfosforilación de la τ . Los moduladores alostéricos positivos en el receptor M1 han demostrado aumentar la generación de sAPP α *in-vitro* (The Journal of Neuroscience, 2009, 29, 14271-14286). Por lo tanto, los M1 PAM proporcionan un enfoque para tratar tanto el tratamiento sintomático como el de modificación de la enfermedad de los déficits cognitivos en la AD y la esquizofrenia.

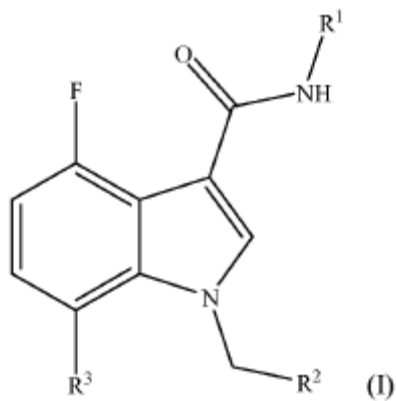
40 Las publicaciones de solicitud de patente PCT, los documentos WO2015049574A1, WO2015044072A1, WO2015028483, WO2007067489, y WO2011149801 han descrito algunos compuestos M1 PAM. La solicitud de patente PCT, el documento WO2001058869 y la Patente de los Estados Unidos US4616009 describe algunos de los compuestos de indol útiles en medicamentos. Si bien se han descrito varios M1 PAM en la literatura hasta la fecha, no se lanza al mercado ningún medicamento que actúe como M1 PAM.

45 Para fármacos con una acción prevista en el sistema nervioso central (CNS), el compuesto debería cruzar la barrera hematoencefálica o, en otras palabras, los compuestos deberían poseer propiedades de penetración cerebral. Es una hipótesis comúnmente aceptada que el fármaco libre o no unido está disponible para la interacción con objetivos farmacológicos y toxicológicos en el cerebro. Esta hipótesis se conoce como la hipótesis del fármaco libre en farmacocinética (Current Opinion in Drug Discovery & Development, 2005, 8, 505-512; Expert Opinion on Drug Discovery, 2007, 2, 51-64; Pharmaceutical Research, 2008, 25, 1737-1750; Current Drug Metabolism, 2008, 9, 46-59; Journal of Pharmaceutical Sciences, 2010, 99, 1107-1122).

50 Aunque las técnicas anteriores describen compuestos de M1 PAM que son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el CNS, existe un problema de poca penetración cerebral y disponibilidad de fracción libre. Por lo tanto, existe una necesidad y un alcance insatisfechos para descubrir y desarrollar nuevos M1 PAM con buena penetración cerebral y fracción libre adecuada. Tales compuestos pueden tener eficacia a dosis mucho más bajas, aumentando así el margen de seguridad sobre la dosis de eficacia. Los compuestos M1 PAM de la presente invención resuelven el problema de la penetración cerebral, así como la disponibilidad de fracción libre en el cerebro, por lo tanto, muy eficaz en el tratamiento de trastornos relacionados con el CNS.

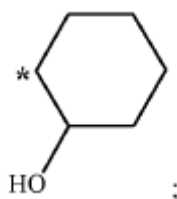
Resumen de la invención

En el primer aspecto, la presente invención se refiere a PAM del receptor muscarínico M1 del compuesto de fórmula (I),

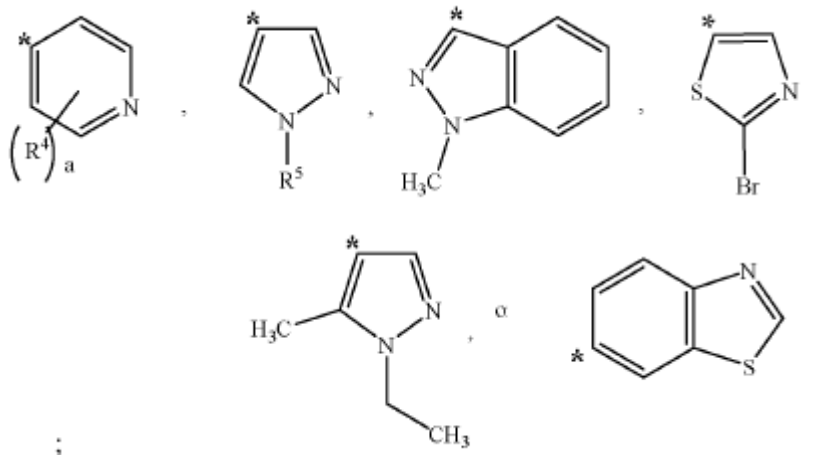


5 en la que:

R¹ es



R² es



10 en la que * representa el punto de unión;

R³ es flúor o hidrógeno;

R⁴ es halógeno, -S-CH₃ o hidrógeno;

R⁵ es -CH₃, -CH₂CH₂F o hidrógeno; y

a es 1 o 2;

15 o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

5 En otro aspecto más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como M1 PAM.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de diversos trastornos seleccionados de AD, esquizofrenia, trastornos cognitivos, dolor o trastornos del sueño.

10 En otro aspecto más, la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I) para uso en la modulación alostérica positiva del receptor muscarínico M1.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Efecto del compuesto de prueba en la tarea de condicionamiento del miedo contextual

Figura 2: Efecto del compuesto de prueba sobre la modulación del flujo sanguíneo cerebral en la corteza frontal

Descripción detallada de la invención

15 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en la especificación y las reivindicaciones tienen los significados que se indican a continuación: El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

20 La frase, "cantidad terapéuticamente eficaz" se define como una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata la enfermedad, afección o trastorno particular (ii) elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular (iii) retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en este documento.

El término "forma isotópica" como se usa en este documento se refiere al compuesto de fórmula (I) en el que uno o más átomos del compuesto de fórmula (I) están sustituidos por sus respectivos isótopos. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen ^2H (deuterio) y ^3H (tritio).

25 El término "estereoisómeros", como se usa en este documento, se refiere a isómeros del compuesto de fórmula (I) que difieren la disposición de sus átomos en el espacio. Los compuestos descritos en este documento pueden existir como estereoisómeros individuales, racematos y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Todos estos estereoisómeros individuales, racematos y mezclas de los mismos están destinados a estar dentro del alcance de la presente invención.

30 El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en este documento se refiere a sales del compuesto activo, es decir, el compuesto de fórmula I, y se preparan por reacción con el ácido apropiado o derivado de ácido, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descrito en este documento.

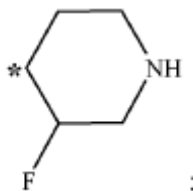
35 La solicitud de patente WO2015044072A1 describe derivados de indol como compuestos M1 PAM. En base a los datos in vitro disponibles descritos en la patente, tres de los compuestos más potentes (ejemplo número 30, 76 y 77) se sintetizaron en nuestros laboratorios y se analizaron sus propiedades farmacocinéticas y de penetración cerebral en ratas Wistar. Se descubrió que los tres compuestos tenían poca penetración cerebral. Esto hace que estos compuestos sean menos ideales para el tratamiento de los trastornos del CNS. Los compuestos M1 PAM de la presente invención poseen penetración cerebral y/o fracción libre disponible en el cerebro que los hará compuestos útiles para desarrollarse adicionalmente para el tratamiento de trastornos del CNS.

Realizaciones

40 La presente invención abarca todos los compuestos descritos por el compuesto de fórmula (I) sin limitación, sin embargo, los aspectos y elementos preferidos de la invención se discuten en este documento en forma de las siguientes realizaciones.

En una variante de la divulgación, la presente divulgación se refiere al compuesto de fórmula (I), en la que:

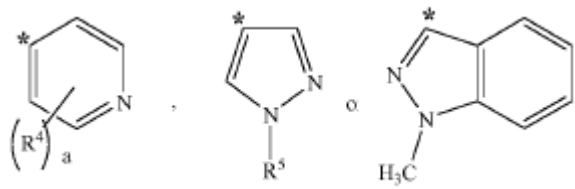
R¹ es



en la que * representa el punto de unión; o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I), en la que:

R² es

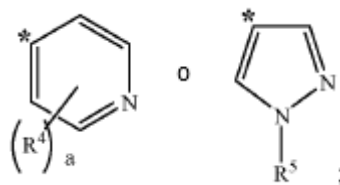


5

en la que * representa el punto de unión; R⁴, R⁵ y a son como se definen en el primer aspecto; o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I), en la que:

R² es

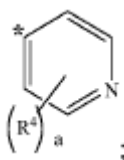


10

en la que * representa el punto de unión; R⁴, R⁵ y a son como se definen en el primer aspecto; o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I), en la que:

R² es

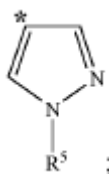


15

en la que * representa el punto de unión; R⁴ y a son como se definen en el primer aspecto; o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I), en la que:

R² es



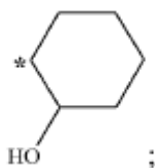
20

en la que * representa el punto de unión; R⁵ es como se define en el primer aspecto; o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

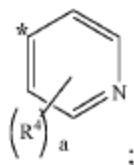
En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I), en la que: R³ es flúor; o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I), en la que:

R¹ es



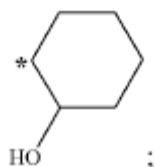
R² es



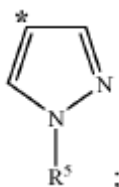
- 5 en la que * representa el punto de unión; R⁴ y a son como se definen en el primer aspecto; o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I), en la que:

R¹ es



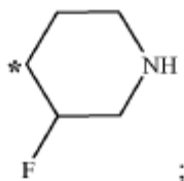
10 R² es



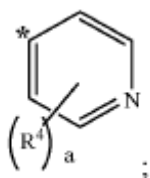
en la que * representa el punto de unión; R⁵ es como se define en el primer aspecto; o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra variante, la presente divulgación se refiere al compuesto de fórmula (I), en la que:

15 R¹ es



R² es

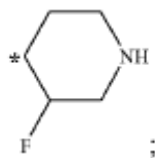


en la que * representa el punto de unión; R⁴ y a son como se definen en el primer aspecto; o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

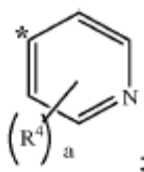
En otra variante, la presente divulgación se refiere al compuesto de fórmula (I), en la que:

R¹ es

5



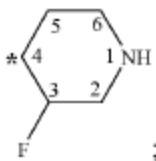
R² es



en la que * representa el punto de unión; R⁴ es flúor; a es como se define en el primer aspecto; o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En otra variante, la presente divulgación se refiere al compuesto de fórmula (I), en la que:

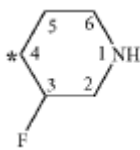
R¹ es



en la que el compuesto es una mezcla racémica.

En otra variante, la presente descripción se refiere al compuesto de fórmula (I), en la que:

15 R¹ es



en la que la configuración de los centros quirales en los átomos C3 y C4 son (3R, 4R), (3S, 4S), (4R, 3S) o (4S, 3R).

En otra realización más, los compuestos representativos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a,

N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;

20 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;

N-[(1*R*,2*R*)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;

N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;

N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;

N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;

25 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;

N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;

- N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(5-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2,5-difluoropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2,5-difluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;
 5 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2,3-difluoropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1-piridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1*H*-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-bromotiazol-5-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;
 10 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(benzotiazol-6-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1-(2-fluoroetil)-1*H*-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-metilsulfanil-piridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida; y
 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-metilsulfanil-piridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;
 o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo
- 15 En otra variante más de los compuestos de la presente divulgación incluyen,
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-II);
trans-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-1);
trans-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-II);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(5-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-1);
 20 *cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Racemato);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-1);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-fluorobencil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-fluorobencil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
 25 *cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-fluorobencil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-II);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-clorobencil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-fluoro-1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-fluoro-1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-II);
 30 *cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibencil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-II);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibencil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibencil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibencil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-II);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(3,4-difluorobencil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
 35 *cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il-metil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il-metil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);

cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(benzotiazol-6-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
 y

- 5 *cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
 o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

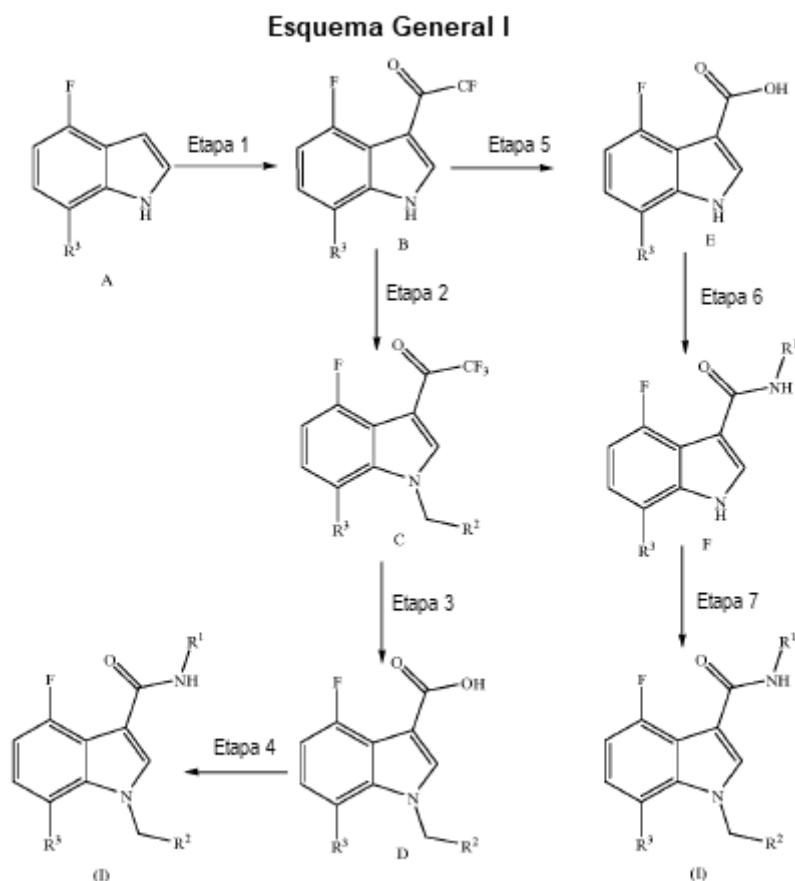
En otra variante más, los compuestos de sal farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a,

- 10 Clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
 Clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-II);
 Clorhidrato de *trans*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
 15 Clorhidrato de *trans*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-II);
 Clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(5-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
 Clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
 20 Clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Racemato);
 Clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
 Clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(4-fluorobencil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
 Clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(4-fluorobencil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
 25 Clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(4-fluorobencil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-II);
 Clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
 Clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(4-clorobencil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
 Clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-4-fluoro-1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
 Clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-4-fluoro-1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-II);
 30 Clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibencil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-II);
 Clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibencil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
 Clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibencil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
 Clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibencil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-II);
 Clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(3,4-difluorobencil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
 35 Clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il-metil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
 Clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il-metil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
 Clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I);
 40 Clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(benzotiazol-6-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I); y

Clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I).

En otra variante, la presente divulgación se refiere al procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) se da en los esquemas generales 1 y 2 en los que todos los grupos son como se definieron anteriormente.

El esquema general-1 representa procedimientos para la preparación del compuesto de fórmula (I), en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente.



Etapa 1: preparación del compuesto de fórmula B

- 10 El compuesto de fórmula A se hace reaccionar con anhídrido trifluoroacético en un disolvente seleccionado de DMF a RT durante 2-4 horas para obtener el compuesto de fórmula B.

Etapa 2: preparación del compuesto de fórmula C

- 15 El compuesto de fórmula B obtenido en la etapa 1 se hace reaccionar con R^2CH_2 -halo o R^2CH_2 -O-SO₂-CH₃ en presencia de carbonato de potasio, hidruro de sodio, carbonato de cesio o *tert*-butoxido de potasio en un disolvente seleccionado de DMF, THF o acetonitrilo durante la noche a RT para obtener el compuesto de fórmula C.

Etapa 3: preparación del compuesto de fórmula D

El compuesto de fórmula C obtenido en la etapa 2 se hace reaccionar con hidróxido de sodio acuoso o hidróxido de potasio a 50-70 °C, durante 16-18 horas para obtener el compuesto de fórmula D.

Etapa 4: preparación del compuesto de fórmula (I)

- 20 El compuesto de fórmula D obtenido en la etapa 3 se acopla con la amina R^1 -NH₂·HCl en presencia de reactivo de acoplamiento, HATU, DCC o EDC y una base, DIPEA en un disolvente seleccionado de DMF, THF, diclorometano o 1, 4-dioxano a RT, durante la noche para obtener el compuesto de fórmula (I).

Etapa 5: preparación del compuesto de fórmula E

El compuesto de fórmula B obtenido en la etapa 1 se hace reaccionar con hidróxido de sodio acuoso a 50-70 °C, durante 16-18 horas para obtener el compuesto de fórmula E.

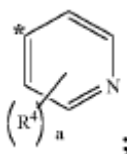
Etapas 6: Preparación del compuesto de fórmula F

- 5 El compuesto de fórmula E obtenido en la etapa 5 se acopla con la amina $R^1-NH_2 \cdot HCl$ en presencia de reactivo de acoplamiento, HATU, DCC o EDC y una base, DIPEA en un disolvente seleccionado de DMF, THF a RT, durante la noche para obtener el compuesto de fórmula F.

Etapas 7: Preparación del compuesto de fórmula (I)

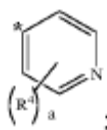
- 10 El compuesto de fórmula F obtenido en la etapa 6 se hace reaccionar con R^2CH_2-halo o $R^2CH_2-O-SO_2-CH_3$ en presencia de carbonato de potasio y yoduro de potasio en un disolvente seleccionado de DMF, durante la noche a RT para obtener el compuesto de fórmula (I).

Etapas 8: Preparación del compuesto de fórmula (I) (en la que R^2 es

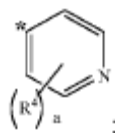


R^4 es -S-CH₃)

El compuesto de fórmula (I) obtenido de las etapas 4 y 7 (en la que R^2 es



- 15 R^4 es F) se hace reaccionar con tiometóxido de sodio en el disolvente seleccionado de DMF o THF en el intervalo de temperatura de 55-65 °C, durante 2-5 horas para obtener el compuesto de fórmula (I) (en la que R^2 es



R^4 es -S-CH₃).

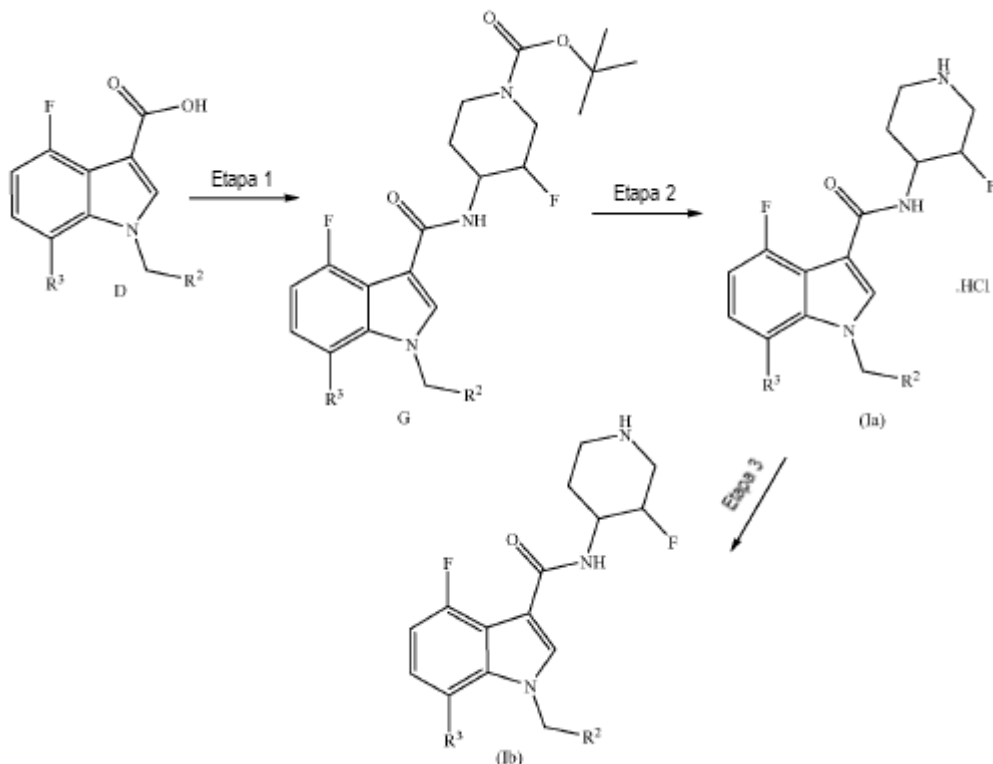
- 20 Preparación de sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I)

El compuesto de fórmula (I) se puede convertir opcionalmente en su sal farmacéuticamente aceptable por reacción con el ácido o derivado de ácido apropiado.

