



MD/EP 3347349 T2 2019.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3347349 (13) T2

(51) Int. Cl.: C07D 401/14 (2006.01.01)
C07D 401/06 (2006.01.01)
C07D 401/12 (2006.01.01)
C07D 403/06 (2006.01.01)
C07D 403/14 (2006.01.01)
C07D 417/06 (2006.01.01)
C07D 417/14 (2006.01.01)
A61K 31/4155 (2006.01.01)
A61K 31/4439 (2006.01.01)
A61K 31/416 (2006.01.01)
A61K 31/427 (2006.01.01)
A61K 31/428 (2006.01.01)
A61K 31/4545 (2006.01.01)
A61P 25/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2018 0689 (22) Data de depozit: 2016.07.19 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16750259.0, 2016.07.19 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3347349, 2019.09.18 (31) Numărul cererii prioritare: 4809CH2015 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.09.10 (33) Țara cererii prioritare: IN	(49) Data publicării traducerii fascicului de brevet european validat: BOPI nr. 11/2019, 2019.11.30 (80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 38/2019, 2019.09.18 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 08/2018, 2018.08.31
(71) Solicitant: Suven Life Sciences Limited, IN (72) Inventatori: NIROGI Ramakrishna, IN; SHINDE Anil Karbhari, IN; MOHAMMED Abdul Rasheed, IN; SUBRAMANIAN Ramkumar, IN; BENADE Vijay Sidram, IN; BHYRAPUNENI Gopinadh, IN; JASTI Venkateswarlu, IN (73) Titular: Suven Life Sciences Limited, IN (74) Mandatar autorizat: FOCȘA Valentin	

MD/EP 3347349 T2 2019.11.30

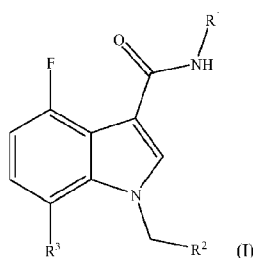
(54) Derivați de fluoroindol ca modulatori alosterici pozitivi ai receptorilor muscarinici M1

(57) Rezumat:

1

Prezenta invenție se referă la compuși din formula (I) sau formele lor izotopice, stereoizomerii sau sărurile acceptabile farmaceutice, ca modulatori alosterici pozitivi ai receptorilor muscarinici M1 (M1 PAM). Prezenta invenție descrie de asemenea compoziții farmaceutice care conțin compuși respectivi și utilizarea acestora în tratamentul diferitelor afecțiuni selectate dintre schizofrenie, tulburări cognitive, dureri sau tulburări de somn, în modularea alosterică pozitivă a receptorului muscarinic M1.

(Formula I)



2

Revendicări: 9

Figuri: 2

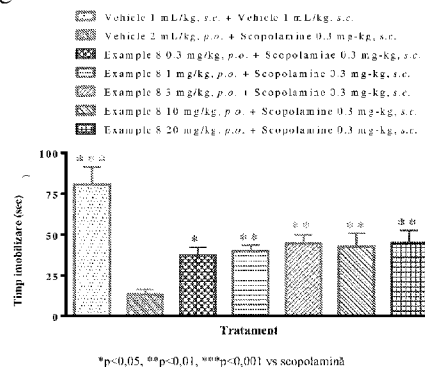


Figura 1: Efectul compusului testat asupra activității de condiționare contextuală a fricii

(54) Fluoroindole derivatives as muscarinic M1 receptor positive allosteric modulators

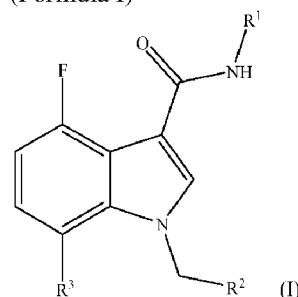
(57) Abstract:

1

The present invention relates to compound of formula (I), or stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts as muscarinic M1 receptor positive allosteric modulators. This invention also relates to methods of making such compounds and pharmaceutical compositions comprising such compounds. The compounds of this invention are useful in the treatment of various disorders that are related to muscarinic M1 receptor.

2

(Formula I)



Claims: 9

Fig.: 2

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)****Domeniul invenției**

- 5 Prezentă invenție se referă la compuși din formula (I) sau formele lor izotopice, stereoisomerii sau sărurile acceptabile farmaceutic, ca modulatori alosterici pozitivi ai receptorilor muscarinici M1 (M1 PAM). Prezentă invenție descrie de asemenea compoziții farmaceutice care conțin compuși respectivi și utilizarea acestora.

Baza invenției

- 10 Receptorii muscarinici pentru acetilcolină (mAChR), care aparțin familiei din clasa A a receptorilor cuplați cu proteina G (GPCR), sunt larg exprimați în corp. Până acum s-au identificat cinci subtipuri denumite M1 până la M5 care răspund la neurotransmițătorul endogen acetilcolina (ACh). Au un rol esențial în reglarea activității mai multor funcții importante ale sistemului nervos central și periferic, inclusiv funcția cognitivă. M1, M3 și M5 se cuplează cu Gq, iar M2 și M4 se cuplează prin Gi/o de căile de semnalizare din aval și sistemele efectoare asociate (Critical Reviews in Neurobiology, 1996, 10, 69-99; Pharmacology & Therapeutics. 2008, 117, 232-243). M2 și M3 sunt exprimați la nivel ridicat în sistemul periferic și se știe că sunt implicați în motilitatea gastrointestinală (GI) și răspunsurile parasimpatice precum salivarea (Life Sciences, 1993, 52, 441-448). Receptorul muscarinic M1 este exprimat predominant în regiuni cerebrale precum cortex, hipocamp și amigdală, care sunt implicate în cogniție, și se preconizează așadar că activarea selectivă a receptorului M1 ar îmbunătăți performanța cognitivă (Annals of Neurology, 2003, 54, 144 - 146).

- 25 Xanomelina, un agonist al receptorului muscarinic pentru acetilcolină cu selectivitate rezonabilă pentru subtipurile M1 și M4 a produs efecte semnificative asupra cogniției într-un test clinic pentru boala Alzheimer (AD) (Alzheimer Disease and Associated Disorders, 1998, 12(4), 304-12), cu toate că efectele secundare gastrointestinale au dus la o rată mare de renunțare în testele clinice. Există un grad ridicat de conservare între subtipurile de receptori muscarinici la situsurile ortosterice de legare a ligandului de acetilcolină care îngreunează identificarea unui agonist M1 selectiv.

- 30 Pentru a depăși această problemă de selectivitate și siguranță, o metodă alternativă constă din dezvoltarea M1 PAM care acționează ca situs de legare alosteric mai puțin conservat. Merck a raportat dezvoltarea M1 PAM, PQCA (1-[[4-ciano-4-(piridin-2-il)piperidin-1-il]metil]-4-oxo-4H-chinolizin-3-acid carboxilic). Acest compus este foarte selectiv pentru M1 față de celelalte subtipuri de receptori muscarinici și s-a dovedit a fi eficient în câteva modele preclinice de cogniție (Psychopharmacology, 2013, 225(1), 21-30) fără efecte secundare gastrointestinale la doze egale cu sau mai mici decât o marjă de cinci ori față de doza eficientă minimă necesară pentru îmbunătățirea cogniției. S-a demonstrat în studii preclinice că activarea M1 crește concentrația de neurotransmițător acetilcolină în creier. În plus, activarea M1 are potențial terapeutic pentru AD prin deplasarea procesării APP către calea non-amiloidogenică a α -secretazei și prin scăderea hiper-fosforilării *tau*. S-a demonstrat că modulatorii alosterici pozitivi la receptorul M1 măresc generarea sAPP α *in-vitro* (The Journal of Neuroscience, 2009, 29, 14271-14286). Prin urmare, M1 PAM asigură o metodă de țintire a tratamentului simptomatic și de modificare a bolii pentru deficiențele cognitive în AD și schizofrenie.

- 45 Documentațiile cererilor de brevet PCT, WO2015049574A1, WO2015044072A1, WO2015028483, WO2007067489 și WO2011149801 au descris unii compuși M1 PAM. Cererea de brevet PCT WO2001058869 și brevetul US US4616009 descriu câțiva compuși indoli utili în medicamente. Deși s-au descris în literatură până acum câțiva M1 PAM, nu s-a lansat pe piață nici un medicament cu acțiune M1 PAM.

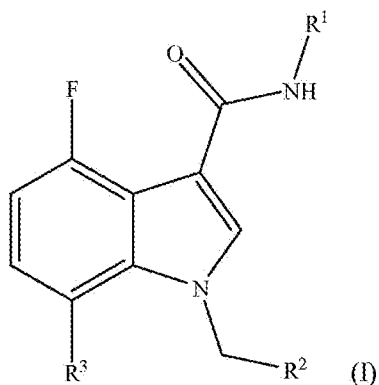
- 50 Pentru medicamentele care acționează în sistemul nervos central (SNC), compusul ar trebui să traverseze bariera hematoencefalică sau, cu alte cuvinte, compușii ar trebui să prezinte proprietăți de pătrundere în creier. O ipoteză general acceptată este aceea că medicamentul nelegat sau liber este disponibil pentru interacțiune cu ținte farmacologice și toxicologice în creier. Această ipoteză este denumită în farmacocinetică ipoteza medicamentului liber (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).

- 60 Deși în stadiul anterior se descriu compuși M1 PAM utili în tratarea bolilor legate de SNC, există o problemă legată de slaba pătrundere în creier și disponibilitatea fracțiunii libere. Este așadar nevoie de descoperirea și dezvoltarea unor noi M1 PAM cu o bună pătrundere în creier și fracțiune liberă adecvată. Acești compuși pot fi eficienți la doze mult mai mici, crescând astfel

marja de siguranță la doza eficientă. Compușii M1 PAM din prezenta invenție soluționează problema pătrunderii în creier, precum și a disponibilității fracțiunii libere în creier, fiind așadar foarte eficienți în tratarea bolilor legate de SNC.

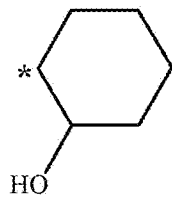
Rezumatul invenției

- 5 In primul aspect, prezenta invenție se referă la receptori muscarinici M1 PAM ai compusului având formula (I),

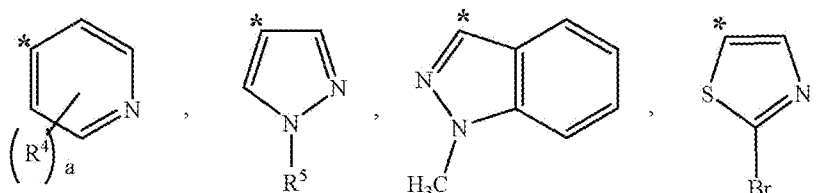


- 10 unde:

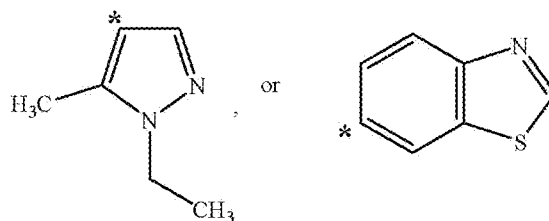
R¹ este



R² este



- 15



;

sau

unde * reprezintă punctul de atașare;

R³ este fluor sau hidrogen;

- 20 R⁴ este halogen, -S-CH₃ sau hidrogen;

R⁵ este -CH₃, -CH₂CH₂F sau hidrogen; și

a este 1 sau 2;

sau o formă izotopică, un stereoizomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

- 25 Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică ce conține o cantitate eficientă terapeutic din cel puțin un compus din formula (I) sau un stereoizomer și o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și excipienți sau vehicule acceptabile farmaceutic.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la un compus din formula (I) sau un stereoizomer și o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare ca M1 PAM.

- 30 Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la un compus din formula (I) sau un stereoizomer și o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în tratarea diferitelor boli selectate dintre AD, schizofrenie, tulburări cognitive, dureri sau tulburări de somn.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la un compus din formula (I) pentru utilizare în modularea alosterică pozitivă a receptorului muscarinic M1.

Scurtă descriere a desenelor

5

Figura 1: Efectul compusului testat asupra activității de condiționare a fricii contextuale

Figura 2: Efectul compusului testat asupra modulării fluxului sanguin cerebral în cortexul frontal

Descriere detaliată a invenției

10 Dacă nu se indică altceva, următorii termeni folosiți în specificație și revendicări au înțelesurile prezentate mai jos. Termenul "halogen" înseamnă fluor, clor, brom sau iod.