- 25 Las sales farmacéuticamente aceptables apropiadas serán evidentes para los expertos en el arte. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico y fosfórico o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido oxálico, succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, málico, tartárico, benzoico, p-toluico, p-toluenosulfónico, benzenosulfónico, ácido metanosulfónico o naftalenosulfónico.

El esquema 2 describe el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (Ia) y (Ib), en la que R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente.

Esquema 2



Etapa 1: preparación del compuesto de fórmula G

El compuesto de fórmula D (dado en el esquema 1) se hace reaccionar con 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 4 del esquema-1 para obtener el compuesto de fórmula G.

Etapa 2: Preparación del compuesto de fórmula (Ia)

El compuesto de fórmula G (obtenido en la etapa anterior) se hace reaccionar con HCl etéreo en los disolventes seleccionados de DCM y similares en el intervalo de temperatura de 25-30 °C, durante 2-4 horas para obtener el compuesto de fórmula (Ia).

Etapa 3: preparación del compuesto de fórmula (Ib)

El compuesto de fórmula (Ia) (obtenido en la etapa anterior) se somete a un ajuste de pH a 7-8 usando bicarbonato de sodio en agua en el intervalo de temperatura de 5-10 °C para obtener el compuesto de fórmula (Ib).

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I). Para usar el compuesto de fórmula (I), o sus estereoisómeros y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en terapia, normalmente se formularán en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular de manera convencional usando uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El excipiente farmacéuticamente aceptable es portador o diluyente. De este modo, los compuestos activos de la invención pueden formularse para dosificación oral. Tales composiciones farmacéuticas y procedimientos de preparación de los mismos son bien conocidos en la técnica.

La dosis de los compuestos activos puede variar dependiendo de factores tales como la edad y el peso del paciente, la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que se va a tratar y tales otros factores. Por lo tanto, cualquier referencia con respecto a la cantidad farmacológicamente eficaz de los compuestos de fórmula general (I), estereoisómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se refiere a los factores mencionados anteriormente.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para uso en el tratamiento de trastornos relacionados con receptores muscarínicos M1.

En otra realización, los trastornos relacionados con los receptores muscarínicos M1 se seleccionan del grupo que consiste en AD, esquizofrenia, trastornos cognitivos, dolor o trastornos del sueño.

Se usaron reactivos comerciales sin purificación adicional. RT se define como un rango de temperatura ambiente, por lo general desde 25 °C a 35 °C. Todos los espectros de masas se obtuvieron usando condiciones ESI a menos que se indique lo contrario. Los espectros de ¹H-RMN se registraron a 400 MHz en un instrumento Bruker. Se usó cloroformo deuterado, metanol o sulfóxido de dimetilo como disolvente. Se usó tetrametilsilano (TMS) como patrón de referencia interno. Los valores de desplazamiento químico se expresan en valores de partes por millón (δ). Las siguientes abreviaturas se usan para la multiplicidad de las señales de RMN: s = singlete, bs = singlete ancho, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, qui = quinteto, h = hepteto, dd = doble doblete, dt = doble triplete, tt = triplete de tripletes, m = multiplete. La cromatografía se refiere a la cromatografía en columna realizada con gel de sílice de malla 100-200 y ejecutada bajo condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía instantánea).

Los estereoisómeros, por regla general, se obtienen generalmente como racematos que se pueden separarse en los isómeros ópticamente activos de una manera conocida per se. En el caso de los compuestos de fórmula (I) que tienen un átomo de carbono asimétrico, la presente invención se refiere a la forma D, la forma L y las mezclas D, L y en el caso del compuesto de fórmula (I) que contiene un número de átomos de carbono asimétricos, las formas diastereoméricas y la invención se extienden a cada una de estas formas estereoisoméricas y a sus mezclas, incluidos los racematos. Aquellos compuestos de fórmula general (I) que tienen un carbono asimétrico y, por regla general, se obtienen como racematos se pueden separar uno del otro por los métodos habituales, o cualquier isómero dado se puede obtener mediante síntesis estereo específica o asimétrica. Sin embargo, también es posible emplear un compuesto ópticamente activo desde el principio, obteniéndose un compuesto enantiomérico o diastereomérico ópticamente activo correspondiente como el compuesto final.

Los estereoisómeros de los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar de una o más formas presentadas a continuación:

i) Uno o más de los reactivos se pueden usar en su forma ópticamente activa.

ii) Se pueden emplear catalizadores ópticamente puros o ligandos quirales junto con catalizador metálico en el procedimiento de reducción. El catalizador metálico puede ser rodio, rutenio, iridio y similares. Los ligandos quirales pueden ser preferiblemente fosfinas quirales. (Principles of Asymmetric synthesis, J. E. Baldwin Ed., Tetrahedron series, 14, 311-316).

iii) La mezcla de estereoisómeros se puede resolver por métodos convencionales tales como la formación de sales diastereoméricas con ácidos quirales o aminas quirales o aminoalcoholes quirales, aminoácidos quirales. La mezcla resultante de diastereómeros se puede separar luego por métodos tales como cristalización fraccionada, cromatografía y similares, que es seguida por una etapa adicional de aislamiento del producto ópticamente activo hidrolizando el derivado.

iv) La mezcla de estereoisómeros se puede resolver mediante métodos convencionales tales como resolución microbiana, resolviendo las sales diastereoméricas formadas con ácidos quirales o bases quirales.

Los ácidos quirales que se pueden emplear pueden ser ácido tartárico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido canforsulfónico, aminoácidos y similares. Las bases quirales que se pueden emplear pueden ser alcaloides de la cinchona, brucina o un aminoácido básico tal como la lisina, la arginina y similares. En el caso de los compuestos de fórmula general (I) que contienen isomerismo geométrico, la presente invención se refiere a todos estos isómeros geométricos.

Métodos de HPLC quiral

Método A:

Columna: CHIRALPAK AD-H (250X4.6) mm 5 μm; Disolvente A = 50.0% de MeOH, B = 49.9% de ACN, C = 0.1% de DEA; Flujo isocrático = 1.5 mL/min T = 25 °C.

Método B:

Columna: CHIRALPAK AD-H (250X4.6) mm 5 μm; Disolvente A = 99.9% de MeOH, B = 0.1% de DEA; Flujo isocrático = 0.8 mL/min T = 25 °C.

Las siguientes abreviaturas se usan en este documento:

ACN : Acetonitrilo

CCl₄ : Tetracloruro de carbono

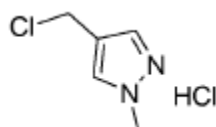
CDCl₃ : Cloroformo deuterado

- DCM : Diclorometano
DCC : N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DEA : Dietilamina
DIPEA : N, N-Diisopropiletilamina
5 DMF : N, N-Dimetilformamida
DMSO : Dimetilsulfóxido
EDC : Dicloruro de etileno
HATU : Hexafluorofosfato de 2- (7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3- tetrametiluronio
HCl : Ácido clorhídrico
10 K₂CO₃ : Carbonato de potasio
MeOH : Metanol
NaBH₄ : Borohidruro de sodio
NaOH : Hidróxido de sodio
Na₂SO₄ : Sulfato de sodio
15 RT : Temperatura ambiente (25-30 °C)
THF : Tetrahidrofurano

Ejemplos

- Los compuestos de la presente invención se prepararon según los siguientes procedimientos experimentales, usando materiales y condiciones apropiados. Los siguientes ejemplos se proporcionan solo a modo de ilustración, pero no para limitar el alcance de la presente invención.

Preparación 1: clorhidrato de 4-clorometil-1-metil-1H-pirazol (I-1)



- Etapa 1: A una solución de éster etílico del ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (35.0 g, 0.25 moles) en THF (100 mL) se le agregó suspensión de hidruro de sodio (17.38 g, 0.43 moles) en THF (100 mL) en solución bajo N₂ a 25 °C y se agitó, durante una hora. Se agregó yoduro de metilo (24 mL, 0.38 moles) a RT y la mezcla de reacción se calentó a 60-65 °C, durante 6 horas. La mezcla de reacción se inactivó en agua con hielo (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con agua (50 mL), solución de salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.

- Rendimiento: 32.36 g (83 %); ¹H - RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 1.30 - 1.33 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.25 - 4.30 (q, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.88 (s, 1H); Masa (m/z): 155.0 (M+H)⁺.

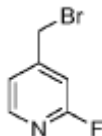
- Etapa 2: se le agregó hidruro de litio y aluminio (320 mL, 0.32 moles, 1 M en THF) a una solución enfriada de 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (32.34 g, 0.21 moles) en THF (300 mL) bajo agitación en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se calentó a RT y se agitó adicionalmente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con acetato de etilo y se trató con agua (25 mL). La mezcla se filtró a través de lecho de celite y se concentró al vacío para obtener el compuesto en bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea (acetato de etilo: metanol (98:2)) para proporcionar (1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanol.

Rendimiento: 14.66 g (62 %); ¹H - RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 1.98 (bs, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.45 (s, 1H); Masa (m/z): 113.1 (M+H)⁺.

- Etapa 3: A una solución enfriada de (1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanol (8.61 g, 0.076 moles) en DCM (100 mL) en atmósfera de N₂, cloruro de tionilo (8.7 mL, 0.12 moles) se le agregó gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a RT y se agitó, durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío a 23-25 °C para obtener el compuesto base.

Rendimiento: 12.77 g (99 %); ^1H - RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm: 3.85 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.76 - 4.79 (t, 1H), 4.88 (bs, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.78 (s, 1H).

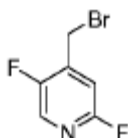
Preparación 2: 4-bromometil-2-fluoropiridina (1-2)



- 5 A una solución de 2-fluoro-4-metilpiridina (75.0 g, 0.675 moles) en CCl_4 (200 mL) en atmósfera de N_2 a 25 °C se le agregó N-bromosuccinimida (160 g, 0.90 moles) y peróxido de benzoilo (24.52 g, 0.101 moles). La masa de reacción se calentó gradualmente a 85 °C y se agitó, durante 5 horas a esta temperatura. La masa de reacción después de enfriar a RT se filtró al vacío y se lavó con CCl_4 (50 mL). El filtrado se concentró al vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó por cromatografía instantánea usando acetato de etilo: n-hexano (02: 98) para proporcionar el compuesto base.

Rendimiento: 35.2 g (27 %); ^1H - RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 4.71 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.42 - 7.43 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.24 - 8.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H); Masa (m/z): 190.0 (M+H) $^+$, 192.1 (M+H) $^+$.

Preparación 3: 4-Bromometil-2,5-difluoropiridina (1-3)



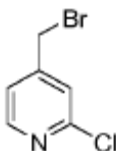
- 15 Etapa 1: A una solución enfriada a 0 °C de ácido 2,5-difluoroisocotínico (0.5 g, 0.003 moles) en THF (5 mL) en N_2 , se agregó hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 3.7 mL, 0.0037 moles) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a RT y se agitó adicionalmente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con acetato de etilo y se trató con agua (0.5 mL). La mezcla se filtró a través de lecho de celite y se concentró al vacío para obtener (2,5-difluoropiridin-4-il)-metanol.

- 20 Rendimiento: 0.45 g (98 %); ^1H - RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 4.60 (s, 2H), 4.96 (bs, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.78 (s, 1H); Masa (m/z): 145.9 (M+H) $^+$.

- 25 Etapa 2: A una solución enfriada a 0 °C de (2,5-difluoropiridin-4-il)-metanol (0.45 g, 0.003 moles) en DCM (10 mL) en N_2 , se le agregó tribromuro de fósforo (0.44 mL, 0.0037 moles) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a RT y se agitó, durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (75 mL), se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL) y se repartió. La capa orgánica se lavó con agua (20 mL), solución de salmuera (20 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 . La fase orgánica se concentró al vacío para obtener el compuesto base.

Rendimiento: 0.23 g (37 %); ^1H - RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm: 4.68 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H); Masa (m/z): 208.1 (M+H) $^+$, 210.1 (M+H) $^+$.

Preparación 4: 4-Bromometil-2-cloropiridina (1-4)



- 30 Etapa 1 A una solución del ácido 2-cloroisocotínico (2.0 g, 0.012 moles) en DMF (5 mL) en N_2 a 25 °C, se le agregó hidruro de sodio (0.73 g, 0.015 moles) y se agitó, durante 0.5 horas. Se agregó yoduro de metilo (1.5 mL, 0.025 moles) a RT y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C, durante 2 horas. La mezcla de reacción se disolvió en agua con hielo (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (50 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 . La fase orgánica se concentró al vacío para obtener 2-cloroisocotinato de metilo.

Rendimiento: 2.1 g (100 %); Masa (m/z): 172.0 (M+H) $^+$, 174.0 (M+H) $^+$.

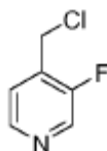
Etapa 2: A una solución enfriada de 2-cloroisonicotinato de metilo (1.7 g, 0.009 moles) en THF (30 mL) en N₂, se le agregó gota a gota borohidruro de litio (0.43 g, 0.019 moles). La mezcla de reacción se calentó a RT y se agitó adicionalmente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a baja presión; el residuo se disolvió en agua helada (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró al vacío para obtener el compuesto en bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea usando acetato de etilo: n-hexano (40: 60) para proporcionar el (2-cloropiridin-4-il)-metanol.

Rendimiento: 1.0 g (71 %); ¹H - RMN (CDCl₃, 400MHz) δ ppm: 2.29 (bs, 1H), 4.75 (s, 2H), 7.20 - 7.21 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 8.32 - 8.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H); Masa (m/z): 144.0 (M+H)⁺, 145.9 (M+H)⁺.

Etapa 3: (2-Cloropiridin-4-il)-metanol se convirtió en el compuesto base usando un procedimiento similar al descrito en la etapa 2 de la preparación 3.

Rendimiento: 0.49 g (85 %); ¹H - RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 4.35 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 8.37 - 8.38 (d, J = 4.9 Hz, 1H); Masa (m/z): 205.9 (M+H)⁺, 208.0 (M+H)⁺.

Preparación 5: 4-Clorometil-3-fluoropiridina (1-5)



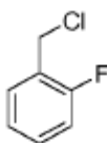
Etapa 1: El ácido 3-fluoroisonicotínico se convirtió en (3-fluoropiridin-4-il)-metanol de manera similar a un procedimiento descrito en la etapa 1 de la preparación 3.

Rendimiento: 0.19 g (70 %); Masa (m/z): 128.1 (M+H)⁺.

Etapa 2: A una solución enfriada de (3-fluoropiridin-4-il)-metanol (0.19 g, 0.001 moles) en DCM (5 mL) en N₂, se le agregó gota a gota cloruro de tionilo (0.21 mL, 0.003 moles). La mezcla de reacción se calentó a RT y se agitó, durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL), solución de salmuera (20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto base.

Rendimiento: 0.12 g (56 %); Masa (m/z): 146.0 (M+H)⁺, 148.0 (M+H)⁺.

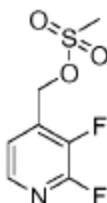
Preparación 6: 1-Clorometil-2-fluorobenceno (1-6)



El compuesto base, 1-clorometil-2-fluorobenceno se sintetizó a partir del ácido 2-fluorobenzoico siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 5.

Rendimiento: 0.455 g (100 %); Masa (m/z): 145 (M+H)⁺, 147.0 (M+H)⁺.

Preparación 7: 2, 3-difluoro-piridin-4-ilmetil éster del ácido metanosulfónico (1-7)



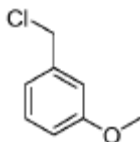
Etapa 1: Se sintetizó el (2,3-difluoropiridin-4-il)-metanol a partir del ácido 2,3-difluoroisonicotínico siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 3.

Rendimiento: 0.16 g (29 %); Masa (m/z): 146.0 (M+H)⁺.

Etapas 2: Se convirtió el (2,3-difluoropiridin-4-il)-metanol en el compuesto base haciendo reaccionar con cloruro de metanosulfonilo y el producto se usó como tal sin ninguna purificación.

Rendimiento: 0.37 g (68 %).

5 Preparación 8: 1-Clorometil-3-metoxibenceno (1-8)



10 Etapas 1: A la solución de 3-hidroxibenzaldehído (3.0 g, 0.025 moles) en DMF (15 mL) se le agregó K₂CO₃ (10.18 g, 0.073 moles) y yoduro de metilo (6.93 g, 0.049 moles) a RT y se agitó, durante 12 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener 3-metoxibenzaldehído.

Rendimiento: 3.11 g (93 %); ¹H - RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 3.87 (s, 3H), 7.17 - 7.20 (m, 1H), 7.40 - 7.41 (m, 1H), 7.43 - 7.46 (m, 2H), 9.98 (s, 1H).

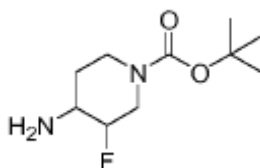
15 Etapas 2: A una solución del ácido 3-metoxibenzaldehído (3.11 g, 0.022 moles) en THF (10 mL) y metanol (20 mL), se le agregó en gota a gota NaBH₄ (1.43 g, 0.042 moles) a 0-10 °C, bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a RT, durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se inactivó en agua (50 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener (3-metoxifenil)-metanol.

Rendimiento: 2.95 g (93 %); ¹H - RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 3.85 (s, 3H), 4.69 - 4.71 (m, 2H), 6.85 - 6.88 (m, 1H), 6.96 - 6.97 (m, 2H), 7.28 - 7.32 (m, 1H).

20 Etapas 3: El compuesto base se sintetizó a partir de (3-metoxifenil) metanol mediante el procedimiento descrito en la preparación 5.

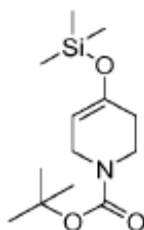
Rendimiento: 3.03 g (78 %); ¹H - RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 3.82 (s, 3H), 4.57 (s, 2H), 6.85 - 6.88 (m, 1H), 6.94 - 6.98 (m, 2H), 7.26 - 7.30 (m, 1H).

Preparación 9: 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo



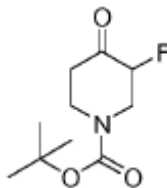
25

Etapas 1: 4-trimetilsilanilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo



30 Se agregó clorotrimetilsilano (16.3 g, 0.15 moles) gota a gota a una mezcla de 4-oxo-piperidina-1- carboxilato de tert-butilo (25.0 g, 0.12 moles), trietilamina (42.6 mL, 0.31 moles) en 35 mL de DMF a 25 °C en 20 minutos bajo N₂. La masa de reacción se calentó a 90-92 °C y se mantuvo durante 20 horas. La masa de reacción se dejó enfriar a 25 °C. Se agregó n-hexano (120 mL) a la masa de reacción y se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio (60 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío a 45 °C para obtener el compuesto base. Rendimiento: 33.3 g (66%)

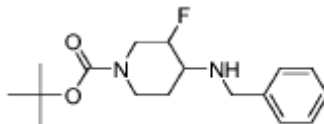
Etapla 2: tert-butil-3-fluoro-4-oxo-piperidina-1-carboxilato



Se le agregó gota a gota 4-trimetilsilanilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo (33.3 g, 0.12 moles) gota a gota a Selectfluor® (30.6 g, 0.086 moles) en 250 mL de acetonitrilo a RT en 15 minutos. La reacción fue exotérmica y la temperatura de la masa de reacción se elevó a 60 °C y se obtuvo una solución transparente. Después de la adición, la masa de reacción se agitó a RT, durante 10 horas bajo N₂. La masa de reacción se diluyó con 200 mL de acetato de etilo y se lavó con solución de salmuera (100 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en un rota vac a 45 °C al vacío para obtener un residuo, que se purificó por cromatografía instantánea usando acetato de etilo: hexano (40: 60) para proporcionar el compuesto base.

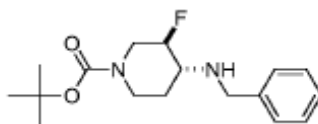
Rendimiento: 15.2 g (55%);

Etapla 3: tert-butil-4- (bencilamino)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato



A una solución transparente de 3-fluoro-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (3.0 g, 0.0138 moles, obtenido de la etapa 2) en EDC (50 mL), bencilamina (1.77 g, 0.016 moles) se le agregó y se agitó, durante 2 horas. Se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (5.86 g, 0.276 moles) a 10 °C. Después de la adición, la masa de reacción se agitó, durante 12 horas bajo N₂ a RT. La masa de reacción se inactivó en agua, se basificó con solución de lejía y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó por cromatografía instantánea usando acetato de etilo: hexano (20: 80) para proporcionar 4-(bencilamino)-3-fluoropiperidina-1- carboxilato de tert-butilo como diastereómeros cis y trans por separado.

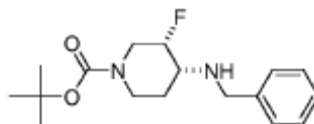
Trans-diastereómero (3a):



Rendimiento: 0.370 g (8.8 %);

¹H - RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 1.45 (s, 9H), 1.60 - 1.70 (m, 2H), 1.96 - 1.99 (m, 1H), 2.79 - 2.91 (m, 3H), 3.78 - 3.81 (m, 1H), 3.88 - 3.91 (m, 2H), 4.22 - 4.27 (m, 1H), 4.36 - 4.39 (m, 1H), 7.24 - 7.35 (m, 5H); Masa (m/z): 309.2 (M+H)⁺.

Diastereómero Cis (3b):



Rendimiento: 2.02 g (47 %);

¹H - RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 1.38 (s, 9H), 1.44 - 1.68 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.57 - 2.66 (m, 2H), 2.93 - 3.02 (m, 1H), 3.76 - 3.77 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.71 - 4.83 (m, 1H), 7.19 - 7.35 (m, 5H); Masa (m/z): 309.2 (M+H)⁺.

El diastereómero *trans* (3a) obtenido de la etapa 3 se sometió a separación quiral usando el "Método A" de HPLC quiral para proporcionar dos enantiómeros. Enantiómero *trans*-I eluyendo en el tiempo de retención 6.86 minutos y enantiómero *trans*-II eluyendo en el tiempo de retención 11.96 minutos.

- 5 De manera similar, el diastereómero *cis* (3b), obtenido de la etapa 3, se sometió a separación quiral usando HPLC quiral 'Método B' para proporcionar dos enantiómeros. El enantiómero-*cis*-I eluyendo en el tiempo de retención 5.76 minutos y enantiómero-*cis*-II eluyendo en el tiempo de retención 6.98 minutos.

Etapas 4: *cis*-*tert*-butil 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato (*cis*-isómero-I) (I-9a)

- 10 A una solución de *cis*-enantiómero-I (como se obtuvo en la etapa 3, 2.0 g, 0.06 moles, obtenido en la etapa anterior) en metanol (50 mL), Pd al 10%/C (1.0 g, 0.5 v) se le agregó en una porción y se agitó, durante 2 horas bajo burbujeo de gas H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener el 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *cis*-*tert*-butilo (*cis*-isómero-I).

Rendimiento: 1.2 g (85 %); ¹H - RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 1.38 (s, 9H), 1.50 - 1.54 (m, 2H), 1.69 - 1.70 (m, 2H); 2.76 - 2.80 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.45 - 4.63 (m, 1H); Masa (m/z): 219.1 (M+H)⁺.

Etapas 5: 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *cis*-*tert*-butilo (*cis*-isómero-II) (I-9b)

- 15 El *cis*-enantiómero-II (obtenido de la etapa 3) se desbenciló siguiendo el procedimiento anterior descrito en la etapa 4 para obtener 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *cis*-*tert*-butilo (*cis*-isómero II).

Rendimiento: 1.1 g (83.5 %); ¹H - RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 1.38 (s, 9H), 1.42 - 1.54 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.71 - 2.81 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.46 - 4.58 (m, 1H); Masa (m/z): 219.1 (M+H)⁺.

Etapas 6: 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *trans*-*tert*-butilo (*trans*-isómero-I) (I-9c)

- 20 El *trans*-enantiómero I (obtenido de la etapa 3) se desbenciló siguiendo el procedimiento anterior descrito en la etapa 4 para obtener 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *trans*-*tert*-butilo (*trans*-isómero-I).

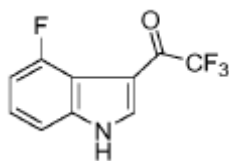
Rendimiento: 0.33 g (96 %); ¹H - RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 1.45 (s, 9H), 1.55 - 1.57 (m, 2H), 1.86 - 1.89 (m, 2H), 2.70 - 2.78 (m, 2H), 2.89 - 2.91 (m, 1H), 4.01 - 4.05 (m, 1H), 4.13 - 4.14 (m, 1H), 4.20 - 4.28 (m, 1H); Masa (m/z): 219.1 (M+H)⁺.

- 25 Etapas 7: 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *trans*-*tert*-butilo (*trans*-isómero-II) (I-9d)

El *trans*-enantiómero II (obtenido de la etapa 3) se desbenciló siguiendo el procedimiento anterior descrito en la etapa 4 para obtener 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *trans*-*tert*-butilo (*trans*-isómero-II)

- 30 Rendimiento: 0.31 g (95 %); ¹H - RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 1.45 (s, 9H), 1.52 - 1.57 (m, 2H), 1.86 - 1.89 (m, 2H), 2.75 - 2.80 (m, 2H), 2.86 - 2.94 (m, 1H), 3.98 - 4.04 (m, 1H), 4.11 - 4.16 (m, 1H), 4.20 - 4.28 (m, 1H); Masa (m/z): 219.1 (M+H)⁺.

Preparación 10: 2, 2, 2-Trifluoro-1-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-etanona (I-10)



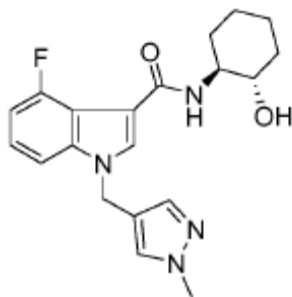
- 35 A una solución del 4-fluoroindol (28.75 g, 0.213 moles (preparada según *Org. Synth.* 1985, 63, 214) en DMF (200 mL), se le agregó lentamente anhídrido trifluoroacético (73.50 g, 0.349 moles) gota a gota a 0 °C, bajo atmósfera de nitrógeno. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a RT, durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0-10 °C y se inactivó lentamente en agua helada (500 mL). La masa de reacción se agitó, durante 30 minutos. El sólido obtenido de este modo se filtró, se lavó con agua (500 mL) seguido de *n*-hexano (500 mL). Los sólidos resultantes se secaron al vacío para proporcionar el compuesto base.

- 40 Rendimiento: 37.25 g (75 %); ¹H - RMN (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ ppm: 7.03 - 7.07 (m, 1H), 7.30 - 7.35 (m, 1H), 7.39 - 7.41 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 12.91 (s, 1H); Masa (m/z): 230 (M-H)⁺.

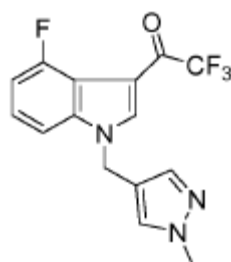
Preparación de los ejemplos de compuestos de fórmula (I)

Ejemplo 1:

N-[(1*S*,2*S*)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida



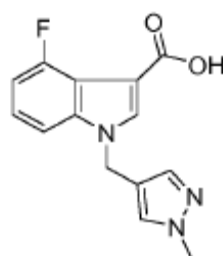
Etapa-1: 1-[1-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-3-il]-2,2,2-trifluoroetanona



5 A una solución enfriada de 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-1H-indol-3-il)-etanona (I-10, 13.30 g, 0.057 moles) en DMF (100 mL) en N₂ se le agregó K₂CO₃ (47.06 g, 0.34 moles), 4-clorometil-1-metil-1H-pirazol clorhidrato de (13.07 g, 0.078 moles) y los contenidos se agitaron durante la noche a RT. La mezcla de reacción se inactivó en agua helada (1000 mL) y se extrajo con acetato de etilo (250 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL x 3), solución de salmuera (100 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró al vacío para obtener un compuesto en bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea usando (acetato de etilo: n-hexano (80:20)) para proporcionar la 1-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-3-il]-2,2,2-trifluoroetanona.

Rendimiento: 17.23 g (92 %); ¹H - RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 3.88 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 7.01 - 7.05 (m, 1H), 7.21 - 7.26 (m, 1H), 7.30 - 7.34 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.91 (s, 1H); Masa (m/z): 326.2 (M+H)⁺.

Etapa-2: Ácido 1-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-3-carboxílico



15 Una mezcla de 1-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona (21.39 g, 0.066 moles) y NaOH 4N acuoso (27.07 g, 0.67 moles) se calentó a 98 - 100 °C, durante 5 horas. La masa de reacción se enfrió a 5 - 10 °C y se diluyó con 100 mL de agua helada. La capa acuosa se acidificó con ácido acético a pH ~ 5 a 5 - 10 °C. Los sólidos obtenidos de este modo se filtraron. Estos sólidos se extrajeron de la mezcla de acetato de etilo: metanol (80:20), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener el ácido 1-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-3-carboxílico.

Rendimiento: 16.71 g (93 %); ¹H - RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 3.75 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.87 - 6.92 (m, 1H), 7.17 - 7.22 (m, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.11 (s, 1H); Masa (m/z): 274.3 (M+H)⁺.

Etapa-3: N-[(1S,2S)-2-Hidrox ciclohexil]-1-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-3-carboxamida

25 A una solución del ácido 1-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-3-carboxílico (16.70 g, 0.061 moles) en DMF (120 mL) y HATU (29.21 g, 0.077 moles) se agitó, durante 15 minutos seguido de la adición clorhidrato de (1S,2S) 2-amino ciclohexanol (11.28 g, 0.074 moles) y DIPEA (49 mL, 0.28 moles) en 15 minutos de intervalo de tiempo a RT. Durante la adición de DIPEA, la masa de reacción se vuelve exotérmica. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó, durante la noche a RT. La masa de reacción se enfrió lentamente en agua (800 mL) y se agitó, durante 1 hora. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua (1000 mL). Estos sólidos se

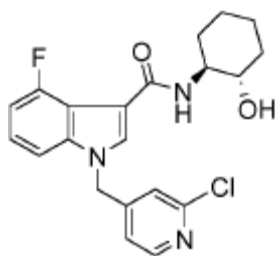
extrajeron de la mezcla de acetato de etilo: metanol (80:20), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener sólidos. Estos sólidos se disolvieron en acetato de etilo (700 mL), se agitaron a 60 °C y se filtraron para eliminar cualquier partícula no disuelta. El filtrado se concentró al vacío para obtener el producto base.

Rendimiento: 17.64 g (78 %); ¹H - RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 1.17 - 1.24 (m, 4H), 1.59 - 1.65 (m, 2H), 1.86 - 1.88 (m, 1H), 1.96 - 1.98 (m, 1H), 3.59 - 3.61 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.70 - 4.71 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.90 - 6.95 (m, 1H), 7.18 - 7.22 (m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 2H), 7.50 - 7.52 (d, J = 8.27 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.00 (s, 1H);

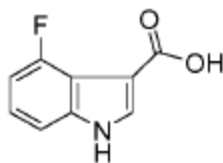
Masa (m/z): 371.2 (M+H)⁺, $[\alpha]_D^{25} = +34.8^\circ$.

Ejemplo 2:

N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-3-carboxamida



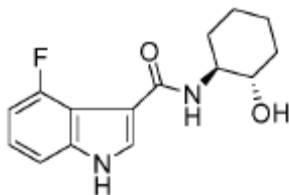
Etapla-1: Ácido 4-fluoro-1H-indol-3-carboxílico



A 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-1H-indol-3-il)-etanona (I-10, 18.49 g, 0.080 moles), se le agregó a RT NaOH 4N acuoso (200 mL, 0.80 moles) y se calentó a 100 °C, durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a RT y se diluyó con agua helada (200 mL). La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (100 mL x 2) y se acidificó con HCl diluido a pH ~ 4. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y n-hexano de cada 100 mL por separado. Los sólidos se secaron al vacío.

Rendimiento: 5.43 g (38 %); ¹H - RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 6.84 - 6.89 (m, 1H), 7.12 - 7.17 (m, 1H), 7.26 - 7.28 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 11.87 (s, 1H), 12.05 (m, 1H); Masa (m/z): 180.2 (M+H)⁺.

Etapla-2: N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-4-fluoro-1H-indol-3-carboxamida



A una solución del ácido 4-fluoro-1H-indol-3-carboxílico obtenido en la etapa anterior (0.39 g, 0.002 moles) en DMF (15 mL) en N₂ a 25 °C se le agregó HATU (0.99 g, 0.0026 moles), clorhidrato de (1S, 2S)-2-aminociclohexanol (0.39 g, 0.0026 moles), DIPEA (1.5 mL, 0.0026 moles) con un intervalo de 5 minutos de cada adición. La mezcla de reacción se agitó, durante la noche a RT. La mezcla de reacción se inactivó en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (25 mL x 3). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea (metanol: cloroformo (03: 97)) para proporcionar el compuesto base.

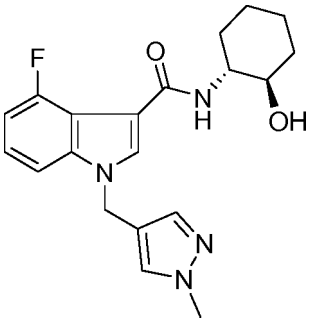
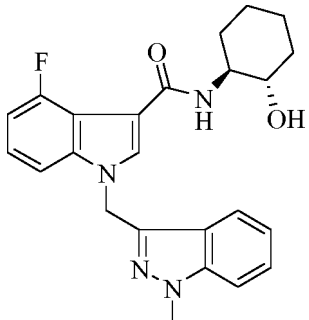
Rendimiento: 0.43 g (73 %); ¹H - RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 1.17 - 1.25 (m, 4H), 1.60 - 1.66 (m, 2H), 1.87 - 1.97 (m, 2H), 3.37 - 3.39 (m, 1H), 3.59 - 3.64 (m, 1H), 4.73 - 4.74 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.87 - 6.92 (m, 1H), 7.12 - 7.17 (m, 1H), 7.28 - 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.45 (t, 1H), 7.91 - 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 11.88 (s, 1H); Masa (m/z): 277.1 (M+H)⁺.

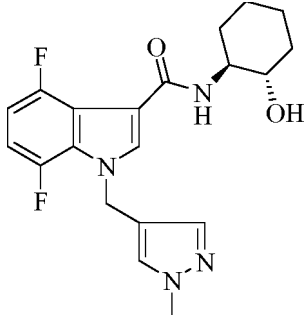
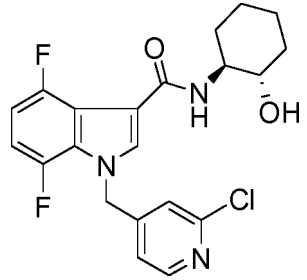
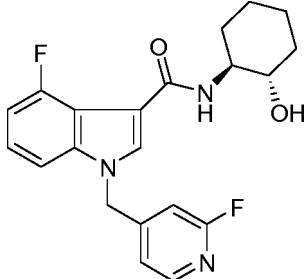
Etapa 3: N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-3-carboxamida

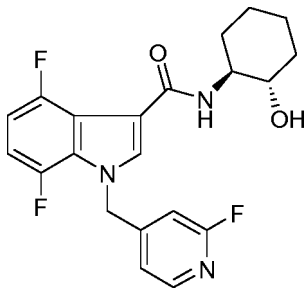
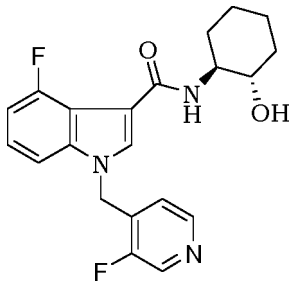
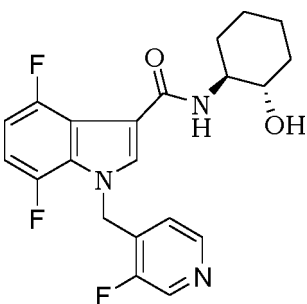
A una solución del ácido N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]-4-fluoro-1H-indol-3-carboxamida (0.24 g, 0.0008 moles) en DMF (5 mL) en N₂ a 25 °C se le agregó carbonato de potasio (0.37 g, 0.0026 moles), yoduro de potasio (0.014 g, 0.00008 moles), 4-bromometil-2-cloropiridina (I-4, 0.25 g, 0.0012). La mezcla de reacción se agitó, durante la noche a RT. La mezcla de reacción se inactivó en agua con hielo (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró al vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea usando metanol:cloroformo (02:98) para proporcionar el compuesto base.

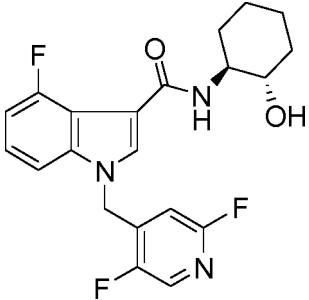
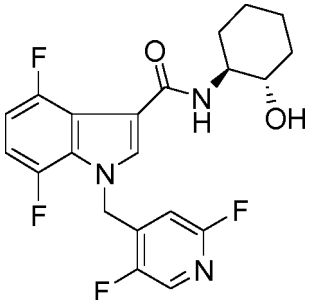
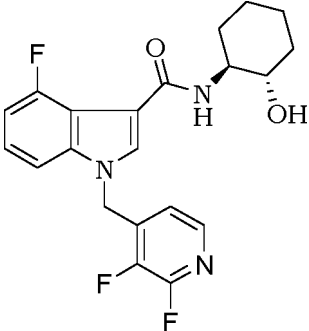
Rendimiento: 1.0 g (76 %); ¹H - RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 1.27 - 1.44 (m, 4H), 1.79 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.99 - 7.02 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.33 - 8.34 (d, J = 3.8 Hz, 1H); Masa (m/z): 402.2 (M+H)⁺.