Expresia "cantitate eficientă terapeutică" este definită ca o cantitate a unui compus din prezenta invenție care (i) tratează o anumită boală, afecțiune sau tulburare, (ii) elimină unul sau mai multe simptome ale bolii, afecțiunii sau tulburării, (iii) întârzie declanșarea unuia sau mai multor simptome ale bolii, afecțiunii sau tulburării descrise în prezenta.

15 Termenul "formă izotopică", în sensul folosit în prezenta, se referă la compusul din formula (I) unde unul sau mai mulți atomi ai compusului din formula (I) sunt înlocuiți cu izotopii lor. De exemplu, izotopii hidrogenului includ ^2H (deuteriu) și ^3H (tritiu).

20 Termenul "stereoizomeri", în sensul folosit în prezenta, se referă la izomeri ai compusului din formula (I) care se deosebesc prin configurația atomilor în spațiu. Compușii divulgați în prezenta pot exista ca stereoizomeri individuali, racemați și/sau amestecuri de enantiomeri și/sau diastereomeri. Toți acești stereoizomeri individuali, racemați și/sau amestecuri sunt incluse în domeniul de aplicare al prezentei invenții.

25 Termenul "sare acceptabilă farmaceutică", în sensul folosit în prezenta, se referă la săruri ale compusului activ, adică ale compusului din formula I, și se prepară prin reacție cu acidul corespunzător sau un derivat de acid, în funcție de substituenții specifici pe compușii descriși în prezenta.

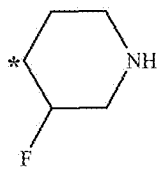
30 Cererea de brevet WO2015044072A1 descrie derivați de indol ca și compuși M1 PAM. Pe baza datelor *in vitro* disponibile, divulgate în brevet, trei dintre cei mai puternici compuși (număr exemplu 30, 76 și 77) au fost sintetizați în laboratoarele noastre și testați cu privire la proprietățile farmacocinetice și de pătrundere în creier pe șobolanii Wistar. S-a constatat că toți cei trei compuși prezintă o slabă pătrundere în creier, prin urmare acești compuși sunt mai puțin ideali pentru tratarea tulburărilor SNC. Compușii M1 PAM din prezenta invenție prezintă pătrundere în creier și/sau fracțiune liberă disponibilă în creier, fiind așadar utili pentru dezvoltarea tratamentului tulburărilor SNC.

Aplicări

Prezenta invenție include toți compușii descriși de compusul din formula (I), nelimitativ, însă în prezenta se discută aspecte și elemente preferate ale invenției sub forma următoarelor aplicări.

40 Intr-o variantă a invenției, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde:

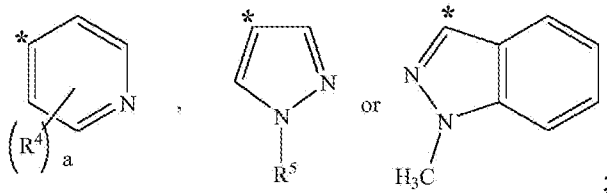
R^1 este



45 unde * reprezintă punctul de atașare; sau o formă izotopică, un stereoizomer sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde:

R^2 este

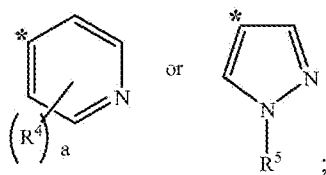


50 sau

unde * reprezintă punctul de atașare; R^4 , R^5 și a corespund definiției din primul aspect; sau o formă izotopică, un stereoisomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde:
 R^2 este

5

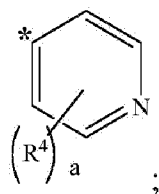


sau

unde * reprezintă punctul de atașare; R^4 , R^5 și a corespund definiției din primul aspect; sau o formă izotopică, un stereoisomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

10

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde:
 R^2 este

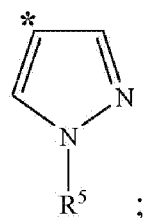


15

unde * reprezintă punctul de atașare; R^4 și a corespund definiției din primul aspect; sau o formă izotopică, un stereoisomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde:
 R^2 este

20



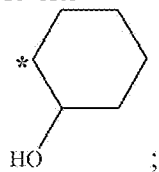
unde * reprezintă punctul de atașare; R^5 corespunde definiției din primul aspect; sau o formă izotopică, un stereoisomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

25

Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde: R^3 este fluor; sau o formă izotopică, un stereoisomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

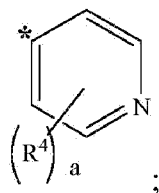
Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde:

R^1 este



30

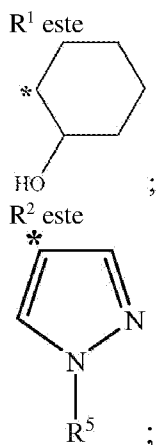
R^2 este



unde * reprezintă punctul de atașare; R^4 și a corespund definiției din primul aspect; sau o formă izotopică, un stereoisomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

35

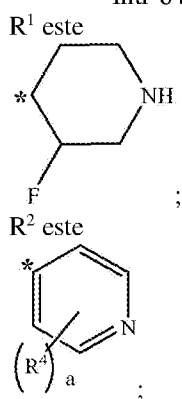
Intr-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde:



5

unde * reprezintă punctul de atașare; R⁵ corespunde definiției din primul aspect; sau o formă izotopică, un stereoisomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde:

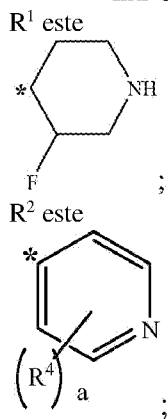


10

unde * reprezintă punctul de atașare; R⁴ și a corespund definiției din primul aspect; sau o formă izotopică, un stereoisomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

15

Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde:



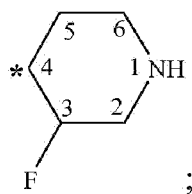
20

unde * reprezintă punctul de atașare; R⁴ este fluor; a corespunde definiției din primul aspect; sau o formă izotopică, un stereoisomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde:

25

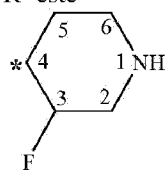
R¹ este



unde compusul este amestec racemic.

5 Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la compusul din formula (I), unde:

R¹ este



unde configurația centrilor chirali la atomii C3 și C4 sunt (3R,4R), (3S,4S), (4R,3S) sau (4S,3R).

10

Intr-o altă aplicare compușii reprezentativi din prezenta invenție includ, nelimitativ:

- 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;
 20 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;
 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1H-indol-3-carboxamida;
 25 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-1H-indol-3-carboxamida;
 30 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2,5-difluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1H-indol-3-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2,3-difluoropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-3-carboxamida;
 35 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1-piridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-3-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1H-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-3-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-bromotiazol-5-ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-3-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-3-carboxamida;
 40 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(benzotiazol-6-ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-3-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-3-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-metilsulfanil-piridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1H-indol-3-carboxamida; și
 45 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-metilsulfanil-piridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-3-carboxamida;
 sau sărurile lor acceptabile farmaceutic.

Intr-o altă variantă, compușii din prezenta invenție includ:

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

- trans*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (izomer-I);
trans-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (izomer-II);
 5 *cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(5-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (izomer-I);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (izomer-I);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida
 10 (Racemate);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (izomer-I);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-fluorobenzil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (izomer-I);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-fluorobenzil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida(izomer-I);
 15 *cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-fluorobenzil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida(izomer-II);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluorobenzil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (izomer-I);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-clorobenzil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (izomer-I);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-fluoro-1-(3-metoxibenzil)-1*H*-indol-3-carboxamida (izomer-I);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-fluoro-1-(3-metoxibenzil)-1*H*-indol-3-carboxamida
 20 (izomer-II);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibenzil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (izomer-II);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibenzil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (izomer-I);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibenzil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (izomer-I);
 25 *cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibenzil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (izomer-II);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(3,4-difluorobenzil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida(izomer-I);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il-metil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (izomer-I);
 30 *cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il-metil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (izomer-I);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (izomer-I);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(benzotiazol-6-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida
 35 (izomer-I);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (izomer-I); și
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (izomer-I);
 40 sau sărurile lor acceptabile farmaceutic.

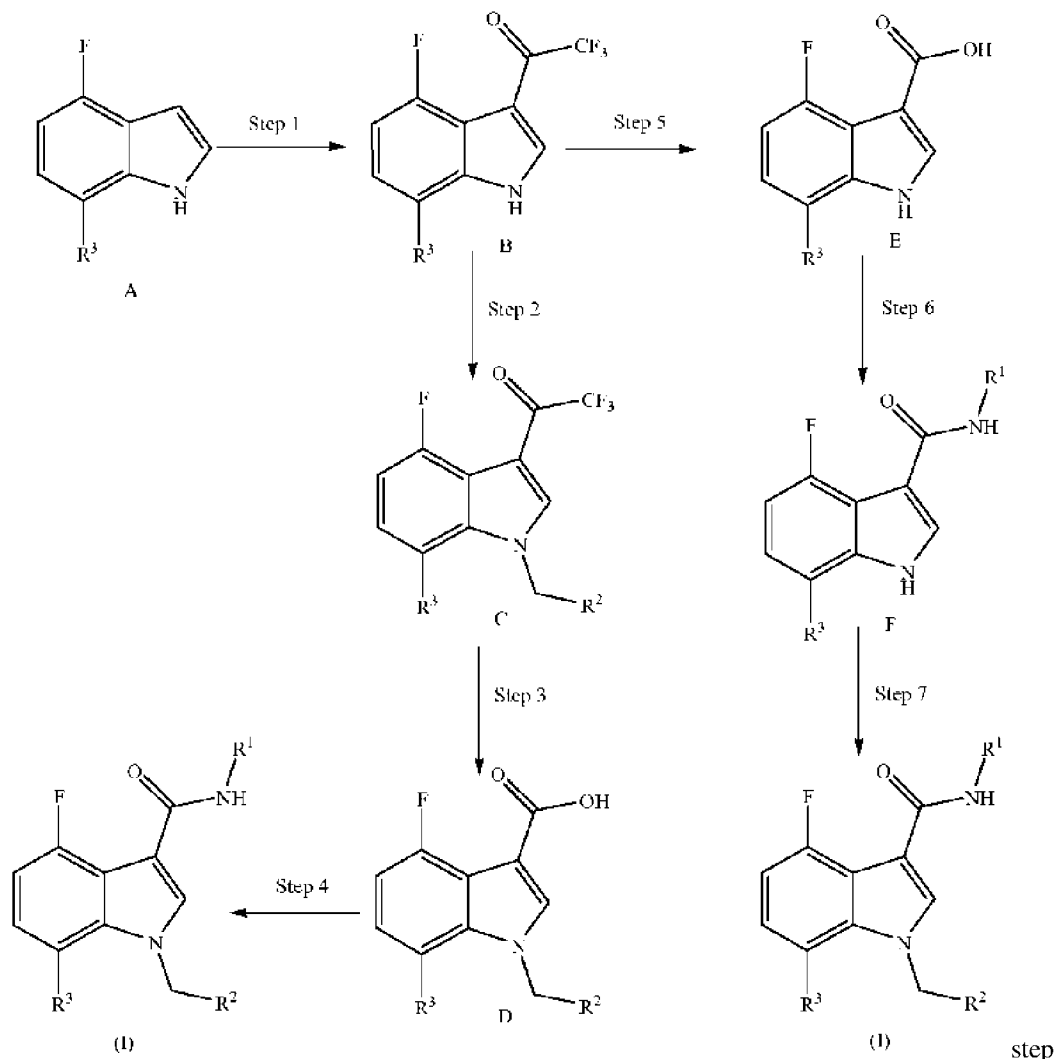
- Intr-o altă variantă, compușii și sărurile acceptabile farmaceutic din prezenta invenție includ, nelimitativ;
- cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida
 45 clorhidrat (izomer-I);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-II);
trans-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I);
 50 *trans*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-II);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(5-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida
 55 clorhidrat (izomer-I);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida clorhidrat (Racemate);
cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I);
 60 *cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-fluorobenzil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I);

- cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-fluorobenzil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I);
- cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-fluorobenzil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-II);
- 5 *cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluorobenzil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I);
- cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-clorobenzil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I);
- 10 *cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-fluoro-1-(3-metoxibenzil)-1*H*-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I);
- cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-fluoro-1-(3-metoxibenzil)-1*H*-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-II);
- cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibenzil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-II);
- 15 *cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibenzil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I);
- cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibenzil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I);
- cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibenzil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxiamide clorhidrat (izomer-II);
- 20 *cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(3,4-difluorobenzil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I);
- cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il-metil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I);
- 25 *cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il-metil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I);
- cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-il-metil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I);
- cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(benzotiazol-6-il-metil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I); and
- 30 *cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(1-metil-1*H*-indazol-3-il-methyl)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I).