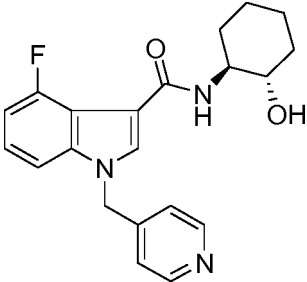
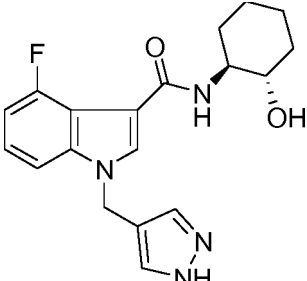
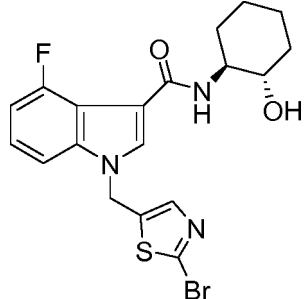
Ejemplos 3 a 19: los compuestos de los ejemplos 3 a 19 se prepararon siguiendo los procedimientos experimentales descritos en los ejemplos 1 y 2, con algunas variaciones no críticas

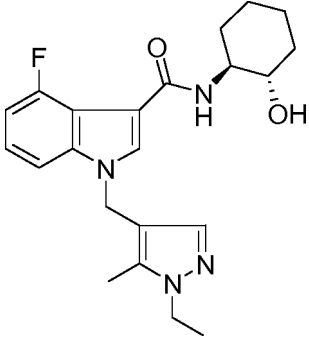
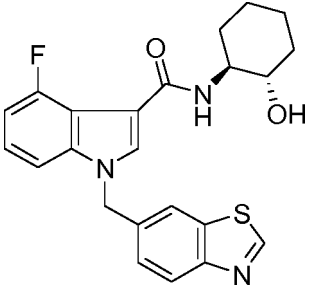
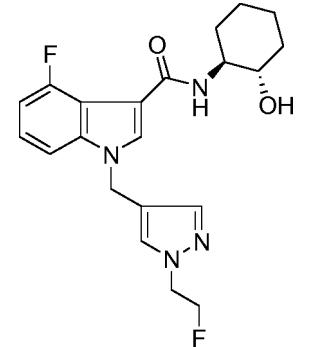
No. de ejemplo	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
3	 N-[(1R,2R)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-3-carboxamida	¹ H - RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.16 - 1.29 (m, 4H), 1.59 - 1.65 (m, 2H), 1.86 - 1.98 (m, 2H), 3.29 - 3.34 (m, 1H), 3.56 - 3.60 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.70 - 4.71 (d, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.90 - 6.95 (m, 1H), 7.17 - 7.22 (m, 1H), 7.40 - 7.44 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.50 - 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.00 (s, 1H); Masa (m/z): 371.3 (M+H) ⁺ .
4	 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1-metil-1H-indazol-3-ilmetil)-4,7-difluoro-1H-indol-3-carboxamida	¹ H - RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.16 - 1.23 (m, 4H), 1.59 - 1.65 (m, 2H), 1.86 - 1.98 (m, 2H), 3.29 - 3.34 (m, 1H), 3.56 - 3.60 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.70 - 4.71 (d, 1H), 5.81 (s, 2H), 6.89 - 6.95 (m, 1H), 7.09 - 7.13 (m, 1H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 7.35 - 7.39 (t, 1H), 7.43 - 7.47 (t, 1H), 7.53 - 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 - 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H); Masa (m/z): 421.3 (M+H) ⁺ .

5	 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]- 1-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)- 4,7-difluoro-1H-indol-3- carboxamida	¹H - RMN (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz) δ ppm: 1.19 - 1.24 (m, 4H), 1.59 - 1.62 (m, 2H), 1.85 - 1.88 (m, 1H), 1.95 - 1.97 (m, 1H), 3.27 - 3.29 (m, 1H), 3.57 - 3.59 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.65 - 4.66 (d, J = 4.75 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.86 - 6.88 (m, 1H), 7.01 - 7.03 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.48 - 7.53 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.00 (s, 1H); Masa (m/z): 389.3 (M+H)⁺.
6	 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]- 1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4,7- difluoro-1H-indol-3-carboxamida	¹H - RMN (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz) δ ppm: 1.23 (m, 4H), 1.61 - 1.62 (m, 2H), 1.87 - 1.97 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 4.66 - 4.67 (d, 1H), 5.63 (s, 2H), 6.88 - 6.93 (m, 1H), 6.97 - 7.04 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.66 - 7.69 (t, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.35 - 8.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H); Masa (m/z): 420.3 (M+H)⁺.
7	 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]- 1-(2-fluoropiridin-4-il-metil)-4- fluoro-1H-indol-3-carboxamida	¹H - RMN (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz) δ ppm: 1.17 - 1.29 (m, 4H), 1.59 - 1.65 (t, 2H), 1.86 - 1.98 (dd, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.60 - 3.61 (m, 1H), 4.69 - 4.70 (d, 1H), 5.61 (s, 2H), 6.92 - 6.97 (t, 2H), 7.05 - 7.06 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.15 - 7.20 (m, 1H), 7.31 - 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.55 (t, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.16 - 8.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H); Masa (m/z): 386.3 (M+H)⁺.

8	 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]- 1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7- difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida	¹H - RMN (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz) δ ppm: 1.22 - 1.29 (m, 4H), 1.60 - 1.66 (m, 2H), 1.88 - 1.98 (m, 2H), 3.33 - 3.38 (m, 1H), 3.61 - 3.63 (m, 1H), 4.66 - 4.68 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 6.86 - 6.93 (m, 2H), 6.96 - 7.02 (m, 2H), 7.65 - 7.68 (t, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.18 - 8.20 (d, J = 5.11 Hz, 1H); Masa (m/z): 404.2 (M+H)⁺.
9	 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]- 1-(3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4- fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida	¹H - RMN (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz) δ ppm: 1.18 - 1.25 (m, 4H), 1.60 - 1.66 (m, 2H), 1.87 - 1.89 (m, 1H), 1.97 - 1.99 (m, 1H), 3.36 - 3.37 (m, 1H), 3.60 - 3.62 (m, 1H), 4.69 - 4.71 (d, J = 4.95 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 6.86 - 6.89 (m, 1H), 6.94 - 6.99 (m, 1H), 7.17 - 7.23 (m, 1H), 7.35 - 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.54 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.33 - 8.34 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H); Masa (m/z): 386.2 (M+H)⁺.
10	 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]- 1-(3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7- difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida	¹H-RMN (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz) δ ppm: 1.24 - 1.29 (m, 4H), 1.60 - 1.66 (m, 2H), 1.87 - 1.90 (m, 1H), 1.95 - 1.97 (m, 1H), 3.34 - 3.35 (m, 1H), 3.58 - 3.62 (m, 1H), 4.66 - 4.68 (d, J = 4.95 Hz, 1H), 5.72 - 5.76 (s, 2H), 6.76 - 6.79 (m, 1H), 6.88 - 6.93 (m, 1H), 6.97 - 7.03 (m, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.33 - 8.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H); Masa (m/z): 404.2 (M+H)⁺.

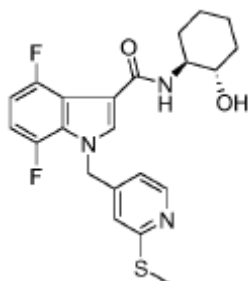
11	 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]- 1-(2,5-difluoropiridin-4-ilmetil)-4- fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida	¹ H - RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ ppm: 1.33 - 1.48 (m, 4H), 1.79 (m, 2H), 2.10 - 2.11 (m, 2H), 3.47 - 3.51 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.25 (bs, 1H), 5.42 (s, 2H), 6.27 - 6.28 (m, 1H), 6.98 - 7.09 (m, 2H), 7.21 - 7.23 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.11 (s, 1H); Masa (m/z): 404.2 (M+H) ⁺ .
12	 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]- 1-(2,5-difluoropiridin-4-ilmetil)- 4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.23 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.87 - 1.96 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.91 - 7.02 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.31 (s, 1H); Masa (m/z): 422.3 (M+H) ⁺ .
13	 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]- 1-(2,3-difluoropiridin-4-ilmetil)-4- fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.23 - 1.24 (m, 4H), 1.60 - 1.65 (m, 2H), 1.86 - 1.89 (m, 1H), 1.96 - 1.98 (m, 1H), 3.43 - 3.46 (m, 1H), 3.57 - 3.60 (m, 1H), 4.69 - 4.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 6.76 - 6.77 (m, 1H), 6.95 - 7.00 (m, 1H), 7.18 - 7.23 (m, 1H), 7.36 - 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.56 (m, 1H), 7.93 - 7.94 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H); Masa (m/z): 404.2 (M+H) ⁺ .

14	 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]- 1-(1-piridin-4-ilmetil)-4-fluoro- 1H-indol-3-carboxamida	¹H - RMN (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz) δ ppm: 1.23 - 1.25 (m, 4H), 1.60 - 1.66 (m, 2H), 1.87 - 2.00 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.60 - 3.61 (m, 1H), 4.71 - 4.72 (d, 1H), 5.57 (s, 2H), 6.90 - 6.95 (m, 1H), 7.13 - 7.16 (m, 1H), 7.18 - 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.30 (m, 1H), 7.33 - 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.49 (t, 1H), 7.73 - 7.77 (t, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.50 - 8.52 (d, J = 4.1 Hz, 1H); Masa (m/z): 368.3 (M+H)⁺.
15	 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]- 1-(1H-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro- 1H-indol-3-carboxamida	¹H - RMN (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz) δ ppm: 1.16 - 1.24 (m, 4H), 1.59 - 1.65 (m, 2H), 1.85 - 1.97 (m, 2H), 3.29 - 3.34 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 4.70 - 4.71 (d, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.90 - 6.95 (m, 1H), 7.17 - 7.20 (m, 1H), 7.40 - 7.44 (t, 1H), 7.51 - 7.54 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 12.79 (bs, 1H); Masa (m/z): 357.3 (M+H)⁺.
16	 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]- 1-(2-bromotiazol-5-ilmetil)-4- fluoro-1H-indol-3-carboxamida	¹H - RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 1.25 - 1.36 (m, 4H), 1.75 - 1.78 (m, 2H), 2.04 - 2.13 (m, 2H), 3.44 - 3.49 (m, 1H), 3.84 - 3.86 (m, 1H), 4.30 - 4.31 (bs, 1H), 5.43 (s, 2H), 6.96 - 7.01 (m, 1H), 7.15 - 7.23 (m, 3H), 7.49 - 7.52 (m, 1H), 7.98 (s, 1H); Masa (m/z): 452.2, 454.2 (M+H)⁺.

17	 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]- 1-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4- ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-3- carboxamida	¹H - RMN (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz) δ ppm: 1.17 - 1.24 (m, 4H), 1.48 - 1.51 (t, 3H), 1.59 - 1.65 (m, 2H), 1.86 - 1.88 (m, 1H), 1.96 - 1.98 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.59 - 3.61 (m, 1H), 3.69 - 3.73 (m, 2H), 4.70 - 4.71 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.90 - 6.95 (m, 1H), 7.18 - 7.22 (m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 2H), 7.50 - 7.52 (d, J = 8.27 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.00 (s, 1H); Masa (m/z): 399.3 (M+H)⁺.
18	 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]- 1-(benzotiazol-6-ilmetil)-4- fluoro-1H-indol-3-carboxamida	¹H - RMN (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz) δ ppm: 1.16 - 1.33 (m, 4H), 1.60 - 1.66 (m, 2H), 1.87 - 1.99 (m, 2H), 3.29 - 3.34 (m, 1H), 3.58 - 3.62 (m, 1H), 4.70 - 4.71 (d, 1H), 5.65 (s, 2H), 6.90 - 6.96 (m, 1H), 7.14 - 7.19 (m, 1H), 7.42 - 7.51 (m, 3H), 8.04 - 8.09 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 9.37 (s, 1H); Masa (m/z): 424.20 (M+H)⁺.
19	 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil] 1-(1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-4- ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-3- carboxamida	¹H - RMN (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz) δ ppm: 1.25 - 1.39 (m, 4H), 1.75 - 1.77 (m, 2H), 2.06 - 2.13 (m, 2H), 3.43 - 3.48 (m, 2H), 3.83 - 3.85 (m, 1H), 4.31 - 4.33 (t, 1H), 4.38 - 4.40 (t, 1H), 4.65 - 4.68 (t, 1H), 4.77 - 4.79 (t, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.92 - 6.98 (m, 1H), 7.17 - 7.24 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.96 (s, 1H); Masa (m/z): 403.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 20:

N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-metilsulfanil-piridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida

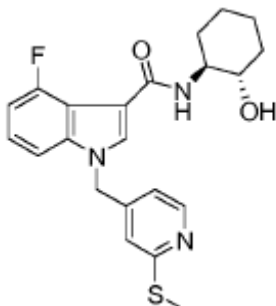


- 5 A una suspensión de N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3- carboxamida (Ejemplo 8, 0.050 g, 0.00012 moles) en THF (10 mL) se le agregó tiometóxido de sodio(0.020 g, 0.00029 moles) y se calentó a 60 °C, durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a RT y se inactivó en agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa usando acetato de etilo para proporcionar el compuesto base.

Rendimiento: 9.0 mg (16.5 %); ¹H - RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 1.24 (m, 5H), 1.60 - 1.66 (m, 2H), 1.87 - 1.90 (m, 1H), 1.94 - 1.97 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.34 - 3.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 6.71 - 6.73 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.86 - 6.92 (m, 1H), 6.97 - 7.02 (m, 2H), 7.65 - 7.68 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.35 - 8.36 (d, J = 5.1 Hz, 1H); Masa (m/z): 432.2 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 21:

N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-metilsulfanil-piridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida



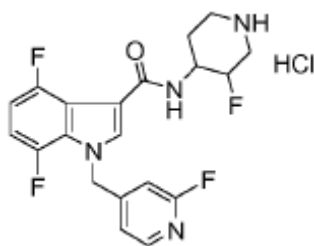
El compuesto base se preparó mediante el procedimiento experimental como se describe en el ejemplo 20 usando el ejemplo 7 con algunas variaciones no críticas.

- 20 ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 1.18 - 1.23 (m, 4H), 1.33 - 1.35 (m, 1H), 1.60 - 1.66 (m, 2H), 1.87 - 1.89 (m, 1H), 1.97 - 1.99 (m, 1H), 3.33 - 3.38 (m, 3H), 3.40 - 3.48 (m, 1H), 4.70 - 4.71 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 6.79 - 6.81 (m, 1H), 6.92 - 6.97 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.31 - 7.33 (m, 1H), 7.51 - 7.55 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.34 - 8.35 (m, 1H); Masa (m/z): 413.51 (M+H)⁺.

Los ejemplos 22 a 71 no forman parte de la presente invención, sino que forman parte de la presente divulgación.

25 Ejemplo 22:

Clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I)



Etapa 1: 4-([4,7-Difluoro-1-(2-fluoropiperidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-carbonil]-amino)-3-fluoro-piperidina- 1-carboxilato de *cis-tert*-butilo (Isómero-I)

5 El compuesto base se sintetizó mediante el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1-(2-fluoropiperidin- 4-ilmetil)-4,7-difluoro-1H-indol-3-carboxílico y 4-amino-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *cis-tert*-butilo (Isómero-I), (I-9a). El producto en bruto obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea (metanol: DCM (1:99)) para obtener el compuesto base.

10 Rendimiento: 1.0 g (83 %). ¹H - RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 1.40 (s, 9H), 1.68 - 1.74 (m, 2H), 2.81 - 3.25 (m, 2H), 3.90 - 4.05 (m, 1H), 4.15 - 4.23 (m, 2H), 4.75 - 4.87 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 6.87 - 6.93 (m, 2H), 6.97 - 7.03 (m, 2H), 7.99 - 8.02 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.19 - 8.20 (m, 1H); Masa (m/z): 507.2 (M+H)⁺.

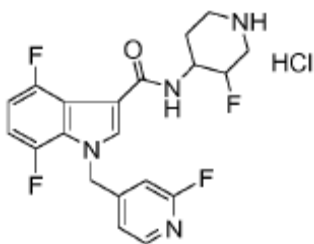
Etapa 2: clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiperidin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1H-indol-3-carboxamida (Isómero-I)

15 A una solución enfriada a 0 - 10 °C del compuesto anterior (0.675 g, 1.328 moles) en DCM (10 mL) en N₂, se le agregó lentamente HCl etéreo (33% p/p, 0.243 g, 6.64 moles). Después de la adición, la masa de reacción se dejó a 25 °C y se agitó, durante 2 horas. La masa de reacción se concentró al vacío. La masa de reacción se trituró con éter dietílico (5 mL x 2), se decantó el disolvente y los sólidos se secaron al vacío para proporcionar el compuesto base.

20 Rendimiento: 0.650 g (96.5 %); ¹H - RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 1.88 - 2.01 (m, 2H), 3.12 - 3.18 (m, 2H), 3.58 - 3.63 (m, 2H), 4.30 - 4.38 (m, 1H), 5.01 - 5.13 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 6.86 - 6.94 (m, 2H), 6.99 - 7.05 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.19 - 8.21 (m, 2H), 8.60 - 8.63 (m, 1H), 9.06 - 9.08 (m, 1H); Masa (m/z): 407.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 23:

Clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiperidin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1H-indol-3-carboxamida (Isómero-II)



25 Etapa 1: *cis-tert*-butil 4 - ([4,7-difluoro-1- (2-fluoropiperidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-carbonil] -amino) -3-fluoro-piperidina- 1-carboxilato (isómero II)

30 El compuesto base se sintetizó mediante el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1 (2) usando el ácido 1-(2-fluoropiperidin- 4-ilmetil)-4,7-difluoro-1H-indol-3-carboxílico y 4-amino-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *cis-tert*-butilo (Isómero-II), (I-9b). El producto en bruto obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea (metanol: DCM (1: 99)) para obtener el compuesto base.

Rendimiento: 0.092 g (85 %). ¹H - RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 1.48 (s, 9H), 1.86 - 1.88 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 3.47 - 3.49 (m, 2H), 4.28 - 4.38 (m, 1H), 4.73 - 4.85 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.85 - 6.88 (m, 3H), 7.36 - 7.51 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.16 - 8.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H); Masa (m/z): 507.2 (M+H)⁺.

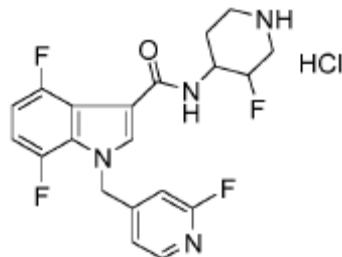
35 Etapa 2: Clorhidrato de *cis*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiperidin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1H-indol-3-carboxamida (Isómero-II)

El compuesto base se sintetizó mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 22, etapa 2 usando 4-([4,7-difluoro-1-(2-fluoropiperidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-carbonil]-amino)-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Isómero-II).

Rendimiento: 0.039 g (97.2 %). ¹H - RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 1.87 - 2.04 (m, 2H), 3.12 - 3.18 (m, 2H), 3.58 - 3.63 (m, 2H), 4.30 - 4.38 (m, 1H), 5.01 - 5.13 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 6.86 - 6.94 (m, 2H), 6.99 - 7.05 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.19 - 8.21 (m, 2H), 8.60 - 8.63 (m, 1H), 9.06 - 9.08 (m, 1H); Masa (m/z): 407.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 24:

- 5 Clorhidrato de *trans*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I)



Etapa 1: 4-[[4,7-Difluoro-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-3-carbonil]-aminol-3-fluoropiperidina- 1-carboxilato de *trans-tert*-butilo (Isómero-I)

- 10 El compuesto base se sintetizó mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa (2) usando el ácido 1-(2-fluoropiridin- 4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxílico y 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *trans-tert-butilo* (Isómero-I), (I-9c). El producto en bruto obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea (metanol: DCM (1: 99) para obtener el compuesto base.

- 15 Rendimiento: 0.05 g (60 %). ¹H - RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 1.47 (s, 9H), 1.58 - 1.62 (m, 2H), 2.22 - 2.26 (m, 1H), 3.18 - 3.23 (m, 2H), 3.79 - 3.82 (m, 1H), 4.38 - 4.40 (m, 1H), 4.41 - 4.54 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.85 - 6.89 (m, 3H), 7.14 - 7.21 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.16 - 8.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H); Masa (m/z): 507.3 (M+H).

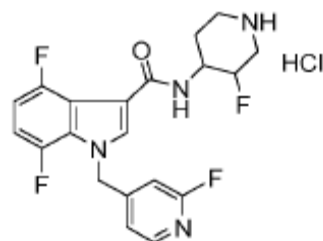
Etapa 2: Clorhidrato de *trans*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-I)

- 20 El compuesto base se sintetizó mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 22, etapa (2) usando 4-[[4,7-difluoro-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-3-carbonil]-amino}-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *trans-tert-butilo* (Isómero-I).

- 25 Rendimiento: 0.035 g (90 %). ¹H - RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 1.78 - 1.82 (m, 1H), 2.11 - 2.13 (m, 1H), 3.12 - 3.18 (m, 1H), 3.26 - 3.29 (m, 2H), 3.56 - 3.59 (m, 1H), 4.33 - 4.34 (m, 1H), 4.79 - 4.92 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 6.85 - 6.93 (m, 2H), 6.99 - 7.05 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.19 - 8.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.35 - 8.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.05 (bs, 1H), 9.25 (bs, 1H); Masa (m/z): 407.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 25:

clorhidrato de *trans*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-II)



- 30 Etapa 1: 4-[[4,7-difluoro-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-3-carbonil]-amino}-3-fluoropiperidina- 1-carboxilato de *trans-tert*-butilo (Isómero-II)

- 35 El compuesto base se sintetizó mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa (2) usando el ácido 1-(2-fluoropiridin- 4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxílico y 4-amino-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *trans-tert-butilo* (Isómero-II), (I-9d). El producto en bruto obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea (metanol: DCM (1: 99) para obtener el compuesto base.

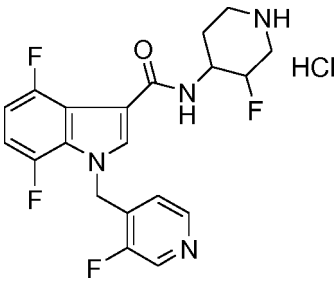
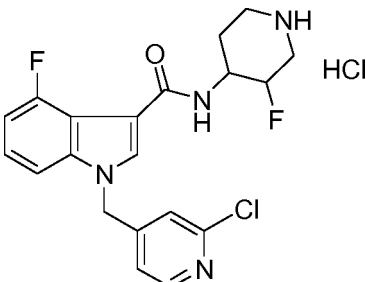
Rendimiento: 0.05 g (90 %). ^1H - RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 1.48 (s, 9H), 1.86 - 1.88 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 3.47 - 3.49 (m, 2H), 4.28 - 4.38 (m, 1H), 4.73 - 4.85 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.85 - 6.88 (m, 3H), 7.36 - 7.51 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.16 - 8.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H); Masa (m/z): 507.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

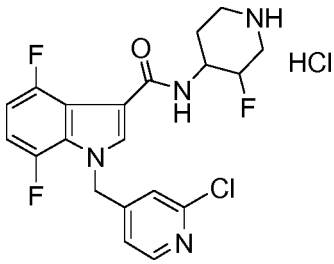
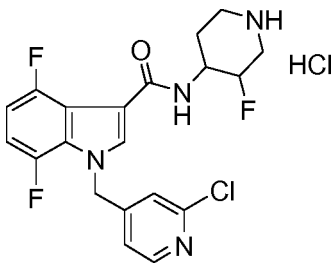
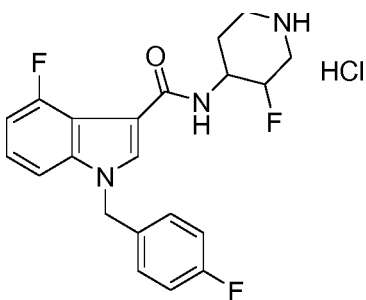
5 Etapa 2: Clorhidrato de *trans*-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-II)

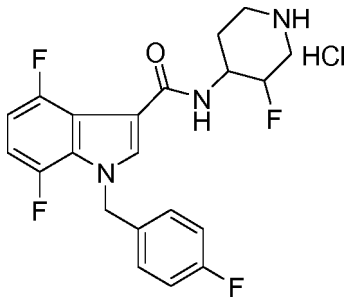
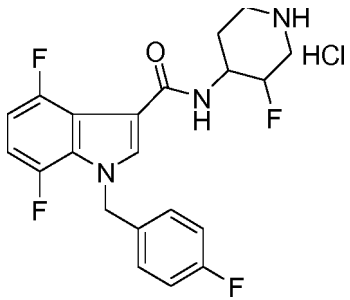
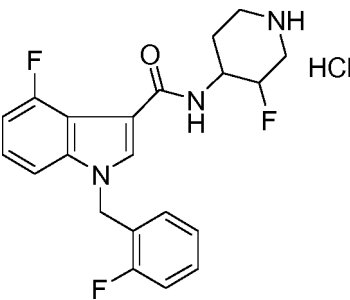
El compuesto base se sintetizó mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 22, etapa (2) usando el 4-[[4,7-difluoro-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-3-carbonil]-amino]-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *trans-tert-butilo* (Isómero-II).

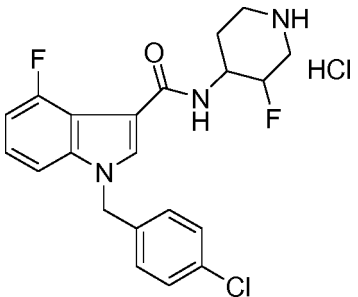
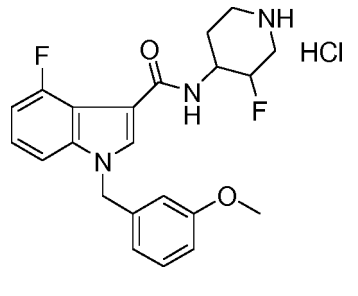
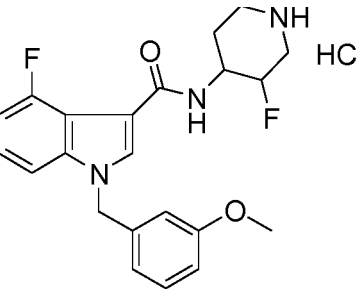
10 Rendimiento: 0.035 g (90 %). ^1H - RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm: 1.78 - 1.82 (m, 1H), 2.11 - 2.13 (m, 1H), 3.13 - 3.18 (m, 1H), 3.25 - 3.29 (m, 2H), 3.55 - 3.59 (m, 1H), 4.33 - 4.34 (m, 1H), 4.78 - 4.92 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 6.85 - 6.93 (m, 2H), 6.99 - 7.05 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.19 - 8.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.35 - 8.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 9.05 (bs, 1H), 9.24 (bs, 1H); Masa (m/z): 407.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

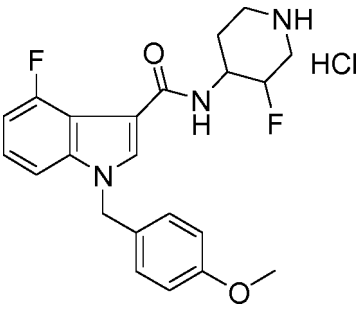
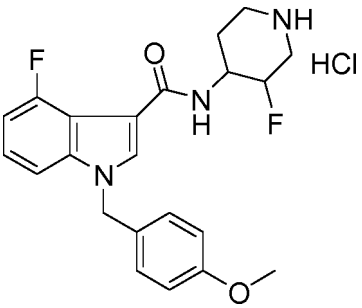
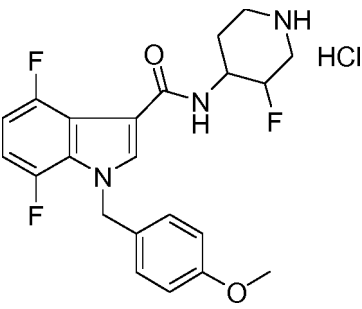
Ejemplos 26 a 46: los compuestos de los ejemplos 26 a 46 se prepararon siguiendo los procedimientos experimentales descritos en los ejemplos 22-25, con algunas variaciones no críticas

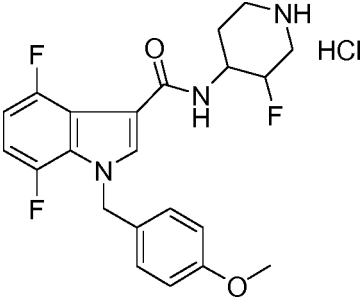
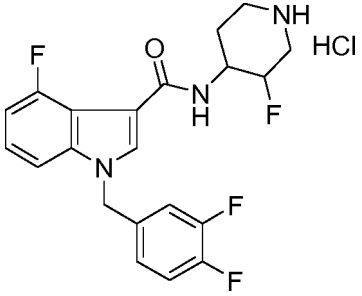
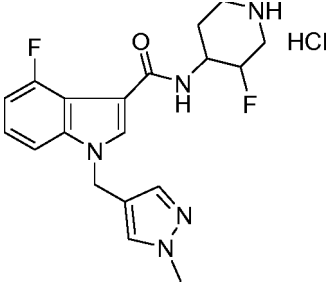
No. de ejemplo	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
26	 Clorhidrato de <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm: 1.85 - 1.90 (m, 1H), 1.96 - 2.05 (m, 1H), 3.05 - 3.16 (m, 1H), 3.27 - 3.30 (m, 1H), 3.34 - 3.37 (m, 1H), 3.55 - 3.61 (m, 1H), 4.30 - 4.38 (m, 1H), 5.0 - 5.12 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 6.79 - 6.82 (m, 1H), 6.88 - 6.94 (m, 1H), 6.99 - 7.04 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.17 - 8.20 (m, 1H), 8.35 - 8.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.68 - 8.71 (m, 1H), 9.33 (m, 1H); Masa (m/z): 407.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
27	 clorhidrato de <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	^1H - RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm: 1.89 - 2.00 (m, 2H), 3.1 - 3.16 (m, 2H), 3.26 - 3.30 (m, 2H), 4.25 - 4.35 (m, 1H), 5.01 - 5.13 (d, 1H), 5.60 (s, 2H), 6.94 - 6.99 (m, 1H), 7.13 - 7.14 (m, 1H), 7.18 - 7.20 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.34 - 7.36 (m, 1H), 8.02 - 8.06 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.35 - 8.36 (m, 1H), 8.64 - 8.66 (m, 1H), 9.18 - 9.21 (m, 1H); Masa (m/z): 405.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

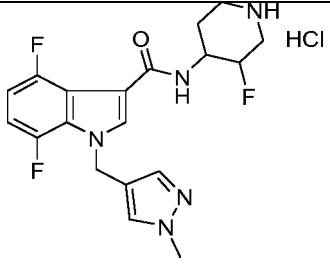
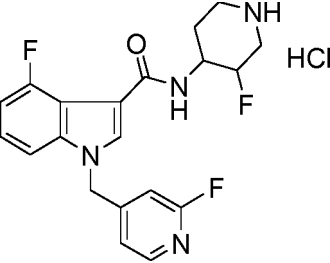
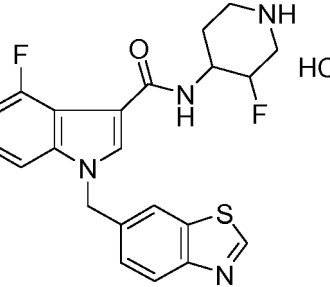
28	 clorhidrato de <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2- cloropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Racemato)	¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.87 - 2.00 (m, 2H), 3.09 - 3.18 (m, 2H), 3.57 - 3.63 (m, 2H), 4.30 - 4.38 (m, 1H), 5.01 - 5.13 (d, 1H), 5.65 (s, 2H), 6.88 - 6.94 (m, 1H), 6.99 - 7.06 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.20 - 8.22 (m, 1H), 8.36 - 8.37 (dd, J = 5.0 Hz, 1H), 8.60 - 8.63 (m, 1H), 9.05 - 9.07 (m, 1H); Masa (m/z): 423.2 (M+H) ⁺ .
29	 clorhidrato de <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2- cloropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	¹ H- RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.86 - 2.02 (m, 2H), 3.08 - 3.16 (m, 2H), 3.57 - 3.63 (m, 2H), 4.30 - 4.37 (m, 1H), 5.00 - 5.12 (d, 1H), 5.65 (s, 2H), 6.88 - 6.94 (m, 1H), 6.99 - 7.06 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.20 - 8.22 (m, 1H), 8.36 - 8.37 (dd, J = 5.0 Hz, 1H), 8.68 - 8.71 (m, 1H), 9.32 - 9.35 (m, 1H); Masa (m/z): 423.2 (M+H) ⁺ .
30	 clorhidrato de <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(4- fluorobencil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.92 - 2.02 (m, 2H), 3.08 - 3.17 (m, 2H), 3.27 - 3.38 (m, 2H), 4.30 - 4.38 (m, 1H), 5.01 - 5.13 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 6.91 - 6.96 (m, 1H), 7.14 - 7.21 (m, 3H), 7.31 - 7.35 (m, 2H), 7.40 - 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.92 - 7.95 (t, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.61 - 8.64 (m, 1H), 9.12 - 9.14 (m, 1H); Masa (m/z): 388.3 (M+H) ⁺ .

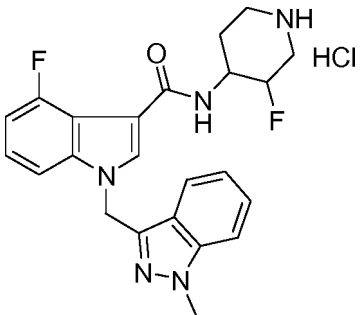
31	 clorhidrato de <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(4-fluorobencil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.89 - 2.00 (m, 2H), 3.11 - 3.14 (m, 2H), 3.56 - 3.59 (m, 2H), 4.29 - 4.37 (m, 1H), 5.00 - 5.12 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 6.86 - 6.90 (m, 2H), 7.15 - 7.23 (m, 4H), 8.15 (s, 2H), 8.61 - 8.63 (m, 1H), 9.09 - 9.12 (m, 1H); Masa (m/z): 406.2 (M+H) ⁺ .
32	 clorhidrato de <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(4-fluorobencil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-II)	¹ H - RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.86 - 1.89 (m, 1H), 1.94 - 2.03 (m, 1H), 3.11 - 3.13 (m, 1H), 3.26 - 3.34 (m, 2H), 3.56 - 3.58 (m, 1H), 4.28 - 4.36 (m, 1H), 5.00 - 5.12 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 6.85 - 6.91 (m, 1H), 7.00 - 7.04 (m, 1H), 7.15 - 7.25 (m, 4H), 8.16 (bs, 2H), 8.63 - 8.65 (d, J = 9.24 Hz, 1H), 9.17 - 9.19 (d, J = 9.84 Hz, 1H); Masa (m/z): 406.4 (M+H) ⁺ .
33	 clorhidrato de <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.91 - 1.99 (m, 2H), 3.09 - 3.17 (m, 2H), 3.27 - 3.34 (m, 2H), 4.29 - 4.39 (m, 1H), 5.01 - 5.13 (d, 1H), 5.56 (s, 2H), 6.93 - 6.98 (m, 1H), 7.13 - 7.27 (m, 4H), 7.34 - 7.39 (m, 1H), 7.40 - 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 - 7.98 (t, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 9.01 - 9.03 (m, 1H); Masa (m/z): 388.2 (M+H) ⁺ .

34	 clorhidrato de <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(4-clorobencil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.88 - 1.99 (m, 2H), 3.12 - 3.15 (m, 2H), 3.28 - 3.30 (m, 2H), 4.22 - 4.38 (m, 1H), 5.01 - 5.13 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 6.92 - 6.97 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 7.26 - 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37 - 7.41 (t, 3H), 7.95 - 7.99 (t, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.58 - 8.60 (m, 1H), 8.95 - 8.98 (m, 1H); Masa (m/z): 404.2 (M+H) ⁺ .
35	 clorhidrato de <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-4-fluoro- 1-(3-metoxibencil)-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	¹ H - RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.92 - 1.99 (m, 2H), 3.12 - 3.16 (m, 2H), 3.42 - 3.57 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.30 - 4.40 (m, 1H), 5.02 - 5.13 (d, 1H), 5.46 (s, 2H), 6.77 - 6.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.84 - 6.85 (m, 2H), 6.91 - 6.96 (m, 1H), 7.16 - 7.26 (m, 2H), 7.39 - 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.93 - 7.96 (t, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.59 (bs, 1H), 9.04 (bs, 1H); Masa (m/z): 400.3 (M+H) ⁺ .
36	 clorhidrato de <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-4-fluoro- 1-(3-metoxibencil)-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-II)	¹ H - RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.91 - 2.02 (m, 2H), 3.11 - 3.13 (m, 1H), 3.26 - 3.29 (m, 2H), 3.56 - 3.58 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.30 - 4.38 (m, 1H), 5.01 - 5.13 (d, 1H), 5.46 (s, 2H), 6.77 - 6.96 (m, 4H), 7.17 - 7.25 (m, 2H), 7.39 - 7.41 (d, J = 8.32 Hz, 1H), 7.94 - 7.97 (t, J = 7.08 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.66 - 8.68 (bs, 3H), 9.27 - 9.30 (s, 3H); Masa (m/z): 400.2 (M+H) ⁺ .

37	 clorhidrato de <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibencil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-II)	¹ H - RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.90 - 2.06 (m, 2H), 2.65 - 2.67 (m, 1H), 3.07 - 3.15 (m, 1H), 3.56 - 3.62 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.28 - 4.36 (m, 1H), 4.99 - 5.11 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 6.86 - 6.94 (m, 3H), 7.11 - 7.19 (m, 1H), 7.22 - 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 - 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 - 7.93 (t, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 9.04 - 9.06 (m, 1H); Masa (m/z): 400.4 (M+H) ⁺ .
38	 clorhidrato de <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(4- metoxibencil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3- carboxamida (Isómero-I)	¹ H - RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.92 - 1.99 (m, 2H), 3.11 - 3.16 (m, 2H), 3.27 - 3.37 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.30 - 4.39 (m, 1H), 5.01 - 5.13 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.87 - 6.90 (d, J = 8.57 Hz, 2H), 6.92 - 6.95 (m, 1 H), 7.15 - 7.21 (m, 1 H), 7.23 - 7.26 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 7.41 - 7.44 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.89 - 7.92 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.62 - 8.64 (m, 1H), 9.12 - 9.15 (m, 1H); Masa (m/z): 400.4 (M+H) ⁺ .
39	 clorhidrato de <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibencil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.86 - 1.89 (m, 1H), 1.93 - 2.00 (m, 1H), 3.10 - 3.16 (m, 1H), 3.20 - 3.30 (m, 1H), 3.39 - 3.47 (m, 1H), 3.55 - 3.61 (m, 1H), 3.70 (3H, s), 4.28 - 4.36 (m, 1H), 5.00 - 5.11 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 6.85 - 6.90 (m, 3H), 6.98 - 7.03 (m, 1H), 7.15 - 7.17 (d, 2H), 8.08 - 8.12 (m, 2H), 8.63 - 8.65 (m, 1H), 9.18 (m, 1H); Masa (m/z): 418.2 (M+H) ⁺ .