- 35 Intr-o altă variantă, prezenta invenție se referă la procesul de preparare a compusului din formula (I) sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia. Procesul de preparare a compusului din formula (I) este indicat în schemele generale 1 și 2, unde toate grupele corespund definiției de mai sus.

Schema generală 1 indică procese de preparare a compusului din formula (I), unde R¹, R² și R³ corespund definiției de mai sus.

General Scheme-I



= etapa

Etapa 1: Prepararea compusului din formula B

Compusul din formula A este reacționat cu anhidridă trifluoroacetică într-un solvent selectat dintre DMF la TC timp de 2-4 ore pentru a obține compusul din formula B.

Etapa 2: Prepararea compusului din formula C

Compusul din formula B obținut în etapa 1 este reacționat cu R^2CH_2 -halo sau $R^2CH_2-O-SO_2-CH_3$ în prezența carbonatului de potasiu, hidrurii de sodiu, carbonatului de cesiu sau tert-butoxidului de potasiu într-un solvent selectat dintre DMF, THF sau acetonitril peste noapte la TC pentru a obține compusul din formula C.

Etapa 3: Prepararea compusului din formula D

Compusul din formula C obținut în etapa 2 este reacționat cu hidroxid de sodiu apos sau hidroxid de potasiu la 50-70°C timp de 16-18 ore pentru a obține compusul din formula D.

Etapa 4: Prepararea compusului din formula (I)

Compusul din formula D obținut în etapa 3 este cuplat cu amina $R^1-NH_2.HCl$ în prezența reactivului de cuplare, HATU, DCC sau EDC și a unei baze, DIPEA, într-un solvent selectat dintre DMF, THF, diclorometan sau 1,4-dioxan la TC peste noapte pentru a obține compusul din formula (I).

Etapa 5: Prepararea compusului din formula E

Compusul din formula B obținut în etapa 1 este reacționat cu hidroxid de sodiu apos la 50-70°C timp de 16-18 ore pentru a obține compusul din formula E.

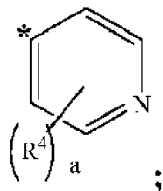
Etapa 6: Prepararea compusului din formula F

Compusul din formula E obținut în etapa 5 este cuplat cu amina $R^1-NH_2.HCl$ în prezența reactivului de cuplare, HATU, DCC sau EDC și a unei baze, DIPEA, într-un solvent selectat dintre DMF, THF la TC peste noapte pentru a obține compusul din formula F.

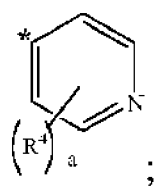
Etapă 7: Prepararea compusului din formula (I)

Compusul din formula F obținut în etapa 6 este reacționat cu R^2CH_2 -halo sau $R^2CH_2-O-SO_2-CH_3$ în prezența carbonatului de potasiu și iodurii de potasiu într-un solvent selectat dintre DMF, peste noapte la TC pentru a obține compusul din formula (I).

5

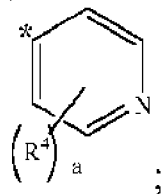
Etapă 8: Prepararea compusului din formula (I) (unde R^2 este10 **R^4 este -S-CH₃)**

Compusul din formula (I) obținut din etapele 4 și 7 (unde R^2 este



15

R^4 este F) este reacționat cu tiometoxid de sodiu în solventul selectat dintre DMF sau THF la intervalul de temperatură de 55-65°C timp de 2-5 ore pentru a obține compusul din formula (I) (unde R^2 este



20

R^4 este -S-CH₃).

Prepararea sării acceptabile farmaceutic a compusului din formula (I)

Compusul din formula (I) poate fi convertit opțional în sarea sa acceptabilă farmaceutic prin reacție cu acidul sau derivatul de acid corespunzător.

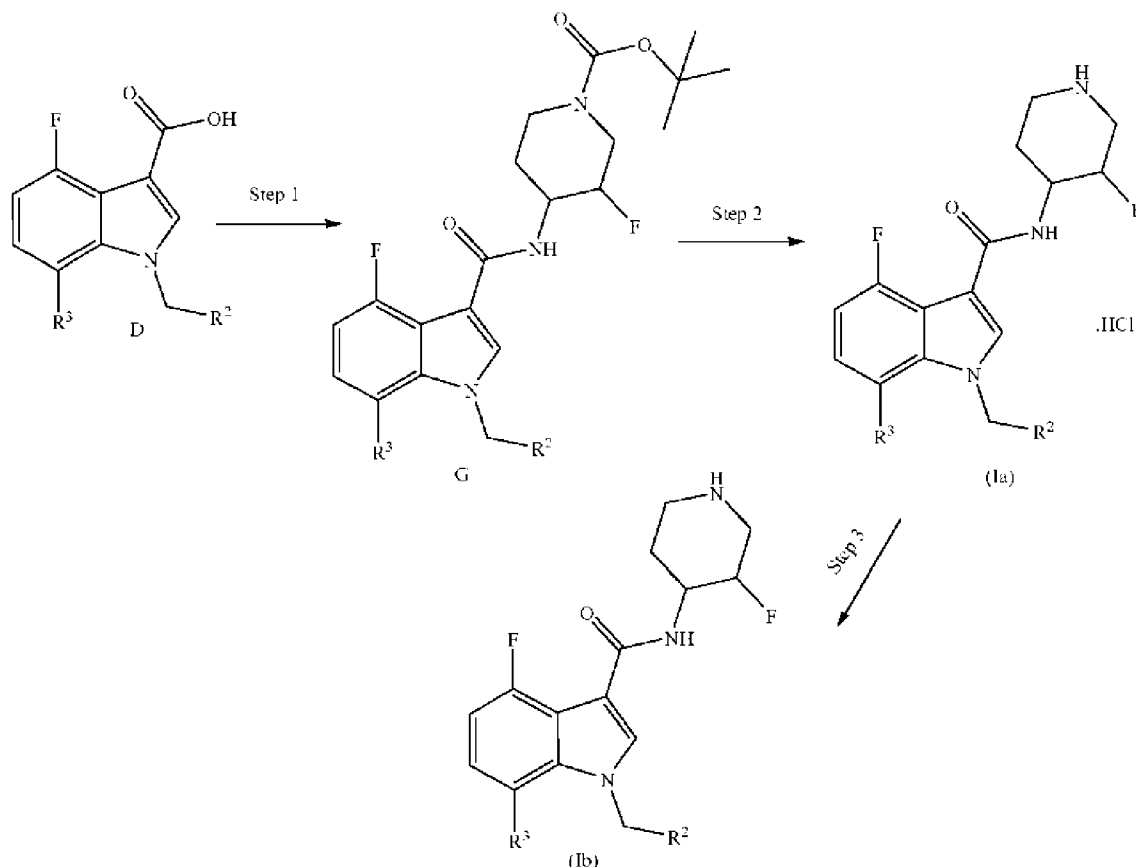
25

Sărurile acceptabile farmaceutic corespunzătoare vor fi evidente persoanelor cu competențe în domeniu. Sărurile sunt formate cu acizi anorganici, de ex. acid clorhidric, bromhidric, sulfuric, nitric și fosforic, sau acizi organici, de ex., acid oxalic, succinic, maleic, acetic, fumaric, citric, malic, tartaric, benzoic, p-toluic, p-toluensulfonic, benzensulfonic, metansulfonic sau naftalensulfonic.

30

Scheme 2 descrie procesul de preparare a compusului din formula (Ia) și (Ib), unde R^2 și R^3 corespund definiției de mai sus.

Scheme 2



step = etapa

Etapa 1: Prepararea compusului din formula G

Compusul din formula D (indicat în schema 1) este reacționat cu *tert*-butil 4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilat urmând procedura descrisă în etapa 4 din schema 1 pentru a obține compusul din formula G.

Etapa 2: Prepararea compusului din formula (Ia)

Compusul din formula G (obținut în etapa de mai sus) este reacționat cu HCl eteric în solvenți selectați dintre DCM etc. la intervalul de temperatură de 25-30°C timp de 2-4 ore pentru a obține compusul din formula (Ia).

Etapa 3: Prepararea compusului din formula (Ib)

Compusul din formula (Ia) (obținut în etapa de mai sus) este supus ajustării pH la 7-8 folosind bicarbonat de sodiu în apă la intervalul de temperatură de 5-10°C pentru a obține compusul din formula (Ib).

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică a compusului din formula (I). Pentru utilizarea terapeutică a compusului din formula (I) sau a stereoizomerilor și sărurilor acceptabile farmaceutic ale acestora, se vor prepara în mod normal într-o compoziție farmaceutică în conformitate cu practica farmaceutică standard.

Compozițiile farmaceutice din prezenta invenție pot fi preparate într-o manieră convențională folosind unul sau mai mulți excipienți farmaceutici. Excipientul acceptabil farmaceutic este un vehicul sau solvent. Astfel, compușii activi din invenție pot fi preparați pentru dozaj oral. Aceste compoziții farmaceutice și procesele lor de preparare sunt bine cunoscute în domeniu.

Doza de compuși activi poate varia în funcție de factori precum vârsta și greutatea pacientului, natura și gravitatea bolii tratate și alți astfel de factori. Prin urmare, orice referință privind cantitatea eficientă farmacologică a compușilor din formula generală (I), a stereoizomerilor și a sărurilor lor acceptabile farmaceutic se referă la factorii menționați mai sus.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compușii din prezenta invenție pentru utilizare în tratarea bolilor legate de receptori muscarinici M1.

Intr-o altă aplicare, afecțiunile legate de receptori muscarinici M1 sunt selectate din grupul constând din AD, schizofrenie, tulburări cognitive, durere sau tulburări de somn.

Reactivii din comerț s-au utilizat fără altă purificare. TC este definită ca un interval al temperaturii ambiante, în mod tipic de la 25°C la 35°C. Toate spectrele de masă s-au obținut folosind condițiile ESI, dacă nu se menționează altceva. Spectrele ¹H-NMR s-au înregistrat la 400 MHz pe un instrument Bruker. Ca solvent s-au folosit cloroform deuterat, metanol sau dimetil sulfoxid. Tetrametilsilanul (TMS) s-a folosit ca standard de referință intern. Valorile deplasării chimice sunt exprimate în părți per milion (δ). Se folosesc următoarele abrevieri pentru multiplicitatea semnalelor NMR: s=singlet, bs=singlet larg, d=dublet, t=triplet, q=cvartet, qui=cvintet, h=heptet, dd=dublet dublu, dt=triplet dublu, tt=triplet de tripleți, m=multiplu. Cromatografia se referă la cromatografie în coloană efectuată cu silica gel la mărimea 100 - 200 și executată în condiții de presiune de azot (cromatografie rapidă).

Stereoizomerii se obțin de regulă în general ca racemați care pot fi separați în izomeri optic activi într-o manieră cunoscută. În cazul compușilor din formula generală (I) având un atom de carbon asimetric, prezenta invenție se referă la forma D, forma L și amestecuri D, L și, în cazul compusului din formula generală (I) conținând un număr de atomi de carbon asimetrici, la formele diastereomerice și invenția se extinde la fiecare dintre aceste forme stereoizomerice și la amestecuri ale acestora, inclusiv racemați. Acei compuși din formula generală (I) care au un carbon asimetric sunt obținuți de regulă ca racemați care pot fi separați prin metode uzuale sau orice izomer dat poate fi obținut prin sinteză stereo specifică sau asimetrică. Totuși, este posibil să se utilizeze un compus optic activ de la început, obținându-se apoi ca un compus final un compus enantiomeric sau diastereomeric optic activ corespunzător.