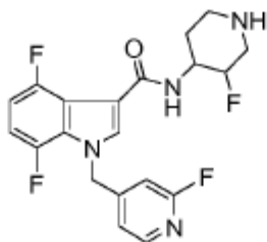
40	 clorhidrato de <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibencil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-II)	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.86 - 1.99 (m, 2H), 3.10 - 3.19 (m, 1H), 3.20 - 3.30 (m, 1H), 3.38 - 3.45 (m, 1H), 3.56 - 3.59 (m, 1H), 3.70 (3H, s), 4.28 - 4.36 (m, 1H), 5.00 - 5.12 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 6.85 - 6.90 (m, 3H), 6.98 - 7.04 (m, 1H), 7.14 - 7.16 (d, 2H), 8.09 - 8.12 (m, 2H), 8.55 - 8.65 (m, 1H), 9.10 - 9.16 (m, 1H); Masa (m/z): 418.2 (M+H) ⁺ .
41	 clorhidrato de <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(3,4-difluorobencil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	¹ H - RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.89 - 2.00 (m, 2H), 3.08 - 3.17 (m, 2H), 3.27 - 3.30 (m, 2H), 4.29 - 4.38 (m, 1H), 5.01 - 5.13 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 6.92 - 6.97 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.17 - 7.22 (m, 1H), 7.37 - 7.43 (m, 3H), 7.94 - 7.98 (t, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.63 - 8.66 (m, 1H), 9.17 - 9.20 (m, 1H); Masa (m/z): 406.3 (M+H) ⁺ .
42	 clorhidrato de <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il-metil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.91 - 1.98 (m, 2H), 3.11 - 3.17 (m, 2H), 3.57 - 3.60 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.29 - 4.37 (m, 1H), 5.00 - 5.12 (d, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.91 - 6.96 (m, 1H), 7.19 - 7.24 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.52 - 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.86 - 7.89 (t, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.59 - 8.62 (bs, 1H), 9.04 - 9.06 (bs, 1H); Masa (m/z): 374.3 (M+H) ⁺ .
		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.86 - 1.98 (m, 2H), 3.08 - 3.15 (m, 2H), 3.27 - 3.34 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.24 - 4.34 (m, 1H), 4.99 - 5.11 (d, 1H), 5.36 (s, 2H), 6.85 - 6.90 (m, 1H), 7.02 - 7.08 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.02 - 8.05 (m, 2H), 8.62 (m, 1H), 9.04 - 9.07 (m, 1H); Masa (m/z): 392.1 (M+H) ⁺ .

43	 clorhidrato de <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il-metil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	
44	 <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida clorhidrato de (Isómero-I)	¹ H - RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.85 - 2.01 (m, 2H), 3.08 - 3.16 (m, 2H), 3.27 - 3.30 (m, 2H), 4.31 - 4.38 (m, 1H), 5.01 - 5.13 (d, 1H), 5.64 (s, 2H), 6.94 - 6.99 (m, 2H), 7.08 - 7.09 (m, 1H), 7.17 - 7.22 (s, 1H), 7.34 - 7.36 (m, 1H), 8.01 - 8.04 (m, 1H), 8.17 - 8.19 (m, 2H), 8.67 - 8.69 (m, 1H), 9.28 - 9.30 (m, 1H); Masa (m/z): 389.2 (M+H) ⁺ .
45	 <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(benzotiazol-6-ilmetil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida clorhidrato de (Isómero-I)	¹ H - RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.85 - 2.02 (m, 2H), 3.12 - 3.17 (m, 1H), 3.27 - 3.35 (m, 2H), 3.55 - 3.63 (m, 1H), 4.31 - 4.39 (m, 1H), 5.02 - 5.13 (d, 1H), 5.66 (s, 2H), 6.91 - 6.96 (m, 1H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 7.44 - 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.94 - 7.98 (t, 1H), 8.04 - 8.10 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.61 - 8.64 (m, 1H), 9.10 - 9.12 (m, 1H), 9.37 (s, 1H); Masa (m/z): 427.1 (M+H) ⁺ .

46	 <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(1-metil-1<i>H</i>-indazol-3-ilmetil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida clorhidrato de (Isómero-I)	¹ H - RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.82 - 1.95 (m, 1H), 1.98 - 2.05 (m, 1H), 3.08 - 3.16 (m, 1H), 3.26 - 3.30 (m, 1H), 3.56 - 3.62 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.28 - 4.37 (m, 1H), 5.00 - 5.12 (m, 1H), 5.82 (s, 2H), 6.90 - 6.95 (m, 1H), 7.09 - 7.13 (t, 1H), 7.18 - 7.23 (m, 1H), 7.36 - 7.40 (m, 1H), 7.54 - 7.61 (m, 2H), 7.66 - 7.68 (m, 1H), 7.89 - 7.93 (t, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.60 - 8.62 (m, 1H), 9.08 - 9.10 (m, 1 H); Masa (m/z): 424.2 (M+H) ⁺ .
----	--	---

Ejemplo 47

cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (Isómero-II)

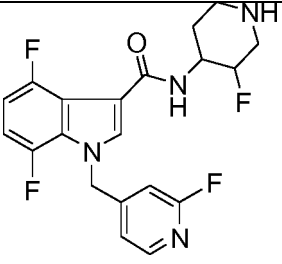
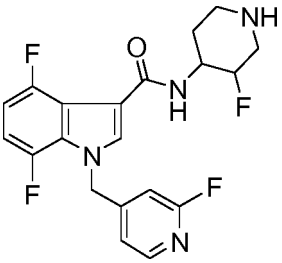
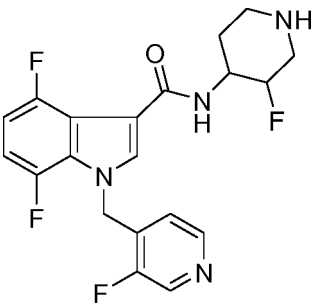


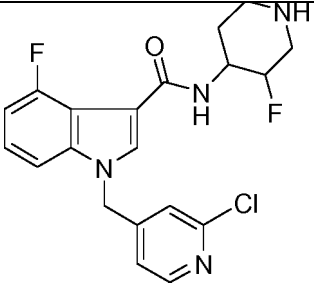
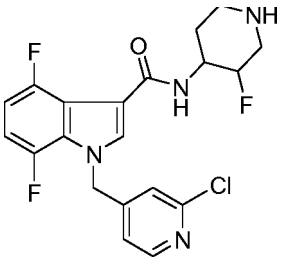
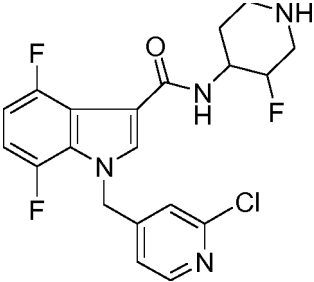
- 5 El compuesto del ejemplo 23 (0.033 g, 0.000074 moles) se disolvió en agua helada (5.0 mL) y el pH se ajustó a ~ 8.0 usando una solución de bicarbonato de sodio 2 M (0.5 mL) a 5 - 10 °C. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (5 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con agua (5 mL), solución de salmuera (5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto base.

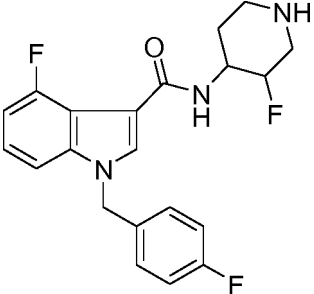
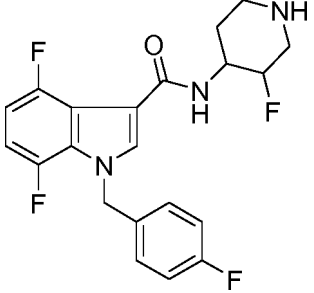
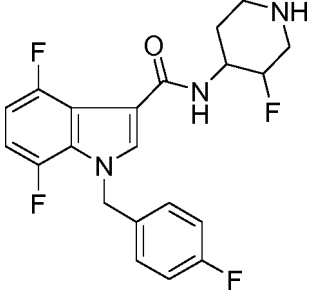
- 10 Rendimiento: 0.030 g (99.3 %); ¹H - RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 1.62 - 1.68 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.67 - 2.81 (m, 2H), 2.93 - 2.96 (m, 1H), 3.08 - 3.14 (m, 1H), 4.05 - 4.14 (m, 1H), 4.60 - 4.72 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 6.87 - 6.94 (m, 2H), 6.97 - 7.03 (m, 2H), 7.87 - 7.91 (t, 1H), 8.16 - 8.19 (m, 2H); Masa (m/z): 407.2 (M+H)⁺.

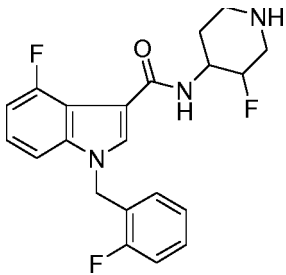
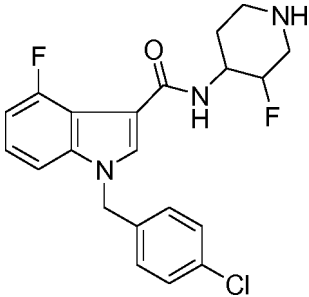
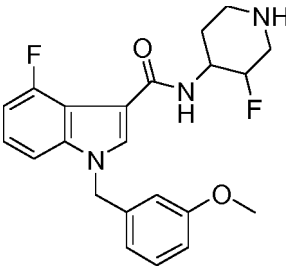
Ejemplos 48 a 71: Los siguientes compuestos de los ejemplos 48 a 71 se pueden preparar a partir de los compuestos de sal de clorhidrato de los ejemplos 22 a 46 siguiendo el procedimiento experimental como se describe en el ejemplo 47.

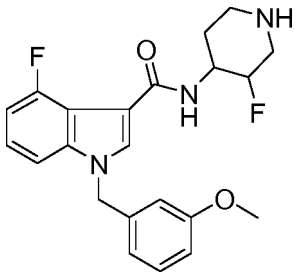
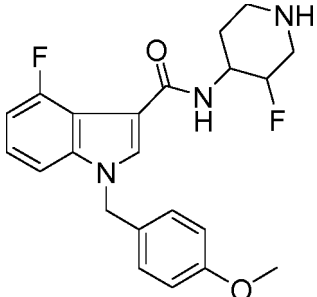
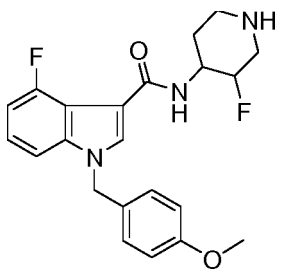
No. de ejemplo	Nombre y estructura química	Datos de caracterización
		¹ H - RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ ppm: 2.23 - 2.27 (m, 1H), 2.77 - 2.90 (m, 3H), 2.81 - 2.98 (bs, 1H), 3.30 - 3.37 (m, 1H), 4.34 - 4.39 (m, 2H), 4.48 - 4.51 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.85 - 6.89 (m, 3H), 7.18 - 7.20 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.16 - 8.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H); Masa (m/z): 407.2 (M+H) ⁺ .

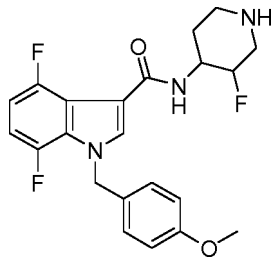
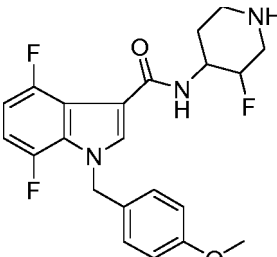
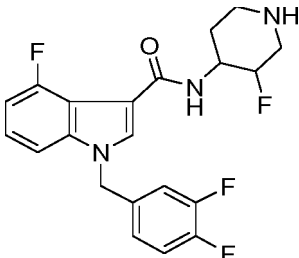
48	 <i>trans</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero I)	
49	 <i>trans</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero II)	¹ H - RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ ppm: 2.23 - 2.27 (m, 1H), 2.77 - 2.90 (m, 3H), 2.81 - 2.98 (bs, 1H), 3.30 - 3.38 (m, 1H), 4.34 - 4.40 (m, 2H), 4.49 - 4.52 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.83 - 6.88 (m, 3H), 7.18 - 7.22 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.16 - 8.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H); Masa (m/z): 407.2 (M+H) ⁺ .
50	 <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero I)	¹ H - RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.61 - 1.68 (m, 2H), 1.85 - 2.05 (m, 1H), 2.54 - 2.59 (m, 1H), 2.67 - 2.80 (m, 1H), 2.92 - 2.99 (m, 1H), 3.08 - 3.14 (m, 1H), 4.05 - 4.13 (m, 1H), 4.59 - 4.72 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 6.77 - 6.80 (m, 1H), 6.89 - 7.03 (m, 2H), 7.86 - 7.89 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.33 - 8.34 (d, J = 4.8 Hz 1H), 8.60 (s, 1H); Masa (m/z): 407.3 (M+H) ⁺ .
		¹ H - RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ ppm: 1.72 - 1.83 (m, 1H), 1.89 - 1.92 (m, 1H), 2.74 - 2.82 (m, 1H), 2.83 - 2.90 (bs, 1H), 2.92 - 2.95 (d, J = 13.26 Hz, 1H), 3.15 - 3.19 (m, 1H), 3.35 - 3.41 (m, 1H), 4.30 - 4.38 (m, 1H), 4.69 - 4.81 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 6.88 - 6.97 (d, J = 4.99 Hz, 1H), 7.00 - 7.02 (m, 3H), 7.17 - 7.23 (m, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.32 - 8.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H); Masa (m/z): 405.2 (M+H) ⁺ .

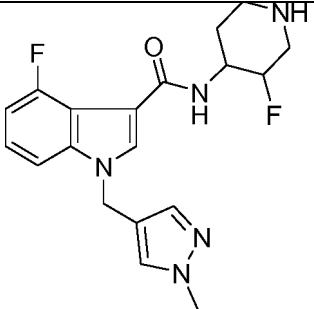
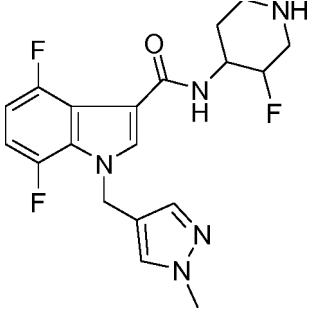
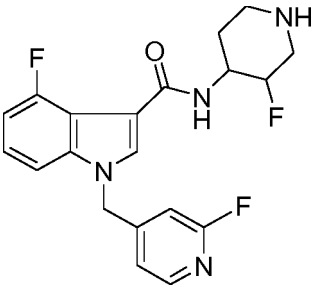
51	 <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro -1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	
52	 <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Racemato)	¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.62 - 1.68 (m, 2H), 2.50 (bs, 1H), 2.93 - 2.96 (m, 2H), 3.08 - 3.11 (m, 2H), 4.05 - 4.14 (m, 1H), 4.60 - 4.72 (d, 1H), 5.64 (s, 2H), 6.89 - 6.92 (m, 1H), 6.94 - 7.05 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.88 - 7.91 (t, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.35 - 8.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H); Masa (m/z): 423.2 (M+H) ⁺ .
53	 <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.62 - 1.71 (m, 2H), 1.93 - 2.00 (m, 1H), 2.55 - 2.58 (bs, 1H), 2.67 - 2.81 (m, 1H), 2.93 - 2.99 (m, 1H), 3.08 - 3.18 (m, 1H), 4.05 - 4.13 (m, 1H), 4.60 - 4.72 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 6.89 - 6.95 (m, 1H), 6.98 - 7.05 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.88 - 7.91 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.35 - 8.36 (m, 1H); Masa (m/z): 423.2 (M+H) ⁺ .

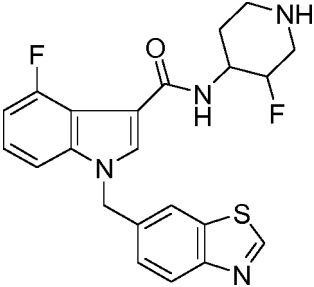
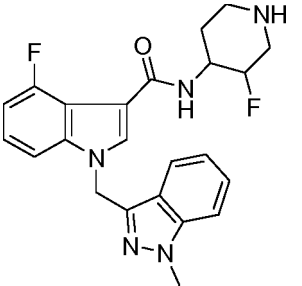
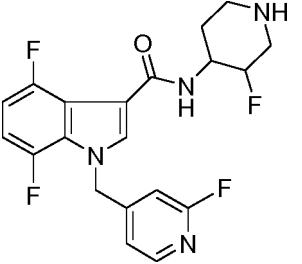
54	 <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-yl)-1-(4-fluorobenzil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	¹ H- RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.61 - 1.65 (m, 2H), 2.56 (bs, 1H), 2.67 - 2.71 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.92 - 2.95 (m, 1H), 3.08 - 3.14 (m, 1H), 4.04 - 4.14 (m, 1H), 4.59 - 4.72 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 6.93 - 6.98 (m, 1H), 7.13 - 7.21 (m, 3H), 7.31 - 7.35 (m, 2H), 7.40 - 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.64 - 7.68 (t, 1H), 8.17 (s, 1H); Masa (m/z): 388.3 (M+H) ⁺ .
55	 <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-yl)-1-(4-fluorobenzil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	¹ H- RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.61 - 1.67 (m, 2H), 2.55 (bs, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.89 - 2.92 (m, 1H), 3.11 - 3.15 (m, 2H), 4.04 - 4.12 (m, 1H), 4.59 - 4.72 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 6.86 - 6.92 (m, 1H), 6.97 - 7.03 (m, 1H), 7.14 - 7.18 (m, 2H), 7.21 - 7.24 (m, 2H), 7.80 - 7.84 (t, 1H), 8.16 (s, 1H); Masa (m/z): 406.3 (M+H) ⁺ .
56	 <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-yl)-1-(4-fluorobenzil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-II)	¹ H - RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.63 - 1.89 (m, 2H), 2.56 (bs, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.92 - 2.95 (m, 1H), 3.11 - 3.14 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 4.58 - 4.72 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 6.85 - 6.92 (m, 1H), 6.97 - 7.03 (m, 1H), 7.15 - 7.18 (m, 2H), 7.21 - 7.24 (m, 2H), 7.80 - 7.84 (t, 1H), 8.16 (s, 1H); Masa (m/z): 406.4 (M+H) ⁺ .

57	 <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-yl)-1-(2-fluorobenzil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.62 - 1.65 (m, 2H), 2.54 (bs, 1H), 2.67 - 2.71 (m, 1H), 2.77 - 2.80 (m, 1H), 2.92 - 2.95 (m, 2H), 3.08 - 3.14 (m, 1H), 4.04 - 4.14 (m, 1H), 4.59 - 4.72 (d, 1H), 5.59 (s, 2H), 6.94 - 6.99 (m, 1H), 7.14 - 7.26 (m, 3H), 7.34 - 7.42 (m, 2H), 7.64 - 7.68 (t, 1H), 8.09 (s, 1H); Masa (m/z): 388.3 (M+H) ⁺ .
58	 <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-yl)-1-(4-clorobencil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.61 - 1.62 (m, 2H), 2.58 (bs, 1H), 2.91 - 2.92 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 4.04 - 4.15 (m, 1H), 4.59 - 4.72 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 6.93 - 6.98 (m, 1H), 7.15 - 7.20 (m, 1H), 7.26 - 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 - 7.40 (t, 3H), 7.65 - 7.69 (t, 1H), 8.18 (s, 1H); Masa (m/z): 404.2 (M+H) ⁺ .
59	 <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-yl)-4-fluoro-1-(3-metoxibencil)-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	¹ H - RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.63 (m, 2H), 2.58 (bs, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.92 - 2.95 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 4.59 - 4.72 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 6.77 - 6.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.83 - 6.86 (m, 2H), 6.93 - 6.98 (m, 1H), 7.15 - 7.25 (m, 2H), 7.39 - 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63 - 7.67 (t, 1H), 8.16 (s, 1H); Masa (m/z): 400.3 (M+H) ⁺ .