Stereoizomerii compușilor din formula generală (I) pot fi preparați printr-una sau mai multe căi, prezentate mai jos:

- i) Se pot folosi unul sau mai mulți reactivi în forma optic activă.
- ii) Se pot folosi catalizatori optic puri sau liganzi chirali împreună cu catalizatori metalici în procesul de reducere. Catalizatorul metalic poate fi rodiiu, ruteniu, indiu etc.. Liganzii chirali pot fi de preferință fosfine chirale. (Principles of Asymmetric synthesis, J. E. Baldwin Ed., Tetrahedron series, 14, 311-316).
- iii) Amestecul de stereoizomeri poate fi descompus prin metode convenționale, cum ar fi formarea sărurilor diastereomerice cu acizi chirali sau amine chirale sau amino alcooli chirali, aminoacizi chirali. Amestecul de diastereomeri rezultat poate fi separat apoi prin metode precum cristalizare fracționată, cromatografie etc., urmată de o etapă suplimentară de izolare a produsului optic activ prin hidroliza derivatului.
- iv) Amestecul de stereoizomeri poate fi descompus prin metode convenționale, cum ar fi descompunere microbiană, descompunerea sărurilor diastereomerice formate cu acizi chirali sau baze chirale.

Acizii chirali care se pot folosi pot fi acid tartaric, mandelic, lactic, camforsulfonic, aminoacizi etc.. Bazele chirale care se pot folosi pot fi alcaloizi cinchona, brucina sau un aminoacid bazic cum ar fi lizina, arginina etc.. În cazul compușilor din formula generală (I) conținând izomerism geometric, prezenta invenție se referă la toți acești izomeri geometrici.

40 **Metode chirale HPLC**

Metoda A:

Coloană: CHIRALPAK AD-H (250X4.6) mm 5μm; Solvent A = 50.0% MeOH, B = 49.9% ACN, C = 0.1% DEA; Debit izocratic = 1.5 mL/min T = 25°C.

Metoda B:

45 Coloană: CHIRALPAK AD-H (250X4.6) mm 5μm; Solvent A = 99.9% MeOH, B = 0.1% DEA; Debit izocratic = 0.8 mL/min T = 25°C.

În prezenta se folosesc următoarele abrevieri:

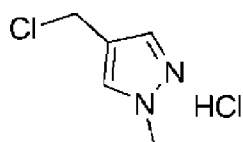
ACN	: Acetonitril
CCl ₄	: Tetraclorură de carbon
CDCl ₃	: Cloroform deuterat
DCM	: Diclorometan
DCC	: N,N'-Diciclohexilcarbodiimidă
DEA	: Dietilamină
DIPEA	: N,N-Diizopropiletilamină

DMF	: N,N-Dimetilformamidă
DMSO	: Dimetil sulfoxid
EDC	: Diclorură de etilenă
HATU	: 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniu hexafluorofosfat
HCl	: Acid clorhidric
K ₂ CO ₃	: Carbonat de potasiu
MeOH	: Metanol
NaBH ₄	: Borohidruură de sodiu
NaOH	: Hidroxid de sodiu
Na ₂ SO ₄	: Sodiu sulfat
TC	: Temperatura camerei (25-30°C)
THF	: Tetrahidrofuran

Exemple

Compușii din prezenta invenție s-a preparat conform următoarelor proceduri experimentale, folosind materiale și condiții adecvate. Următoarele exemple sunt prezentate exclusiv ilustrativ și nelimitativ.

5 **Prepararea 1: 4-clorometil-1-metil-1H-pirazol clorhidrat (I-1)**



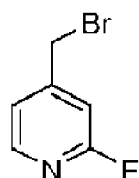
10 **Etapă-1:** Intr-o soluție de 1H-pirazol-4- acid carboxilic etil ester (35.0 g, 0.25 mol) în THF (100 mL) s-a adăugat suspensie de hidruură de sodiu (17.38 g, 0.43 mol) în THF (100 mL) în N₂ la 25°C și s-a agitat o oră. S-a adăugat iodură de metil (24 mL, 0.38 mole) la TC și amestecul de reacție s-a încălzit la 60-65°C timp de 6 ore. Amestecul de reacție a fost stins în apă cu gheață (200 mL) și extras cu acetat de etil (100 mL x 3). Faza organică combinată a fost spălată cu apă (50 mL), soluție salină (50 mL), uscată cu Na₂SO₄ și concentrată în vid pentru a obține etil 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilat. Randament: 32.36 g (83 %); ¹H - NMR (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); Masă (m/z): 155.0 (M+H)⁺.

15 **Etapă-2:** Hidruura de litiu aluminu (320 mL, 0.32 mole, 1M în THF) s-a adăugat într-o soluție răcită de etil 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilat (32.34 g, 0.21 mol) în THF (300 mL) cu agitare în atmosferă de N₂. Amestecul de reacție a fost încălzit la TC și agitat alte 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C, diluat cu acetat de etil și tratat cu apă (25 mL). Amestecul a fost filtrat prin străt de celite și concentrat în vid pentru a obține compusul brut care a fost purificat prin cromatografie rapidă (acetat de etil: metanol (98:2)) pentru a obține (1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanol. Randament: 14.66 g (62 %); ¹H - NMR (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); Masă (m/z): 113.1 (M+H)⁺.

20 **Etapă-3:** Intr-o soluție răcită de (1-metil-1H-pirazol-4-il)-metanol (8.61 g, 0.076 mol) în DCM (100 mL) în atmosferă de N₂, s-a adăugat cu picătura clorură de tionil (8.7 mL, 0.12 mole). Amestecul de reacție a fost încălzit la TC și agitat 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat în vid la 23 - 25°C pentru a obține compusul de mai sus.

25 Randament: 12.77 g (99 %); ¹H - NMR (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).

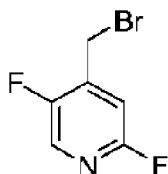
30 **Prepararea 2: 4-Bromometil-2-fluoropiridina (1-2)**



Intr-o soluție de 2-fluoro-4-metilpiridină (75.0 g, 0.675 mol) în CCl_4 (200 mL) în atmosferă de N_2 la 25°C s-au adăugat N-bromosuccinimidă (160 g, 0.90 mol) și benzoil peroxid (24.52 g, 0.101 mol). Masa reacției s-a încălzit treptat la 85°C și s-a agitat 5 ore la această temperatură. Masa reacției s-a filtrat, după răcire la TC, în vid și s-a spălat cu CCl_4 (50 mL).

5 Filtratul a fost concentrat in vid pentru a obține reziduul brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind acetat de etil: n-hexan (02: 98) pentru a obține compusul de mai sus. Randament: 35.2 g (27 %); ^1H - NMR (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); Masă (m/z): 190.0 (M+H)⁺, 192.1 (M+H)⁺.

10 **Prepararea 3: 4-Bromometil-2,5-difluoropiridina (1-3)**

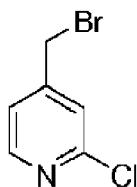


Etapa-1: într-o soluție răcită la 0°C de acid 2,5-difluoroizonicotinic (0.5 g, 0.003 mol) în THF (5 mL) în atmosferă de N_2 , s-a adăugat cu picătura hidruură de litiu aluminiu (1 M în THF, 3.7 mL, 0.0037 mole). Amestecul de reacție a fost încălzit la TC și agitat alte 1.5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C, diluat cu acetat de etil și tratat cu apă (0.5 mL). Amestecul a fost filtrat prin strat de celite și concentrat în vid pentru a obține (2,5-difluoropiridin-4-il)-metanol. Randament: 0.45 g (98 %); ^1H - NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 4.60 (s, 2H), 4.96 (bs, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.78 (s, 1H); Masă (m/z): 145.9 (M+H)⁺.

20 **Etapa-2:** într-o soluție răcită la 0°C de (2,5-difluoropiridin-4-il)-metanol (0.45 g, 0.003 mol) în DCM (10 mL) în N_2 , s-a adăugat cu picătura tribromură de fosfor (0.44 mL, 0.0037 mol). Amestecul de reacție a fost încălzit la TC și agitat 1.5 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu DCM (75 mL), tratat cu bicarbonat de sodiu apos saturat (20 mL) și separat. Stratul organic a fost spălat cu apă (20 mL), soluție salină (20 mL) și uscat cu Na_2SO_4 . Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

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

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



30 **Etapa-1:** Intr-o soluție de acid 2-cloroizonicotinic (2.0 g, 0.012 mol) în DMF (5 mL) în N_2 la 25°C, s-a adăugat hidruură de sodiu (0.73 g, 0.015 mol) și s-a agitat 0.5 ore. S-a adăugat iodură de metil (1.5 mL, 0.025 mole) la TC și amestecul de reacție a fost încălzit la 50°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost dizolvat în apă cu gheață (50 mL) și extras cu acetat de etil (50 mL x 3). Stratul organic a fost spălat cu soluție salină (50 mL) și uscat cu Na_2SO_4 . Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține metil 2-cloroizonicotinat.

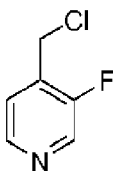
35 Randament: 2.1 g (100 %); Masă (m/z): 172.0 (M+H)⁺, 174.0 (M+H)⁺.

Etapa-2: Intr-o soluție răcită de metil 2-cloroizonicotinat (1.7 g, 0.009 mol) în THF (30 mL) în N_2 , s-a adăugat borohidruură de litiu (0.43 g, 0.019 mol) cu porția. Amestecul de reacție a fost încălzit la TC și agitat 3 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă; reziduul a fost dizolvat în apă rece ca gheață (50 mL) și extras cu acetat de etil (50 mL x 3). Stratul organic a fost spălat cu soluție salină (50 mL) și uscat cu Na_2SO_4 . Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține compusul brut care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind acetat de etil: n-hexan (40: 60) pentru a obține (2-cloropiridin-4-il)-metanol.

45 Randament: 1.0 g (71 %); ^1H - NMR (CDCl_3 , 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); Masă (m/z): 144.0 (M+H)⁺, 145.9 (M+H)⁺.

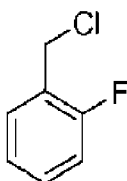
Etapa-3: (2-cloropiridin-4-il)-metanolul a fost convertit în compusul de mai sus folosind procedura similară descrisă în etapa-2 de preparare 3.

50 Randament: 0.49 g (85 %); ^1H - NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 4.35 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 8.37 - 8.38 (d, J = 4.9 Hz, 1H); Masă (m/z): 205.9 (M+H)⁺, 208.0 (M+H)⁺.

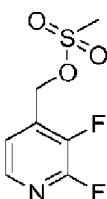
Prepararea 5: 4-clorometil-3-fluoropiridina (1-5)

5 **Etapa-1:** acidul 3-fluoroizonicotinic a fost convertit în (3-fluoropiridin-4-il)-metanol similar cu procedura descrisă în etapa-1 pentru prepararea 3.
Randament: 0.19 g (70 %); Masă (m/z): 128.1 (M+H)⁺.

10 **Etapa-2:** Într-o soluție răcită de (3-fluoropiridin-4-il)-metanol (0.19 g, 0.001 mol) în DCM (5 mL) în N₂, s-a adăugat cu picătura clorură de tionil (0.21 mL, 0.003 mole). Amestecul de reacție a fost încălzit la TC și agitat 2 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu DCM (50 mL) și tratat cu bicarbonat de sodiu apos saturat (10 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă (20 mL), soluție salină (20 mL) și uscat cu Na₂SO₄ și concentrat în vid pentru a obține compusul de mai sus. Randament: 0.12 g (56 %); Masă (m/z): 146.0 (M+H)⁺, 148.0 (M+H)⁺.

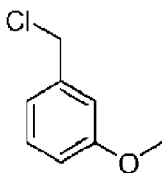
Prepararea 6: 1-clorometil-2-fluorobenzen (1-6)

15 Compusul de mai sus, 1-clorometil-2-fluorobenzen, a fost sintetizat din acid 2-fluorobenzoic urmând procedura descrisă în prepararea 5.
Randament: 0.455 g (100 %); Masă (m/z): 145 (M+H)⁺, 147.0 (M+H)⁺.

Prepararea 7: Acid metansulfonic 2, 3-difluoro-piridin-4-il metil ester (1-7)

20 **Etapa-1:** (2,3-Difluoropiridin-4-il)-metanolul a fost sintetizat din acid 2,3-difluoroizonicotinic urmând procedura descrisă în prepararea 3.
Randament: 0.16 g (29 %); Masă (m/z): 146.0 (M+H)⁺.

25 **Etapa-2:** (2,3-Difluoropiridin-4-il)-metanolul a fost convertit în compusul de mai sus prin reacție cu clorură de metansulfonil și produsul a fost utilizat fără purificare.
Randament: 0.37 g (68 %).

Prepararea 8: 1-clorometil-3-metoxibenzen (1-8)

30 **Etapa-1:** în soluția de 3-hidroxibenzaldehidă (3.0 g, 0.025 mol) în DMF (15 mL) s-au adăugat K₂CO₃ (10.18 g, 0.073 mol) și iodură de metil (6.93 g, 0.049 mol) la TC și s-au agitat 12 ore în atmosferă de azot. Amestecul de reacție a fost stins în apă (50 mL) și extras cu acetat de etil (50 mL x 3). Stratul organic a fost uscat cu Na₂SO₄ și concentrat în vid pentru a obține 3-metoxibenzaldehidă. Randament: 3.11 g (93 %); ¹H - NMR (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).

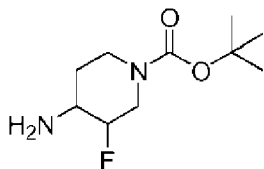
35 **Etapa-2:** Într-o soluție de 3-metoxibenzaldehidă (3.11 g, 0.022 mol) în THF (10 mL) și metanol (20 mL), s-a adăugat cu porția NaBH₄ (1.43 g, 0.042 mol) la 0 - 10°C în atmosferă de azot. După adăugare, amestecul de reacție a fost agitat la TC timp de 12 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat în vid și stins în apă (50 mL). Stratul apos a fost extras cu acetat de etil (50 mL x 3). Stratul organic a fost uscat cu Na₂SO₄ și concentrat în vid pentru a obține (3-metoxi-fenil)-

metanol. Randament: 2.95 g (93 %); ^1H - NMR (CDCl_3 , 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).

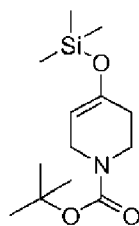
Etapa-3: Compusul de mai sus a fost sintetizat din (3-metoxifenil)-metanol prin procedura descrisă în prepararea 5.

- 5 Randament: 3.03 g (78 %); ^1H - NMR (CDCl_3 , 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).

Prepararea 9: *tert*-Butil 4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilat



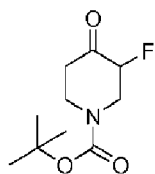
- 10 **Etapa 1: *tert*-Butil 4-trimetilsilaniloxi-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilat**



- 15 Clorotrimetilsilan (16.3 g, 0.15 mol) s-a adăugat cu picătura într-un amestec de *tert*-butil 4-oxo-piperidin-1-carboxilat (25.0 g, 0.12 mol), trietilamină (42.6 mL, 0.31 mol) în 35 mL de DMF la 25°C în 20 de minute în N_2 . Masa reacției s-a încălzit la 90 - 92°C și s-a menținut 20 de ore. Masa de reacție a fost lăsată să se răcească la 25°C. S-a adăugat n-Hexan (120 mL) în masa reacției și s-a neutralizat cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu (60 mL). Stratul organic a fost separat, spălat cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu, apă și soluție salină. Stratul organic a fost uscat cu Na_2SO_4 și concentrat în vid la 45°C pentru a obține compusul de mai sus. Randament:

- 20 33.3 g (66 %)

Etapa 2: *tert*-butil-3-fluoro-4-oxo-piperidin-1-carboxilat

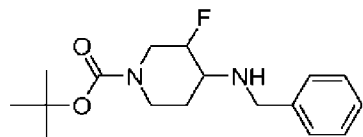


- 25 *tert*-Butil 4-trimetilsilaniloxi-3,6-dihidro-2H-piridine-1-carboxilat (33.3 g, 0.12 mol) s-a adăugat cu picătura în Selectfluor® (30.6 g, 0.086 mol) în 250 mL de acetonitril la TC în 15 minutes. Reacția a fost exotermică și temperatura masei de reacție a fost ridicată la 60°C, obținându-se o soluție limpede. După adăugare, masa reacției a fost agitată la TC timp de 10 ore în N_2 . Masa reacției a fost diluată cu 200 mL de acetat de etil și spălată cu soluție salină (100 mL x 2). Stratul organic a fost uscat cu Na_2SO_4 și concentrat într-un dispozitiv rotativ la 45°C în vid pentru a obține reziduul, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind acetat de etil:hexan (40: 60) pentru a obține compusul de mai sus.

- 30

Randament: 15.2 g (55%);

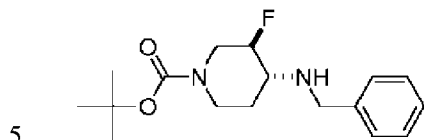
Etapa 3: *tert*-Butil-4-(benzilamino)-3-fluoropiperidin-1-carboxilat



- 35 Intr-o soluție limpede de *tert*-butil 3-fluoro-4-oxo-piperidin-1-carboxilat (3.0 g, 0.0138 mol, obținut din etapa 2) în EDC (50 mL), s-a adăugat benzil amină (1.77 g, 0.016 mole) și s-a agitat 2 ore. S-a adăugat triacetoxiborohidură de sodiu (5.86 g, 0.276 mol) la 10°C. După adăugare, masa reacției s-a agitat 12 ore în N_2 la TC. Masa reacției a fost stinsă în apă, bazificată cu leșie și extrasă cu acetat de etil (50 mL x 3). Stratul organic a fost uscat cu Na_2SO_4 și concentrat în vid pentru a obține reziduul brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind acetat
- 40

de etil:hexan (20: 80) pentru a obține *tert*-butil 4-(benzilamino)-3-fluoropiperidin-1-carboxilat separat ca diastereomeri *cis* și *trans*.

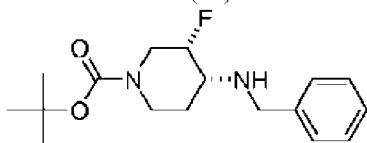
Trans-diastereomer (3a):



Randament: 0.370 g (8.8 %);

15 ^1H - NMR (CDCl_3 , 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); Masă (m/z): 309.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Cis-diastereomer (3b):



Randament: 2.02 g (47 %);

15 ^1H - NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 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); Masă (m/z): 309.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20 *Trans*-diastereomerul (3a) obținut din etapa-3 a fost supus separării chirale folosind 'Metoda A' HPLC chirală pentru a obține doi enantiomeri. Eluarea *trans*-enantiomerului-I la timp de retenție de 6.86 minute și a *trans*-enantiomerului-II la timp de retenție de 11.96 minute.

In mod similar, *cis* diastereomerul (3b), obținut din etapa-3, a fost supus separării chirale folosind 'Metoda B' HPLC chirală pentru a obține doi enantiomeri. Eluarea *cis*-enantiomerului-I la timp de retenție de 5.76 minute și a *cis*-enantiomerului-II la timp de retenție de 6.98 minute.

Etapa-4: *cis-tert*-Butil 4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilat (*cis*-Izomer-I) (I-9a)

25 Intr-o soluție de *cis*-enantiomer-I (obținut în etapa-3, 2.0 g, 0.06 mol, obținut în etapa de mai sus) în metanol (50 mL), s-a adăugat într-o porție 10% Pd/C (1.0 g, 0.5 v) și s-a agitat 2 ore cu barbotare cu H_2 . Amestecul de reacție a fost filtrat prin celite și filtratul a fost concentrat în vid pentru a obține *cis-tert*-butil 4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilat (*cis*-Izomer-I).

30 Randament: 1.2 g (85 %); ^1H - NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 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); Masă (m/z): 219.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa-5: *cis-tert*-Butil 4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilat (*cis*-Izomer-II) (I-9b)

35 *Cis*-Enantiomerul-II (obținut din etapa 3) a fost debenzilat urmând procedura de mai sus descrisă în etapa 4 pentru a obține *cis-tert* butil 4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilat (*cis*-Izomer II). Randament: 1.1 g (83.5 %); ^1H - NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 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); Masă (m/z): 219.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

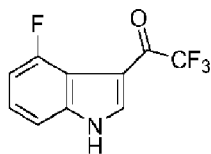
Etapa-6: *trans-tert*-Butil 4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilat (*trans*-Izomer-I) (I-9c)

40 *trans*-Enantiomerul-I (obținut din etapa-3) a fost debenzilat urmând procedura de mai sus descrisă în etapa 4 pentru a obține *trans-tert*-butil 4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilat (*trans*-Izomer-I). Randament: 0.33 g (96 %); ^1H - NMR (CDCl_3 , 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); Masă (m/z): 219.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa-7: *trans-tert*-Butil 4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilat (*trans*-Izomer-II) (I-9d)

45 *trans*-Enantiomerul-II (obținut din etapa-3) a fost debenzilat urmând procedura de mai sus descrisă în etapa 4 pentru a obține *trans-tert*-butil 4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilat (*trans*-Izomer-II). Randament: 0.31 g (95 %); ^1H - NMR (CDCl_3 , 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); Masă (m/z): 219.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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

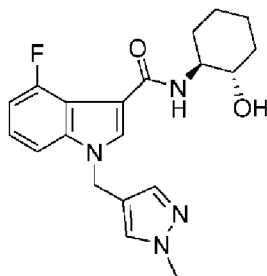


Intr-o soluție de 4-fluoroindol (28.75 g, 0.213 mol (preparat conform *Org. Synth.* 1985, 63, 214) în DMF (200 mL), anhidrida trifluoroacetică (73.50 g, 0.349 mol) s-a adăugat încet cu picătura la 0°C, în atmosferă de azot. După încheierea adăugării, amestecul de reacție a fost agitat la TC timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la 0 - 10°C și stins încet în apă rece ca gheața (500 mL). Masa reacției s-a agitat 30 de minute. Solidul astfel obținut a fost filtrat, spălat cu apă (500 mL), urmată de n-hexan (500 mL). Solidele rezultate au fost uscate in vid pentru a obține compusul de mai sus. Randament: 37.25 g (75 %); ¹H - NMR (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); Masă (m/z): 230 (M-H)⁺.

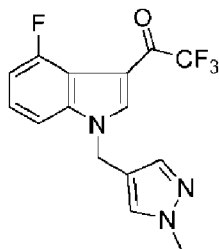
Prepararea exemplelor de compus din formula (I)

Exemplul 1:

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

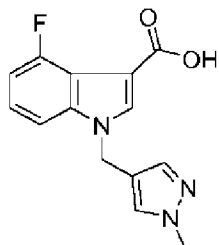


Etapa-1: 1-[1-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-il]-2,2,2-trifluoroetanona



Intr-o soluție răcită de 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-etanonă (I-10, 13.30 g, 0.057 mol) în DMF (100 mL) în N₂ s-au adăugat K₂CO₃ (47.06 g, 0.34 mole), 4-clorometil-1-metil-1*H*-pirazol clorhidrat (13.07 g, 0.078 mol) și conținutul s-a agitat peste noapte la TC. Amestecul de reacție a fost stins în apă rece ca gheața (1000 mL) și extras cu acetat de etil (250 mL x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (200 mL x 3), soluție salină (100 mL) și uscate cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține un compus brut care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind (acetat de etil: n-hexan (80:20)) pentru a obține 1-[1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-il]-2,2,2-trifluoroetanona. Randament: 17.23 g (92 %); ¹H - NMR (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); Masă (m/z): 326.2 (M+H)⁺.

Etapa-2: 1-(1-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-acid carboxilic



Un amestec de 1-(1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanonă (21.39 g, 0.066 mol) și 4*N* NaOH apos (27.07 g, 0.67 mole) s-a încălzit la 98 - 100°C timp de 5 ore. Masa de reacție a fost răcită la 5 - 10°C și diluată cu 100 mL de apă rece ca gheața. Stratul apos a fost acidificat cu acid acetic la pH □ 5 la 5 - 10°C. Solidele astfel obținute

au fost filtrate. Aceste solide s-au extras din amestecul de acetat de etil: metanol (80:20), s-au uscat cu Na₂SO₄ și s-au concentrat in vid pentru a obține 1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-acid carboxilic.

Randament: 16.71 g (93 %); ¹H - NMR (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); Masă (m/z): 274.3 (M+H)⁺.