60	 <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-4-fluoro-1-(3-metoxibencil)-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-II)	¹ H - RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.63 - 1.68 (m, 2H), 2.59 (bs, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.92 - 2.99 (m, 1 H), 3.09 - 3.15 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.02 - 4.05 (m, 1H), 4.59 - 4.71 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 6.76 - 6.95 (m, 4H), 7.16 - 7.25 (m, 2H), 7.39 - 7.41 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.64 - 7.68 (t, 1H), 8.16 (s, 1H); Masa (m/z): 400.2 (M+H) ⁺ .
61	 <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibencil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-II)	¹ H - RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ ppm: 1.72 - 1.80 (m, 1H), 1.85 - 1.90 (m, 1H), 2.72 - 2.80 (m, 1 H), 2.82 - 2.91 (bs, 1H), 2.90 - 2.94 (d, 1H), 3.14 - 3.17 (m, 1H), 3.33 - 3.39 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.29 - 4.36 (m, 1H), 4.67 - 4.78 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 6.83 - 6.86 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.93 - 6.96 (m, 1H), 7.09 - 7.11 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.44 - 7.51 (m, 1H), 7.95 (s, 1H); Masa (m/z): 400.4 (M+H) ⁺
62	 <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibencil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	¹ H - RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ ppm: 1.72 - 1.80 (m, 1H), 1.87 - 1.91 (m, 1H), 2.72 - 2.80 (m, 1H), 2.82 - 2.91 (bs, 1H), 2.90 - 2.94 (d, 1H), 3.14 - 3.17 (m, 1H), 3.33 - 3.39 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.28 - 4.36 (m, 1H), 4.67 - 4.79 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 6.83 - 6.85 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.92 - 6.96 (m, 1H), 7.09 - 7.11 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.23 - 7.24 (m, 2H), 7.44 - 7.51 (m, 1H), 7.95 (s, 1H); Masa (m/z): 400.4 (M+H) ⁺ .

63	 <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-yl)-1-(4-metoxibencil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	¹ H - RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.59 - 1.67 (m, 2H), 1.93 - 2.00 (m, 1H), 2.55 - 2.58 (m, 1H), 2.65 - 2.85 (m, 1H), 2.92 - 2.95 (m, 1H), 3.05 - 3.15 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.03 - 4.11 (m, 1H), 4.59 - 4.71 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 6.85 - 6.91 (m, 3H), 6.97 - 7.03 (m, 1H), 7.14 - 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 - 7.79 (m, 1H), 8.13 (s, 1H); Masa (m/z): 418.3 (M+H) ⁺ .
64	 <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-yl)-1-(4-metoxibencil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-II)	¹ H - RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.59 - 1.67 (m, 2H), 1.93 - 2.00 (m, 1H), 2.55 - 2.58 (m, 1H), 2.65 - 2.85 (m, 1H), 2.92 - 2.95 (m, 1H), 3.07 - 3.13 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.03 - 4.11 (m, 1H), 4.59 - 4.71 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 6.88 - 6.90 (m, 3H), 6.97 - 7.03 (m, 1H), 7.15 - 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.76 - 7.80 (m, 1H), 8.14 (s, 1H); Masa (m/z): 418.3 (M+H) ⁺ .
65	 <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-yl)-1-(3,4-difluorobencil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	¹ H - RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.63 - 1.66 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.67 - 2.71 (m, 1H), 2.77 - 2.81 (m, 1H), 2.92 - 2.95 (m, 1H), 3.08 - 3.15 (m, 1H), 4.05 - 4.12 (m, 1H), 4.59 - 4.72 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 6.93 - 6.98 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.16 - 7.22 (m, 1H), 7.36 - 7.45 (m, 3H), 7.66 - 7.71 (t, 1H), 8.19 (s, 1H); Masa (m/z): 406.3 (M+H) ⁺ .
		¹ H - RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.61 - 1.63 (m, 2H), 2.55 (bs, 1H), 2.56 - 2.58 (m, 1H), 2.67 - 2.68 (m, 1H), 2.92 - 2.95 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.59 - 4.71 (d, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.93 - 6.98 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.51 - 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.61 (t, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.07 (s, 1H); Masa (m/z): 374.4 (M+H) ⁺ .

66	 <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il-metil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	
67	 <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il-metil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	¹ H - RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.61 - 1.63 (m, 2H), 2.55 (bs, 1H), 2.67 - 2.70 (m, 1H), 2.76 - 2.80 (m, 1H), 2.92 - 2.95 (m, 1H), 3.08 - 3.14 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.03 - 4.10 (m, 1H), 4.58 - 4.70 (d, 1H), 5.36 (s, 2H), 6.86 - 6.91 (m, 1H), 7.01 - 7.07 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.72 - 7.74 (t, 1H), 8.07 (s, 1H); Masa (m/z): 392.2 (M+H) ⁺ .
68	 <i>cis</i>-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Isómero- I)	¹ H - RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ ppm: 1.72 - 1.78 (m, 1H), 1.89 - 1.97 (m, 1H), 2.73 - 2.81 (m, 1H), 2.83 - 2.91 (bs, 1H), 2.91 - 2.95 (d, 1H), 3.11 - 3.18 (m, 1H), 3.34 - 3.41 (m, 1H), 4.30 - 4.37 (m, 1H), 4.68 - 4.81 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.88 - 6.98 (m, 2H), 7.00 - 7.05 (m, 1H), 7.20 - 7.22 (m, 3H), 7.45 - 7.52 (m, 1H), 7.97 (s, 1H); Masa (m/z): 389.3 (M+H) ⁺ .

69	 cis-N-(3-fluoropiperidin-4-il)- 1-(benzotiazol-6-ilmetil)-4-fluoro- 1H-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	¹ H - RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.63 - 1.68 (m, 2H), 2.57 (bs, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.92 - 2.96 (m, 1H), 3.08 - 3.15 (m, 2H), 4.04 - 4.15 (m, 1H), 4.57 - 4.71 (d, 1H), 5.46 (s, 2H), 6.91 - 6.95 (m, 1H), 7.15 - 7.20 (m, 1H), 7.44 - 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.64 (t, 1H), 8.04 - 8.08 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.61 - 8.63 (m, 1H); Masa (m/z): 427.1 (M+H) ⁺ .
70	 Cis-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(1- metil-1H-indazol-3-ilmetil)-4-fluoro- 1H-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	¹ H - RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.45 - 1.47 (m, 1H), 1.95 - 1.98 (m, 1H), 2.44 - 2.49 (m, 1H), 2.54 - 2.59 (m, 2H), 2.83 - 2.86 (m, 1H), 3.16 - 3.20 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.10 - 4.12 (m, 1H), 4.35 - 4.49 (m, 1H), 5.56 (s, 2H), 7.26 - 7.37 (m, 3H), 7.43 - 7.46 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.08 - 8.10 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.50 - 8.52 (m, 1H), 8.84 - 8.86 (m, 1H); Masa (m/z): 424.2 (M+H) ⁺ .
71	 cis-N-(3-fluoropiperidin-4-il)-1-(2- fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro- 1H-indol-3-carboxamida (Isómero-I)	¹ H - RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz) δ ppm: 1.62 - 1.68 (m, 1H), 2.51 - 2.56 (m, 2H), 2.67 - 2.71 (m, 1H), 2.93 - 2.96 (m, 1H), 3.08 - 3.14 (m, 1H), 4.05 - 4.13 (m, 1H), 4.05 - 4.13 (m, 1H), 4.60 - 4.72 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 6.87 - 6.94 (m, 2H), 6.97 - 7.03 (m, 2H), 7.87 - 7.91 (t, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.18 - 8.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H); Masa (m/z): 407.2 M+H) ⁺ .

Datos biológicos

Ejemplo 72:

Determinación de los valores de EC₅₀ de potencia alostérica para el receptor muscarínico M1:

Se usó una línea celular CHO estable que expresa el receptor muscarínico M1 humano recombinante y el sistema indicador pCRE-Luc para el ensayo basado en células. El ensayo ofrece un enfoque no radiactivo para determinar la unión de un compuesto a GPCR. En este ensayo específico, se mide el nivel de AMP cíclico intracelular que se modula por activación o inhibición del receptor. Las células recombinantes albergan el gen indicador de luciferasa bajo el control del elemento de respuesta de AMPc.

Las células anteriores se cultivaron en placas blancas de fondo transparente de 96 pocillos en medio Hams F12 que contenía suero bovino fetal (FBS) al 10%. Antes de la adición de compuestos o agonista estándar, las células se privaron de suero durante la noche. Se añadieron concentraciones crecientes de compuestos de prueba junto con EC₂₀ de acetilcolina en medio OptiMEM a las células. La incubación continuó a 37 °C en una incubadora con CO₂ durante 4 horas. Se retiró el medio y las células se lavaron con solución salina regulada con fosfato. Las células se lisaron y se midió la actividad de luciferasa en un luminómetro. Las unidades de luminiscencia se trazaron frente a las concentraciones de compuesto usando el software Graphpad. Los valores de EC₅₀ de los compuestos se definieron como la concentración requerida para estimular la actividad de luciferasa en un 50% en presencia de EC₂₀ de acetilcolina y los resultados se proporcionan en la tabla 1.

Tabla 1:

Ej.	hM1 PAM EC ₅₀ (nM)	Ej.	hM1 PAM EC ₅₀ (nM)
1	1264	25	1441
2	681.1	26	1105
3	1637	27	1689
4	1492	28	1568
3	370.5	29	2920
6	122.5	30	1081
7	1360	31	1608
8	192	32	1586
9	1417	33	1374
10	940	34	1387
11	1534	35	1482
12	432.5	36	1349
13	1378	37	1985
18	160.2	38	1448
19	744	39	1485
22	1495	44	1306
23	1074	45	1163
24	1390		

Ejemplo 73:

Ensayo de unión a proteínas

Las fracciones no unidas de nuevas entidades químicas en plasma, homogeneizado cerebral y microsomas hepáticos se determinaron usando diálisis de alto rendimiento (diálisis HT). En resumen, las membranas de diálisis

se remojaron en agua desionizada durante 20 minutos y luego en agua desionizada con etanol al 30% durante 15 minutos y finalmente en solución reguladora de fosfato hasta su uso. Las membranas se enjuagaron en solución reguladora de fosfato antes de ensamblar. Las membranas se colocaron en capas entre las barras de teflón del ensamble de diálisis. Se prepararon soluciones madre de los compuestos de prueba a 10 mM en DMSO, se diluyeron a 1 mM en acetonitrilo y se diluyeron adicionalmente a 100 μ M en una mezcla de agua y acetonitrilo (1: 1 v/v). El plasma humano (mezcla de 3) se preparó a partir de sangre humana (3 donantes) mediante centrifugación a 4000 rpm durante 10 minutos a 4 °C. Se obtuvieron sangre de ratas y perros el día del estudio y se centrifugaron para obtener plasma. Los cerebros de ratas se aislaron, limpiaron y homogeneizaron con 2 volúmenes de solución reguladora (dilución 3 veces). Se prepararon microsomas hepáticos a 0.5 mg/mL en solución reguladora de fosfato (100 mM, pH 7.4). Las cámaras de dializado se cargaron con 150 μ L de solución reguladora de fosfato 100 mM (pH 7.4) por triplicado. Las cámaras de la matriz se cargaron con 150 μ L de plasma o cerebro homogeneizado o suspensión microsómica enriquecida con compuestos de prueba a una concentración final de 1 μ M. Se retiraron 50 μ L de la muestra de ambas cámaras a las 0 h. La placa se selló y se incubó a 37 °C, durante 6 h a 100 rpm. Después de 6 h, se retiraron 50 μ L de la muestra de ambas cámaras. Se agregaron volúmenes iguales de solución reguladora o plasma humano/suspensión microsomal a las muestras de plasma/microsomas y solución reguladora respectivamente para crear matrices de muestra idénticas para el análisis. Las muestras se precipitaron con 150 μ L de acetonitrilo que contiene fluoxetina como patrón interno. Todas las muestras se centrifugaron a 10000 rpm durante 10 minutos a 4 °C. Los sobrenadantes se analizaron por LC-MS/MS y los resultados se proporcionan en la tabla 2.

Tabla 2:

Ej.	Especies	Fu (Media $\pm$ SEM, n=3)		
		Plasma	Cerebro	Microsomas
1	Rata	0.267 $\pm$ 0.03	0.166 $\pm$ 0.01	0.836 $\pm$ 0.04
	Perro	0.217 $\pm$ 0.21	NA	0.982 $\pm$ 0.01
	Humano	0.197 $\pm$ 0.01	NA	1.046 $\pm$ 0.07
2	Rata	0.068 $\pm$ 0.002	0.015 $\pm$ 0.001	0.679 $\pm$ 0.081
	Perro	0.087 $\pm$ 0.008	NA	0.576 $\pm$ 0.079
	Humano	0.040 $\pm$ 0.002	NA	0.459 $\pm$ 0.046
5	Rata	0.210 $\pm$ 0.01	0.128 $\pm$ 0.01	0.779 $\pm$ 0.01
	Perro	0.163 $\pm$ 0.02	NA	0.746 $\pm$ 0.004
	Humano	0.077 $\pm$ 0.01	NA	0.899 $\pm$ 0.03
6	Rata	0.050 $\pm$ 0.008	0.014 $\pm$ 0.001	0.560 $\pm$ 0.048
	Perro	0.043 $\pm$ 0.002	NA	0.713 $\pm$ 0.041
	Humano	0.030 $\pm$ 0.003	NA	0.546 $\pm$ 0.018
7	Rata	0.20 $\pm$ 0.02	0.06 $\pm$ 0.004	0.80 $\pm$ 0.04
	Perro	0.20 $\pm$ 0.01	NA	0.60 $\pm$ 0.03
	Humano	0.10 $\pm$ 0.004	NA	0.70 $\pm$ 0.03
8	Rata	0.089 $\pm$ 0.01	0.0348 $\pm$ 0.0001	0.606 $\pm$ 0.008
	Perro	0.064 $\pm$ 0.01	NA	0.679 $\pm$ 0.066
	Humano	0.079 $\pm$ 0.006	NA	0.626 $\pm$ 0.037

22	Rata	0.315 ± 0.03	0.067 ± 0.002	0.902 ± 0.006
	Perro	0.310 ± 0.01	NA	0.866 ± 0.034
	Humano	0.309 ± 0.008	NA	0.788 ± 0.031

Ejemplo 74:

Estudio farmacocinético de roedores

- 5 Se usaron ratas Wistar machos (260 ± 50 gramos) como animales experimentales. Los animales fueron alojados individualmente en jaula de polipropileno. Dos días antes del estudio, se anestesiaron ratas Wistar macho con isoflurano para la colocación quirúrgica del catéter de la vena yugular. Las ratas se dividieron aleatoriamente para la administración oral (3 mg/kg) e intravenosa (i.v.) (1 mg/kg) ($n = 3/\text{grupo}$) y se dejaron en ayuno durante la noche antes de la administración oral (p.o.). Sin embargo, las ratas se asignaron a la dosificación intravenosa de alimentos y el agua se proporcionó a voluntad.
- 10 En un punto predeterminado, se recogió sangre a través de la vena yugular y se rellenó con un volumen equivalente de solución salina normal. La sangre recogida se transfirió a un tubo eppendorf marcado que contenía 10 μL de heparina como anticoagulante. Por lo general, las muestras de sangre se recolectaron en los siguientes puntos de tiempo: 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la dosis. La sangre se centrifugó a 4000 rpm durante 10 minutos. El plasma se separó y se almacenó congelado a -80°C hasta el análisis. Las concentraciones de los
- 15 compuestos de prueba se cuantificaron en plasma mediante un método calificado de LC-MS/MS usando una técnica de extracción apropiada. Los compuestos de prueba se cuantificaron en el intervalo de calibración alrededor de 1-1000 ng/mL en plasma. Las muestras de estudio se analizaron usando muestras de calibración en el lote y muestras de control de calidad distribuidas por todo el lote.
- 20 Los parámetros farmacocinéticos C_{max} , AUC_t , $T_{1/2}$, eliminación y biodisponibilidad (% F) se calcularon por modelo no comparativo usando un modelo no compartimental estándar usando el paquete de software Phoenix WinNonlin 6.0.2 o 6.0.3 versión y los resultados son tabulados en la tabla 3.

Tabla 3:

Ej.	ROA	Vehículo	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	Eliminación (mL/min/kg)	% F
1	oral	0.25 % de Tween 80 + 99.75 % de solución de HEC	1187 ± 81	5163 ± 464	2.9 ± 0.2	-	76
	i.v.	5% de Pharmasolve + 45 % de Propilenglicol + 50% de PEG 400	-	2250 ± 190	3.0 ± 0.3	7.3 ± 0.4	± 7
2	oral	0.25 % de Tween 80 + 99.75 % de solución de HEC	632 ± 167	2161 ± 599	1.9 ± 0.2	-	63
	i.v.	5% de Pharmasolve + 45 % de Propilenglicol + 50% de PEG 400	-	1146 ± 245	1.9 ± 0.4	16.1 ± 2.8	± 17
5	oral	0.25 % de Tween 80 + 99.75 % de solución de HEC	2681 ± 664	7867 ± 2857	3.3 ± 0.3	-	90
	i.v.	5% de Pharmasolve + 45 % de Propilenglicol + 50% de PEG 400	-	2921 ± 1432	4.0 ± 1.7	7.1 ± 4.3	± 33
	oral	0.25 % de Tween 80 + 99.75 % de solución de HEC	783 ± 254	2261 ± 471	1.4 ± 0.2	-	67

7	i.v	5% de Pharmasolve + 45 % de Propilenglicol + 50% de PEG 400	-	1119 ± 119	2.0±0.4	14.2 ± 2.0	± 14
8	oral	0.25 % de Tween 80 + 99.75 % de solución de HEC	578 ± 170	2497 ± 842	2.3±1.8	-	45
	i.v	5% de Pharmasolve + 45 % de Propilenglicol + 50% de PEG 400	-	1834 ± 562	1.8±0.3	9 ± 3	± 15
12	oral	0.25 % de Tween 80 + 99.75 % de solución de HEC	337 ± 141	1140 ± 114	3.0±3.0	-	62 ± 6
	i.v	5% de Pharmasolve + 45 % de Propilenglicol + 50% de PEG 400	-	609 ± 62	1.6±0.5	26.7 ± 3.4	
22	oral	Agua grado reactivo	207 ± 76	1647 ± 147	4.8±2.8	-	60 ± 5
	i.v	Agua para inyección	-	908 ± 198	7.6±1.7	17.1 + 3.3	
ROA - Ruta de administración							

Ejemplo 75:

Estudio de penetración cerebral en roedores

5 Se usaron ratas Wistar machos (260 ± 40 gramos) como animales experimentales. Tres animales fueron alojados en cada jaula. Los animales recibieron agua y alimento a voluntad durante todo el experimento y se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas.

La penetración cerebral se determinó de manera discreta en ratas. Un día antes del día de la dosificación, las ratas Wistar macho se aclimataron y se agruparon al azar según su peso. En cada punto de tiempo (0.5, 1 y 2 horas) se usaron n = 3 animales.

10 Los compuestos de prueba se preformularon adecuadamente y se administraron por vía oral a (equivalente de base libre) 3 mg/kg. Se extrajeron muestras de sangre mediante punción cardíaca usando anestesia con isoflurano. Los animales fueron sacrificados para recolectar tejido cerebral. El plasma se separó y las muestras de cerebro se homogeneizaron y se almacenaron congeladas a -20 °C hasta el análisis. Las concentraciones de los compuestos de prueba en plasma y cerebro se determinaron usando el método LC-MS/MS.

15 Los compuestos de prueba se cuantificaron en homogeneizado de plasma y cerebro mediante un método calificado de LC-MS/MS usando una técnica de extracción apropiada. Los compuestos de prueba se cuantificaron en el intervalo de calibración de 1-500 ng/mL en plasma y homogeneizado de cerebro. Las muestras de estudio se analizaron usando muestras de calibración en el lote y muestras de control de calidad distribuidas por todo el lote. Se calculó el grado de proporción cerebro-plasma (Cb/Cp) y los resultados son tabulados en la tabla 4.

20 Tabla 4:

Ej.	Penetración cerebral de rata dosis única (Cb/Cp) a 3 mg/kg, p.o.
1	0.30 ± 0.05
2	0.95 ± 0.17
5	0.50 ± 0.04

6	2.09 ± 0.46
7	0.61 ± 0.01
8	1.1 ± 0.1
10	2.40 ± 0.30
11	1.59 ± 0.35
12	1.64 ± 0.12
22	0.46 ± 0.11
30	1.05 ± 0.53
35	0.72 ± 0.03
38	1.03 ± 0.17

Ejemplo 76:

Modelo de tarea de reconocimiento de objetos

Las propiedades de mejora de la cognición de los compuestos de esta invención se estimaron usando este modelo.