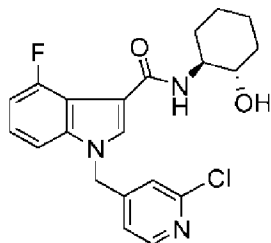
Etapă-3: N-[(1*S*,2*S*)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida

Intr-o soluție de 1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-acid carboxilic (16.70 g, 0.061 mol) in DMF (120 mL) și HATU (29.21 g, 0.077 mol), agitat 15 minute, s-au adăugat (1*S*,2*S*) 2-amino ciclohexanol clorhidrat (11.28 g, 0.074 mol) și DIPEA (49 mL, 0.28 mol) în 15 minute la TC. În timpul adăugării DIPEA, masa reacției devine exotermică. După încheierea adăugării, amestecul de reacție s-a agitat peste noapte la TC. Masa reacției s-a stins încet în apă (800 mL) și s-a agitat 1 oră. Solidul obținut a fost filtrat, spălat cu apă (1000 mL). Aceste solide s-au extras din amestecul de acetat de etil: metanol (80:20), s-au uscat cu Na₂SO₄ și s-au concentrat in vid pentru a obține solidele. Aceste solide au fost dizolvate în acetat de etil (700 mL), agitate la 60°C și filtrate pentru îndepărtarea particulelor nedizolvate. Filtratul a fost concentrat in vid pentru a obține compusul de mai sus. Randament: 17.64 g (78 %); ¹H - NMR (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); Masă (m/z): 371.2 (M+H)⁺,

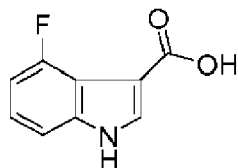
$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 34.8^{\circ}.$$

Exemplul 2:

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



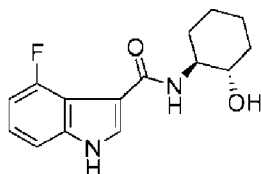
Etapă-1: 4-Fluoro-1*H*-indol-3-acid carboxilic



In 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-etanonă (I-10, 18.49 g, 0.080 mol), s-a adăugat 4*N* NaOH apos (200 mL, 0.80 mol) la TC și s-a încălzit la 100°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la TC și diluat cu apă rece ca gheața (200 mL). Stratul apos a fost spălat cu acetat de etil (100 mL x 2) și acidificat cu HCl diluat la pH □ 4. Solidul obținut a fost filtrat, spălat cu apă și n-hexan la cate 100 mL. Solidele au fost uscate in vid.

Randament: 5.43 g (38 %); ¹H - NMR (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); Masă (m/z): 180.2 (M+H)⁺.

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



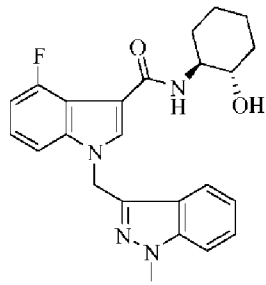
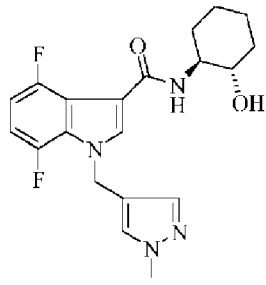
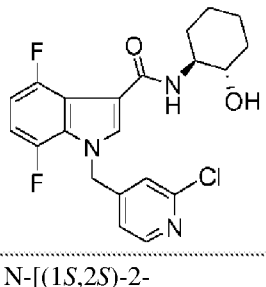
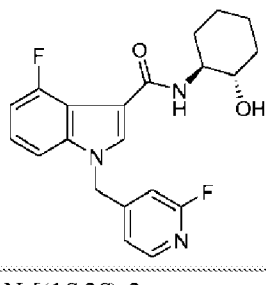
Intr-o soluție de 4-fluoro-1*H*-indol-3-acid carboxilic obținut în etapa de mai sus (0.39 g, 0.002 mol) în DMF (15 mL) în N₂ la 25°C s-au adăugat HATU (0.99 g, 0.0026 mol), (1*S*,2*S*)-2-aminociclohexanol clorhidrat (0.39 gm, 0.0026 mol), DIPEA (1.5 mL, 0.0026 mol) cu pauză de 5 minute între adăugări. Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la TC. Amestecul de reacție a fost stins în apă (50 mL) și extras cu acetat de etil (25 mL x 3). Stratul organic a fost spălat cu soluție salină (20 mL), uscat cu Na₂SO₄ și concentrat în vid pentru a obține reziduul brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă (metanol: cloroform (03: 97)) pentru a obține compusul de mai sus. Randament: 0.43 g (73 %); ¹H - NMR (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); Masă (m/z): 277.1 (M+H)⁺.

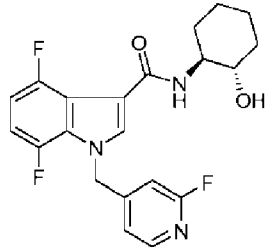
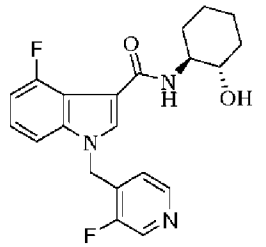
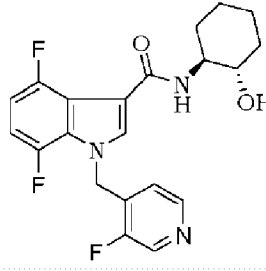
Etapă 3: N-[(1*S*,2*S*)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida

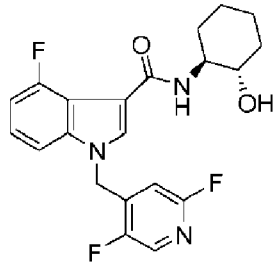
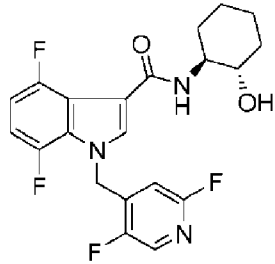
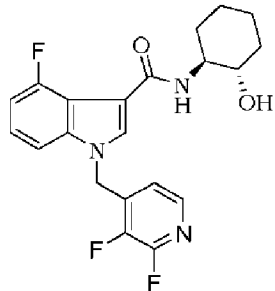
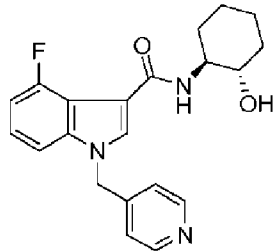
Intr-o soluție de N-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclohexil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida (0.24 g, 0.0008 mol) în DMF (5 mL) în N₂ la 25°C s-au adăugat carbonat de potasiu (0.37 g, 0.0026 mol), iodură de potasiu (0.014 g, 0.00008 mole), 4-bromometil-2-cloropiridină (I-4, 0.25 g, 0.0012). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la TC. Amestecul de reacție a fost stins în apă cu gheață (50 mL) și extras cu acetat de etil (50 mL x 3). Stratul organic a fost spălat cu soluție salină (50 mL) și uscat cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține reziduul brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind metanol: cloroform (02: 98) pentru a obține compusul de mai sus. Randament: 1.0 g (76 %); ¹H - NMR (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); Masă (m/z): 402.2 (M+H)⁺.

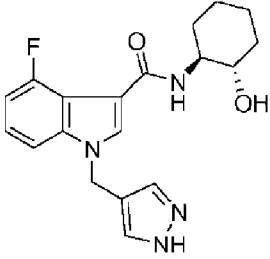
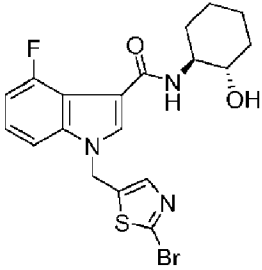
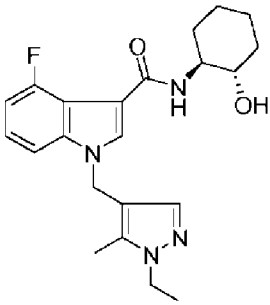
Exemple 3 - 19: Compușii din exemplele 3 - 19 s-au preparat urmand procedurile experimentale descrise in exemplele 1 și 2, cu unele variații neesențiale

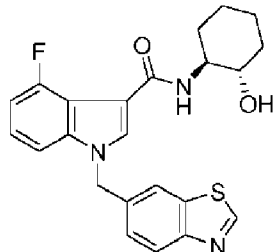
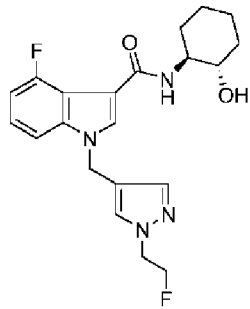
Exemplu nr.	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
3	N-[(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida	¹ H - NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.16 - 1.29 (m, 4H), 1.59 - 1.65 (m, 2H), 1.86 - 1.98 (m, 2H), 3.29 - 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); Masă (m/z): 371.3 (M+H) ⁺ .
4		¹ H - NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ

Exemplu nr.	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
	 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1-metil-1H-indazol-3-ilmetil)-4,7-difluoro-1H-indol-3-carboxamida	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); Masă (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	¹ H - NMR (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); Masă (m/z): 389.3 (M+H) ⁺ .
6	 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1H-indol-3-carboxamida	¹ H - NMR (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); Masă (m/z): 420.3 (M+H) ⁺ .
7	 N-[(1S,2S)-2-	¹ H - NMR (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); Masă (m/z): 386.3 (M+H) ⁺ .

Exemplu nr.	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
	Hidroxiciclohexil]-1-(2-fluoropiridin-4-il-metil)-4-fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-carboxamida	
8	 N-[(1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida	¹ H - NMR (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); Masă (m/z): 404.2 (M+H) ⁺ .
9	 N-[(1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida	¹ H - NMR (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); Masă (m/z): 386.2 (M+H) ⁺ .
10	 N-[(1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida	¹ H-NMR (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); Masă (m/z): 404.2 (M+H) ⁺ .
11		¹ H - NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ ppm:

Exemplu nr.	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
	 N-[(1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2,5-difluoropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida	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); Masă (m/z): 404.2 (M+H) ⁺ .
12	 N-[(1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2,5-difluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida	¹ H-NMR (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); Masă (m/z): 422.3 (M+H) ⁺ .
13	 N-[(1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2,3-difluoropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida	¹ H-NMR (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); Masă (m/z): 404.2 (M+H) ⁺ .
14	 N-[(1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(3-piridinilmetil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida	¹ H - NMR (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); Masă (m/z): 368.3 (M+H) ⁺ .

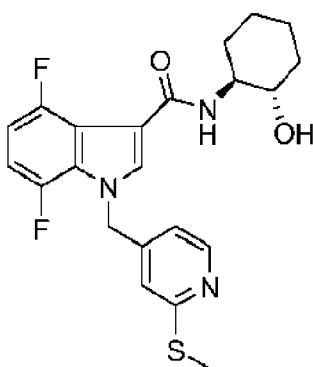
Exemplu nr.	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
	Hidroxiciclohexil]-1-(1-piridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-carboxamida	
15	 N-[(1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1<i>H</i>-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida	¹ H - NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 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); Masă (m/z): 357.3 (M+H) ⁺ .
16	 N-[(1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-bromotiazol-5-ilmetil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida	¹ H - NMR (CDCl ₃ , 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); Masă (m/z): 452.2, 454.2 (M+H) ⁺ .
17	 N-[(1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1-etil-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida	¹ H - NMR (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, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 8.27 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.00 (s, 1H); Masă (m/z): 399.3 (M+H) ⁺ .
18		¹ H - NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ

Exemplu nr.	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
	 N-[(1S,2S)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(benzotiazol-6-ilmetil)-4-fluoro-1H-indol-3-carboxamida	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); Masă (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	¹ H - NMR (DMSO-d 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); Masă (m/z): 403.2 (M+H) ⁺ .

Exemplul 20:

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

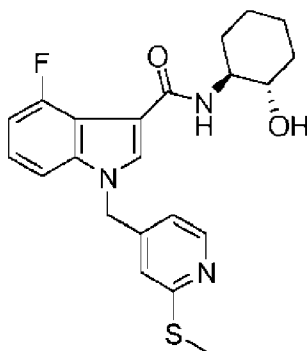
5



Intr-o suspensie de N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1H-indol-3-carboxamidă (Exemplul 8, 0.050 g, 0.00012 mol) în THF (10 mL) s-a adăugat tiometoxid de sodiu (0.020 g, 0.00029 mol) și s-a încălzit la 60°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la TC și stins în apă. Stratul apos a fost extras cu acetat de etil (25 mL x 3). Stratul organic a fost uscat cu Na₂SO₄ și concentrat în vid pentru a obține rezidul brut, care a fost purificat prin TLC preparativă folosind acetat de etil pentru a obține compusul de mai sus. Randament: 9.0 mg (16.5 %); ¹H - NMR (DMSO-d₆, 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); Masă (m/z): 432.2 (M+H)⁺.

Exemplul 21:

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



5

Compusul de mai sus a fost preparat urmând procedura experimentală descrisă în exemplul 20 folosind exemplul 7 cu unele variații neesențiale.

¹H NMR (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); Masă (m/z): 413.51 (M+H)⁺.

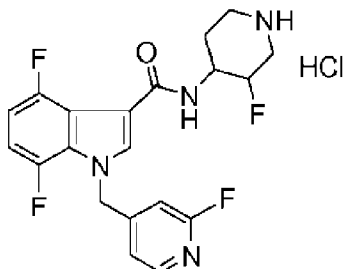
10

Exemplele 22 - 71 nu fac parte din prezenta invenție, dar fac parte din prezenta divulgare.

15

Exemplul 22:

Cis-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1H-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I)



20

Etapa 1: *cis*-tert-Butil 4-{[4,7-Difluoro-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-1H-indol-3-carbonil]-amino}-3-fluoro-piperidin-1-carboxilat (izomer-I)

Compusul de mai sus a fost sintetizat prin procedura descrisă în Exemplul 1 etapa (2) folosind 1-(2-fluoro-piridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1H-indol-3-acid carboxilic și *cis*-tert-butil 4-amino-3-fluoro-piperidin-1-carboxilat (izomer-I), (I-9a). Produsul brut obținut a fost purificat prin cromatografie rapidă (metanol: DCM (1: 99)) pentru a obține compusul de mai sus. Randament: 1.0 g (83 %). ¹H - NMR (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); Masă (m/z): 507.2 (M+H)⁺.

25

30

Etapa 2: *cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1H-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I)

Intr-o soluție răcită la 0 - 10°C a compusului de mai sus (0.675 g, 1.328 moli) în DCM (10 mL) în N₂, s-a adăugat încet HCl eteric (33% g/g, 0.243 g, 6.64 moli). După adăugare, masa reacției a fost lăsată la 25°C și s-a agitat 2 ore. Masa reacției a fost concentrată în vid. Masa reacției a fost triturată cu dietil eter (5 mL x 2), solventul s-a decantat și solidele s-au uscat in vid pentru a obține compusul de mai sus.

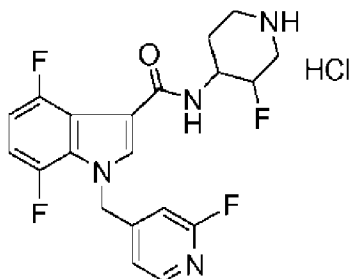
35

Randament: 0.650 g (96.5 %); ¹H - NMR (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); Masă (m/z): 407.2 (M+H)⁺.

40

Exemplul 23:

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



5 Etapa 1: *cis*-tert-Butil 4-[[4,7-difluoro-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-3-carbonil]-amino]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilat (izomer-II)

Compusul de mai sus a fost sintetizat prin procedura descrisă în Exemplul 1 etapa (2) folosind 1-(2-fluoro-piridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-acid carboxilic și *cis*-tert-butil 4-amino-3-fluoro-piperidin-1-carboxilat (izomer-II), (I-9b). Produsul brut obținut a fost purificat prin

10 cromatografie rapidă (metanol: DCM (1: 99)) pentru a obține compusul de mai sus.
Randament: 0.092 g (85 %). ¹H - NMR (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); Masă (m/z): 507.2 (M+H)⁺.

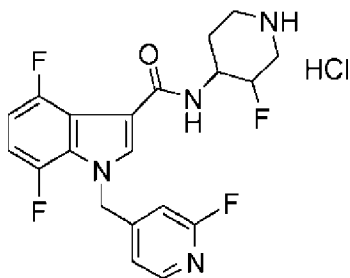
15 Etapa 2: *cis*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-II)

Compusul de mai sus a fost sintetizat prin procedura descrisă în exemplul 22, etapa 2, folosind tert-butil 4-[[4,7-difluoro-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-3-carbonil]-amino]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilat (izomer-II).

20 Randament: 0.039 gm (97.2 %). ¹H - NMR (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); Masă (m/z): 407.2 (M+H)⁺.

Exemplul 24:

25 *trans*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I)



30 Etapa 1: *trans*-tert-Butil 4-[[4,7-Difluoro-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-3-carbonil]-aminol]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilat (izomer-I)

Compusul de mai sus a fost sintetizat prin procedura descrisă în Exemplul 1, etapa (2) folosind 1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-acid carboxilic și *trans*-tert-butil 4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilat (izomer-I), (I-9c). Produsul brut obținut a fost purificat prin

35 cromatografie rapidă (metanol: DCM (1: 99)) pentru a obține compusul de mai sus.
Randament: 0.05 g (60 %). ¹H - NMR (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); Masă (m/z): 507.3 (M+H).

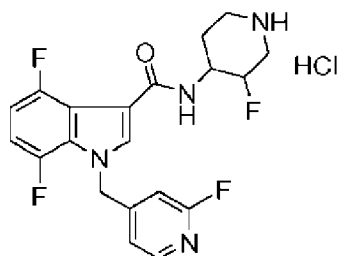
40 Etapa 2: *trans*-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1*H*-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I)

Compusul de mai sus a fost sintetizat prin procedura descrisă în exemplul 22, etapa (2) folosind *trans*-tert-butil 4-[[4,7-difluoro-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-3-carbonil]-amino]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilat (izomer-I).

Randament: 0.035 g (90 %). ^1H - NMR (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); Masă (m/z): 407.2 (M+H) $^+$.

Exemplul 25:

***trans*-N-(3-Fluoropiridin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1H-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-II)**



Etapa 1: *trans-tert*-Butil 4-[[4,7-difluoro-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-1H-indol-3-carbonil]-amino]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilat (izomer-II)

Compusul de mai sus a fost sintetizat prin procedura descrisă în Exemplul 1, etapa (2) folosind 1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1H-indol-3-acid carboxilic și *trans-tert-butil* 4-amino-3-fluoro-piperidin-1-carboxilat (izomer-II), (I-9d). Produsul brut obținut a fost purificat prin cromatografie rapidă (metanol: DCM (1: 99) pentru a obține compusul de mai sus.

Randament: 0.05 g (90 %). ^1H - NMR (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); Masă (m/z): 507.2 (M+H) $^+$.

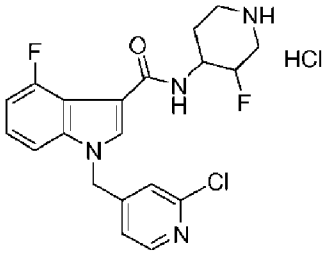
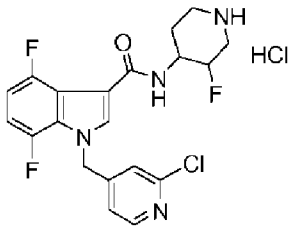
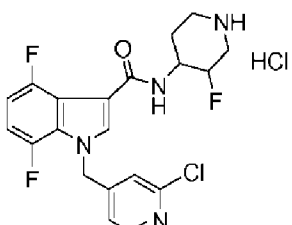
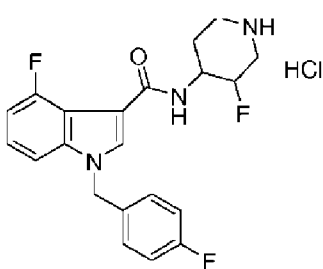
Etapa 2: *trans*-N-(3-Fluoropiridin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1H-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-II)

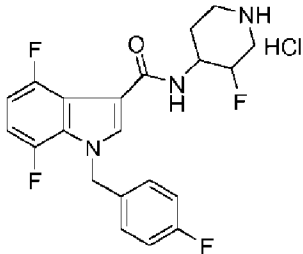
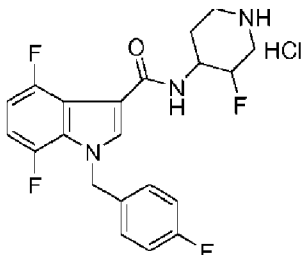
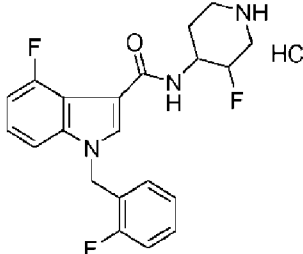
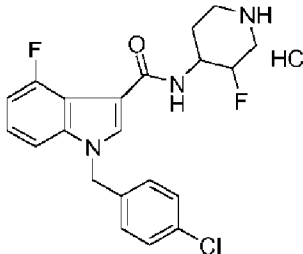
Compusul de mai sus a fost sintetizat prin procedura descrisă în exemplul 22, etapa (2) folosind *trans-tert-butil* 4-[[4,7-difluoro-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-1H-indol-3-carbonil]-amino]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilat (izomer-II).

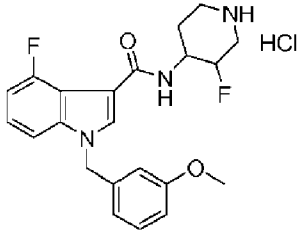
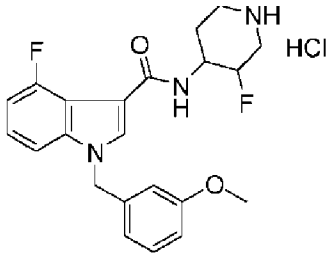
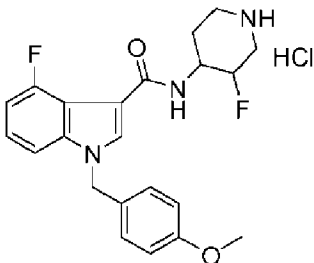
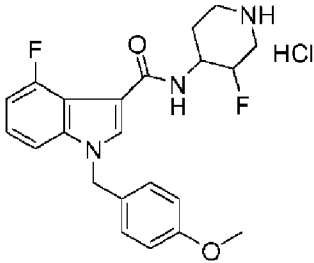
Randament: 0.035 g (90 %). ^1H - NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 1.78 - 1.82 (m, 1H), 2.11 - 2.13 (m, 1H), 3.13 - 3.18 (m, 1H), 3.25 - 3.29 (m, 2H), 3.55 - 3.59 (m, 1H), 4.33 - 4.34 (m, 1H), 4.78 - 4.92 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 6.85 - 6.93 (m, 2H), 6.99 - 7.05 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.19 - 8.21 (d, J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

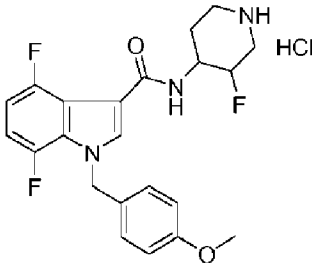
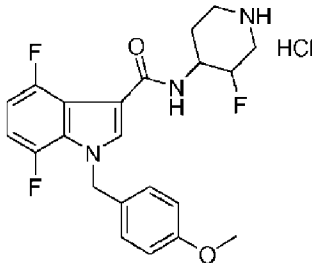
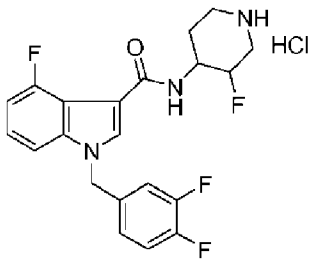
Exemple 26 - 46: Compușii din exemplele 26 - 46 s-au preparat urmand procedurile experimentale descrise in exemplele 22-25, cu unele variații neesențiale