- 5 Se usaron ratas Wistar machos (de 8 a 10 semanas de edad) como animales experimentales. Cuatro animales fueron alojados en cada jaula. Los animales se mantuvieron con un 20% de privación de alimentos desde un día antes de la experimentación. Se proporcionó agua a voluntad durante todo el experimento. Los animales se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas a temperatura y humedad controlada. El experimento se llevó a cabo en un campo abierto compuesto de acrílico. Las ratas se habituaron a arenas individuales (campo abierto) durante 1 hora en ausencia de objetos el día 1.

- 10 Un grupo de 12 ratas recibió vehículo y otro grupo de animales recibió compuesto de fórmula (I), antes de los ensayos familiares (T_1) y de elección (T_2). Durante la fase de familiarización (T_1), las ratas se colocaron individualmente en la arena durante 3 minutos, en las que dos objetos idénticos (a_1 y a_2) se colocaron a 10 cm de la pared. 24 horas después de T_1 , se realizó una prueba de memoria a largo plazo. Las mismas ratas se colocaron en la misma arena que se colocaron en la prueba T_1 . Durante la fase de elección (T_2), se permitió a las ratas explorar la arena durante 3 minutos en presencia de una copia del objeto familiar (a_3) y un objeto nuevo (b). Durante el ensayo T_1 y T_2 , las exploraciones de cada objeto (definidas como olfatear, lamer, masticar o tener vibras en movimiento mientras se dirige la nariz hacia el objeto a una distancia de menos de 1 cm) se registraron usando un cronómetro.

T_1 es el tiempo total dedicado a explorar los objetos familiares ($a_1 + a_2$).

- 20 T_2 es el tiempo total dedicado a explorar el objeto familiar y el objeto nuevo ($a_3 + b$).

Índice discriminatorio = Tiempo pasado con objeto nuevo / (tiempo pasado con objeto nuevo y familiar)

La prueba de reconocimiento de objetos se realizó según lo descrito por Behavioural Brain Research, 1988, 31, 47-59 y los resultados se proporcionan en la tabla 5.

Tabla 5:

Ej.	Dosis mg/kg, p.o.	Tiempo de exploración medio ± S.E.M(seg)		Inferencia
		Objeto familiar	Objeto novedoso	
1	0.3	11.31 ± 1.07	28.92 ± 3.54	Activo
2	1	9.06 ± 1.75	15.09 ± 2.19	Activo

5	0.3	11.00 ± 0.81	19.64 ± 1.74	Activo
6	3	15.75 ± 1.71	23.67 ± 2.62	Activo
7	1	9.16 ± 0.83	19.56 ± 1.96	Activo
8	0.3	7.59 ± 1.02	14.36 ± 1.56	Activo
22	3	8.21 ± 0.70	15.72 ± 2.25	Activo

Ejemplo 77:

Modelo de tarea de reconocimiento de objetos - desafío de escopolamina

Las propiedades de mejora de la cognición de los compuestos de esta invención se estimaron usando este modelo.

- 5 Se usaron ratas Wistar machos (de 8 a 10 semanas de edad) como animales experimentales. Cuatro animales fueron alojados en cada jaula. Los animales se mantuvieron con un 20% de privación de alimentos desde un día antes de la experimentación. Se proporcionó agua a voluntad durante todo el experimento. Los animales se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas a temperatura y humedad controlada. El experimento se llevó a cabo en un campo abierto compuesto de acrílico. Las ratas se habituaron a arenas individuales (campo abierto) durante 1 hora en ausencia de cualquiera de los objetos el día 1.

- 10 Las ratas recibieron vehículo o vehículo y escopolamina o compuesto de la fórmula (I) y escopolamina, antes que el familiar (T_1). Durante la fase de familiarización (T_1), las ratas se colocaron individualmente en la arena durante 3 minutos, en las que dos objetos idénticos (a_1 y a_2) se colocaron a 10 cm de la pared. 3 minutos después de T_1 , se realizó una prueba de memoria. Las mismas ratas se colocaron en la misma arena que se colocaron en la prueba T_1 .
- 15 Durante la fase de elección (T_2), se permitió a las ratas explorar la arena durante 3 minutos en presencia de una copia del objeto familiar (a_3) y un objeto nuevo (b). Durante el ensayo T_1 y T_2 , las exploraciones de cada objeto (definidas como olfatear, lamer, masticar o tener vibras en movimiento mientras se dirige la nariz hacia el objeto a una distancia de menos de 1 cm) se registraron usando un cronómetro.

T_1 es el tiempo total dedicado a explorar los objetos familiares ($a_1 + a_2$).

- 20 T_2 es el tiempo total dedicado a explorar el objeto familiar y el objeto nuevo ($a_3 + b$).

Índice discriminatorio = Tiempo pasado con objeto nuevo / (tiempo pasado con objeto nuevo y familiar)

Tabla 6:

Ej.	Dosis mg/kg, p.o.	Tiempo de exploración medio ± S.E.M (seg)		Inferencia
		Objeto familiar	Objeto novedoso	
1	0.3	7.54 ± 1.93	13.07 ± 1.79	Activo
2	0.3	14.29 ± 1.92	20.93 ± 2.89	Activo
5	1	13.61 ± 1.79	25.72 ± 3.67	Activo
22	1	21.34 ± 3.65	29.70 ± 1.72	Activo

Ejemplo 78:

- 25 Tarea de condicionamiento contextual del miedo

El experimento se llevó a cabo durante un período de dos días. El día 1, las ratas se colocaron en la cámara de comportamiento operante y se dejaron aclimatar durante 2 minutos. Las ratas recibieron un choque inevitable en el pie (estímulo no condicionado (US): choque eléctrico de 0.5 - 0.7 mA durante 3 segundos). Después de un intervalo de 1 minuto, se repitieron los choques para entregar un total de tres US. Las ratas se administraron con vehículo o

compuesto de prueba después del entrenamiento. Se administró escopolamina (0.3 mg/kg, s.c.) 120 minutos después del entrenamiento.

El día 2, las ratas se colocaron en la cámara de comportamiento operante y el tiempo de congelación total se puntuó durante un periodo de 5 minutos. Los resultados se proporcionan en la figura 1.

5 Ejemplo 79:

Estimación de los niveles corticales de sAPPa en cerebro de rata

Procedimiento experimental:

Las ratas macho Wistar (250 ± 45 gramos) se dividieron aleatoriamente en diferentes grupos de tratamiento (n = 5 por grupo). El grupo de control de ratas se administró con inyección intraperitoneal (i.p.) del vehículo (99.75% de 0.25% de hidroxietilcelulosa HHX + 0.25% de Tween 80 para los ejemplos 8 y 22; 5% de Pharmasolve + 45% de propilenglicol + 50% de polietilenglicol-400 por ejemplo 1). Las ratas en los grupos de tratamiento se asignaron a una dosis de compuesto de prueba y se administraron con una única inyección intraperitoneal de compuesto de prueba (volumen de dosis de 2 mL/kg). Las ratas fueron sacrificadas por dislocación cervical a los 60 minutos después del tratamiento. Los cerebros se aislaron rápidamente y la corteza se diseccionó a -20 °C. La corteza se mantuvo inmediatamente en hielo seco y se pesó antes de almacenarse a -80 °C hasta la cuantificación de sAPP α usando el ensayo inmunosorbente unido a enzima (ELISA).

Preparación de la muestra:

1. Los comprimidos de cóctel inhibidor de proteasa (complete mini, Make- Roche; 1 comprimido por 8 mL) se agregaron a la solución salina reguladora Tris (TBS) antes de usar la solución reguladora para el procesamiento de tejidos.

2. Los tejidos corticales se descongelaron y se homogeneizaron en cinco volúmenes de TBS y la solución se centrifugó a 15,000 rpm a 4 °C, durante 90 minutos.

3. El sobrenadante se descartó y se homogeneizó en cinco volúmenes de TBS. Las muestras se centrifugaron a 15,000 rpm a 4 °C, durante 30 minutos.

4. El sobrenadante se descartó y el precipitado se sonicó en diez volúmenes de solución reguladora Tris 50 mM (pH: 7,6) que contenía 6 M de Guanidina-HCl. La sonicación se repitió cuatro veces con una duración de cinco segundos cada vez.

5. La mezcla resultante se incubó a temperatura ambiente, durante 30 minutos y se centrifugó a 15,000 rpm a 4 °C, durante 30 minutos. El sobrenadante se diluyó 100 veces con solución reguladora EIA antes de la adición en las placas ELISA recubiertas previamente.

Medición de sAPPa mediante kit ELISA:

Para investigar el papel de un tratamiento agudo del compuesto de prueba en los niveles de sAPP α , se midió la expresión de esta proteína en muestras obtenidas de homogeneizados de cerebro de ratas tratadas y no tratadas mediante el ensayo ELISA. Se siguió todo el procedimiento como se describe en el manual del kit ELISA (kit de ensayo de ratón/rata sAPP α (altamente sensible), número de catálogo: JP27419, Immuno-Biological Laboratories Co. Ltd, Hamburgo, Alemania).

Análisis estadístico:

Los análisis estadísticos se realizaron usando el Graph Pad Prism (Versión 4). Los resultados se expresan como niveles de la media ± SEM de sAPPa expresados como porcentaje de valores de control obtenidos de ratas tratadas con vehículo. La significación estadística después del tratamiento se evaluó mediante ANOVA de una vía, seguida de la prueba post de Dunnett y el nivel de significación se estableció por debajo del valor *p* inferior a 0.05 y los resultados son tabulados en la tabla 7.

Tabla 7: Efecto de los compuestos de prueba sobre los niveles corticales de sAPPa en ratas Wistar machos.

Ej.	Niveles sAPP α (% de vehículo)			Inferencia
	1.0 mg/kg, i.p.	3.0 mg/kg, i.p.	10.0 mg/kg, i.p.	
1	155 ± 6**	153 ± 7**	142 ± 6**	Activo
8	120 ± 17	137 ± 14	173 ± 10**	Activo

22	143 ± 14	164 ± 12**	176 ± 10**	Activo
Los valores son la media ± SEM (n=5/ grupo). **p<0.01 Vs Vehículo (Prueba posterior de Dunnett).				

Ejemplo 80:

Modulación del flujo sanguíneo cerebral en la corteza frontal:

El efecto del compuesto de prueba sobre la modulación del flujo sanguíneo cerebral se evaluó usando ratas.

- 5 Las ratas se aclimataron al ambiente de laboratorio durante al menos 7 días. Las ratas (300-350 gramos) se alojaron en un grupo de cuatro en un ambiente controlado (Temp = 21 ± 3 °C; Humedad = 30-70%) y se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas con luces encendidas a las 07: 00 a.m. Se proporcionó comida y agua a voluntad.
- 10 Las ratas se anestesiaron con uretano al 12% (i.p.). La temperatura central del cuerpo del animal se mantuvo a 37 °C mediante una almohadilla térmica y una sonda de temperatura rectal. Se realizó una pequeña incisión en uno de los lados ventrales de la extremidad posterior y la vena femoral se canuló con un tubo de PE10 para la aplicación del fármaco. Luego se colocó al animal en un marco estereotáxico y se hizo una incisión en la línea media para exponer el cráneo. Se perforó un agujero de rebaba sobre la corteza frontal (coordenadas estereotáxicas 1 mm anterior y 4 mm lateral a bregma). Se suministró oxígeno a través del cono nasal del aparato estereotáxico que se conectó al proveedor gaseoso controlado con un flujo de 200 mL/minuto. La sonda Doppler láser (AD Instruments Inc) se colocó sobre el orificio para controlar el flujo sanguíneo cerebral. La sonda Doppler láser se conectó a un sistema de adquisición de datos computarizado (PowerLab 16/30, AD Instruments Inc). El vehículo o el compuesto de prueba se administraron por vía intravenosa después de que el flujo sanguíneo cerebral fuera estable durante 30 minutos. El flujo sanguíneo cerebral se recogió durante otros 90 minutos. Los datos obtenidos se calcularon como porcentaje de aumento en relación con el nivel de flujo sanguíneo basal en reposo. Los datos del compuesto de prueba se compararon con el grupo de control usando ANOVA de una vía seguido de la prueba post de Bonferroni.
- 20

Referencia:

Psychopharmacology (Berl). 2013, 225, 21 - 30.

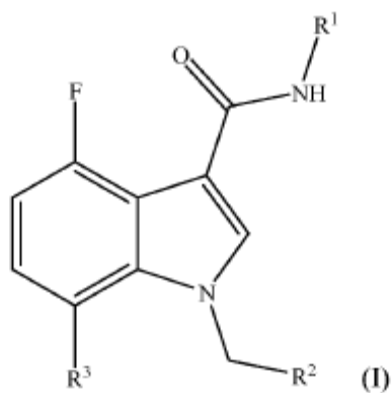
Resultado:

El ejemplo 1 aumentó significativamente el flujo sanguíneo cerebral como se muestra en la figura 2.

25

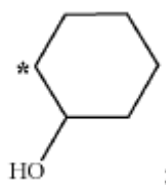
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fluorindol de fórmula (I),

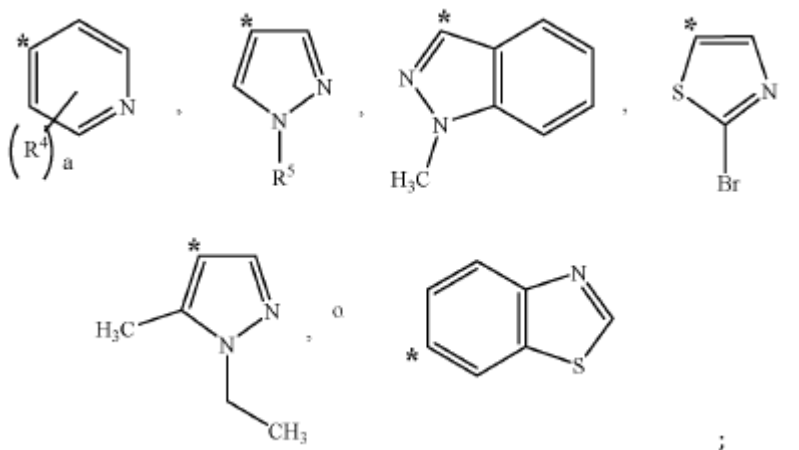


en la que:

5 R¹ es



R² es



en la que * representa el punto de unión;

10 R³ es flúor o hidrógeno;

R⁴ es halógeno, S-CH₃ o hidrógeno;

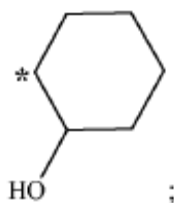
R⁵ es CH₃, -CH₂CH₂F o hidrógeno;

a es 1 o 2;

o una forma isotópica, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

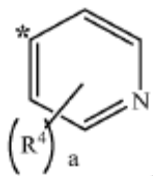
15 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R¹ es



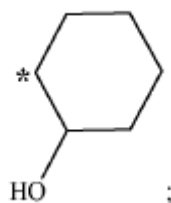
y

R² es



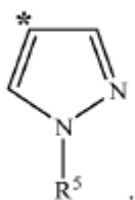
5 3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R¹ es



y

R² es



10

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-3-carboxamida;

15 N-[(1R,2R)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1-metil-1H-indazol-3-ilmetil)-4,7-difluoro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-3-carboxamida;

20 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(5-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1H-indol-3-carboxamida;

- N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2,5-difluoropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2,5-difluoro-piridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2,3-difluoropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1-piridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;
 5 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1*H*-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-bromotiazol-5-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(benzotiazol-6-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1-(2-fluoroetil)-1*H*-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;
 10 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-metilsulfanil-piridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;
 y
 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-metilsulfanil-piridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,
 15 y excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.
6. La composición farmacéutica según la reivindicación 5, para usar en el tratamiento de afecciones clínicas
 mediadas a través del receptor muscarínico M1 seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer,
 esquizofrenia, trastornos cognitivos, dolor o trastornos del sueño.
7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para el uso en el tratamiento de un trastorno
 20 relacionado con el receptor muscarínico M1.
8. Un compuesto para su uso según la reivindicación 7, en el que el trastorno relacionado con el receptor
 muscarínico M1 se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, trastornos
 cognitivos, dolor o trastornos del sueño.
9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en la modulación alostérica positiva del
 25 receptor muscarínico M1.

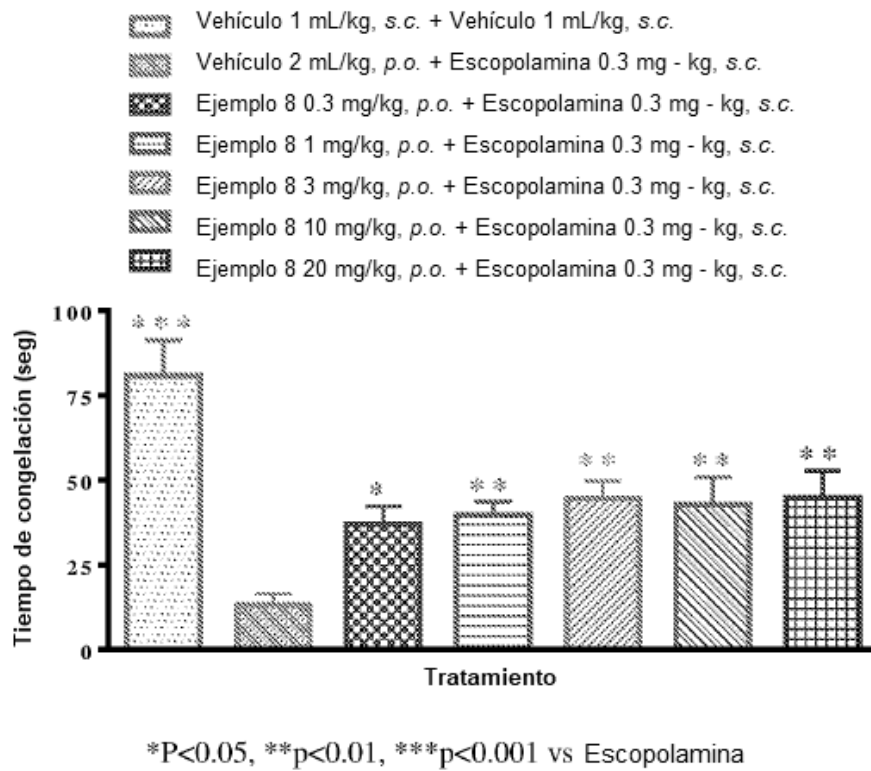
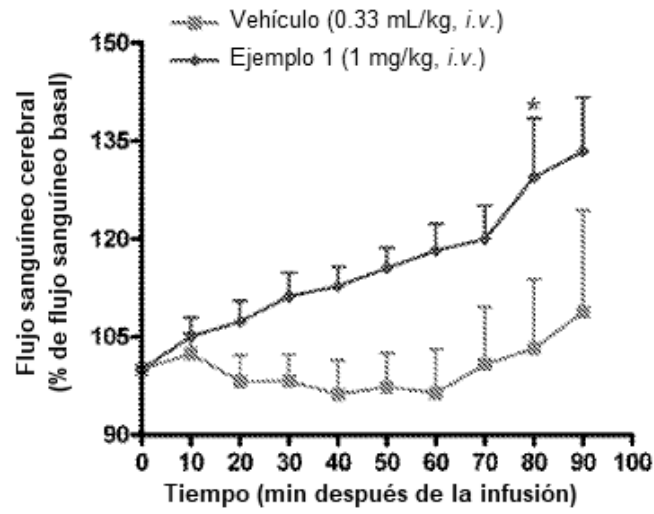


Figura 1: Efecto del compuesto de prueba en la tarea de condicionamiento contextual del miedo



* $p < 0.05$ vs. vehículo, ANOVA de dos vías seguido de pruebas post Bonferroni, $n = 6-8$

Figura 2: Efecto del compuesto de prueba en la modulación del flujo sanguíneo cerebral en la corteza frontal