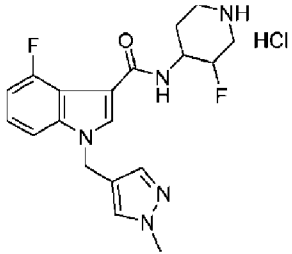
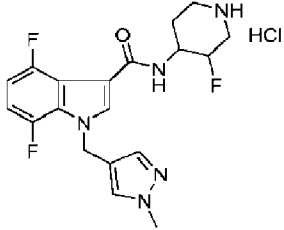
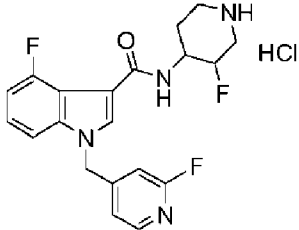
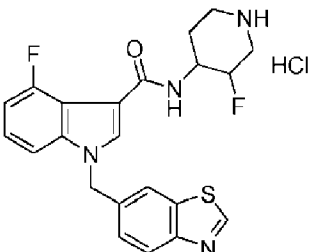
Exemplu nr.	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
26	<i>cis</i>-N-(3-Fluoropiridin-4-il)-1-(3-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1H-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I)	^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 1.85 - 1.90 (m, 1H), 1.96 - 2.05 (m, 1H), 3.05 - 3.16 (m, 1H), 3.27 - 3.30 (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); Masă (m/z): 407.2 (M+H) $^+$.
27		^1H - NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm:

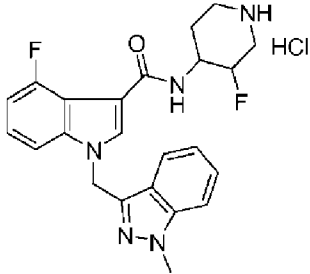
Exemplu nr.	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
	 <i>cis</i>-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I)	1.89 - 2.00 (m, 2H), 3.1 - 3.16 (m, 2H), 3.26 - 3.30 (m, 2H), 4.25 - 4.35 (m, 1H), 5.01 - 5.13 (d, 1H), 5.60 (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); Masă (m/z): 405.2 (M+H) ⁺ .
28	 <i>cis</i>-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida clorhidrat (Racemat)	¹ H-NMR (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); Masă (m/z): 423.2 (M+H) ⁺ .
29	 <i>cis</i>-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I)	¹ H- NMR (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); Masă (m/z): 423.2 (M+H) ⁺ .
30	 <i>cis</i>-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-fluorobenzil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I)	¹ H-NMR (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); Masă (m/z): 388.3 (M+H) ⁺ .

Exemplu nr.	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
31	 <i>cis</i> -N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-fluorobenzil)-4,7-difluoro-1 <i>H</i> -indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I)	¹ H-NMR (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); Masă (m/z): 406.2 (M+H) ⁺ .
32	 <i>cis</i> -N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-fluorobenzil)-4,7-difluoro-1 <i>H</i> -indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-II)	¹ H - NMR (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); Masă (m/z): 406.4 (M+H) ⁺ .
33	 <i>cis</i> -N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluorobenzil)-4-fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I)	¹ H-NMR (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); Masă (m/z): 388.2 (M+H) ⁺ .
34	 <i>cis</i> -N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-clorobenzil)-4-fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I)	¹ H-NMR (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); Masă (m/z): 404.2 (M+H) ⁺ .
35		¹ H - NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm:

Exemplu nr.	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
	 <i>cis</i> -N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-fluoro-1-(3-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I)	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); Masă (m/z): 400.3 (M+H) ⁺ .
36	 <i>cis</i> -N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-fluoro-1-(3-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-II)	¹ H - NMR (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); Masă (m/z): 400.2 (M+H) ⁺ .
37	 <i>cis</i> -N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibenzil)-4-fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-II)	¹ H - NMR (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); Masă (m/z): 400.4 (M+H) ⁺ .
38	 <i>cis</i> -N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibenzil)-4-fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I)	¹ H - NMR (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, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 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); Masă (m/z): 400.4 (M+H) ⁺ .

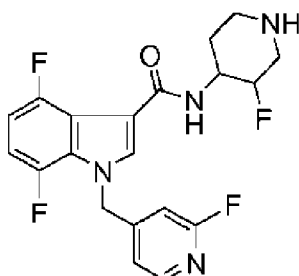
Exemplu nr.	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
39	 <i>cis</i>-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibenzil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.86 - 1.89 (m, 1H), 1.93 - 2.00 (m, 1H), 3.10 - 3.16 (m, 1H), 3.20 - 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); Masă (m/z): 418.2 (M+H) ⁺ .
40	 <i>cis</i>-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibenzil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-II)	¹ H NMR (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); Masă (m/z): 418.2 (M+H) ⁺ .
41	 <i>cis</i>-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(3,4-difluorobenzil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I)	¹ H - NMR (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); Masă (m/z): 406.3 (M+H) ⁺ .

Exemplu nr.	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
42	 <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 clorhidrat (izomer-I)	¹ H-NMR (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, <i>J</i> = 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); Masă (<i>m/z</i>): 374.3 (<i>M</i> +H) ⁺ .
43	 <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 clorhidrat (izomer-I)	¹ H-NMR (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); Masă (<i>m/z</i>): 392.1 (<i>M</i> +H) ⁺ .
44	 <i>cis</i>-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I)	¹ H - NMR (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); Masă (<i>m/z</i>): 389.2 (<i>M</i> +H) ⁺ .
45	 <i>cis</i>-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(benzothiazol-2-ilmetil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I)	¹ H - NMR (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, <i>J</i> = 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); Masă (<i>m/z</i>): 427.1 (<i>M</i> +H) ⁺ .

Exemplu nr.	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
	(benzotiazol-6-ilmetil)-4-fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-carboxamida clorhidrat (izomer-I)	
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 clorhidrat (izomer-I)	¹ H - NMR (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); Masă (m/z): 424.2(M+H) ⁺ .

Exemplul 47

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



5

Compusul din exemplul 23 (0.033 g, 0.000074 moli) s-a dizolvat în apă rece ca gheața (5.0 mL) și pH a fost ajustat la □ 8.0 folosind 2M soluție de bicarbonat de sodiu (0.5 mL) la 5 - 10°C. Stratul apos a fost extras cu diclorometan (5 mL x 3). Faza organică combinată a fost spălată cu apă (5 mL), soluție salină (5 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

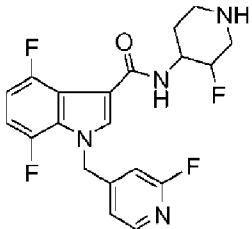
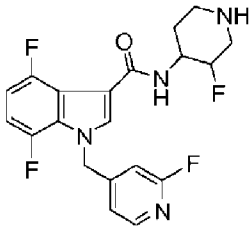
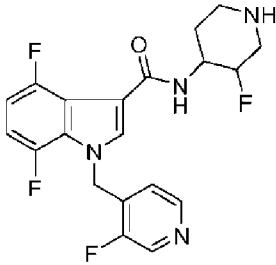
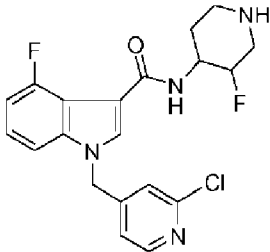
10

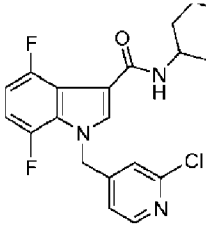
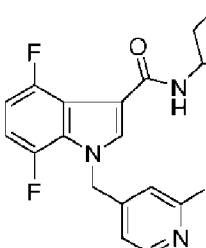
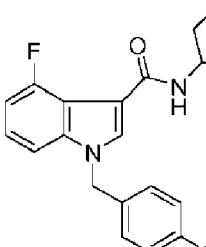
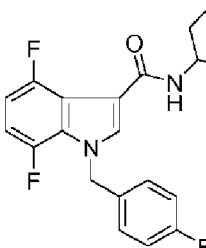
Randament: 0.030 g (99.3 %); ¹H - NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 1.62 - 1.68 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.67 - 2.81 (m, 2H), 2.93 - 2.96 (m, 1H), 3.08 - 3.14 (m, 1H), 4.05 - 4.14 (m, 1H), 4.60 - 4.72 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 6.87 - 6.94 (m, 2H), 6.97 - 7.03 (m, 2H), 7.87 - 7.91 (t, 1H), 8.16 - 8.19 (m, 2H);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

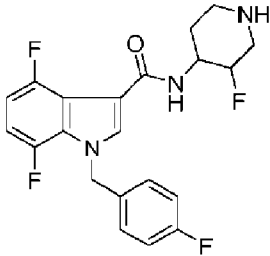
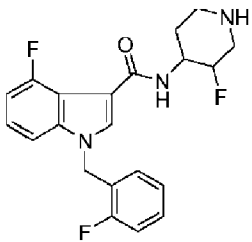
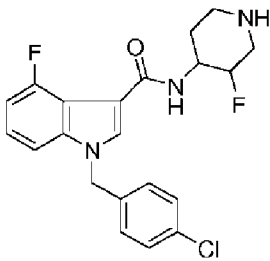
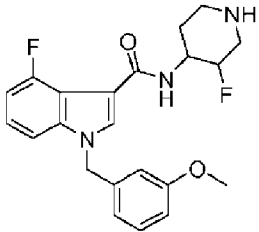
15

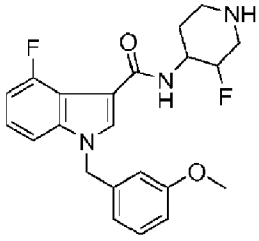
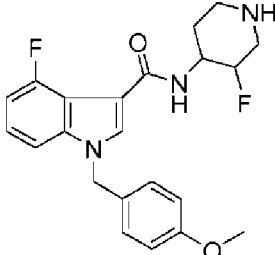
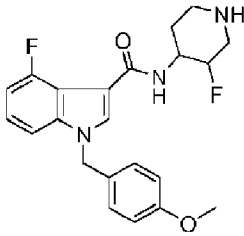
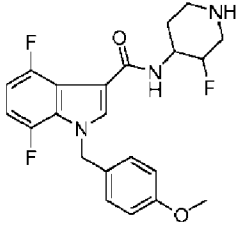
Exemple 48 - 71: Următorii compuși din exemplele 48 - 71 pot fi preparate din compușii de sare clorhidrat din exemplele 22 - 46 urmând procedura experimentală descrisă în exemplul 47.

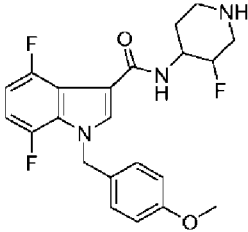
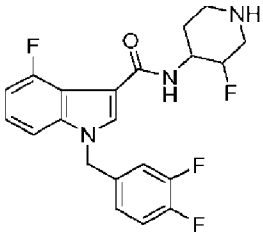
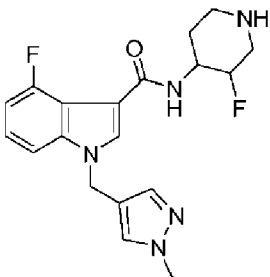
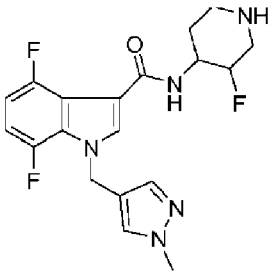
Exemplu nr.	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
48		¹ H - NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ ppm:

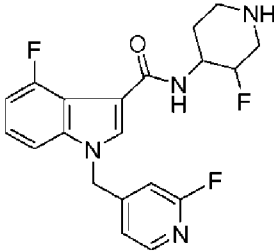
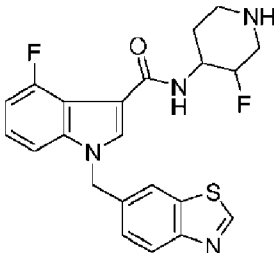
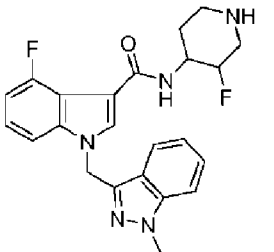
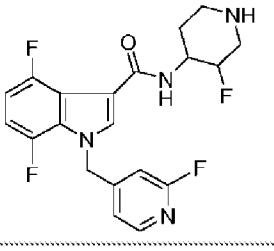
Exemplu nr.	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
	 <i>trans</i>-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (izomer-I)	2.23 - 2.27 (m, 1H), 2.77 - 2.90 (m, 3H), 2.81 - 2.98 (bs, 1H), 3.30 - 3.37 (m, 1H), 4.34 - 4.39 (m, 2H), 4.48 - 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); Masă (m/z): 407.2 (M+H) ⁺ .
49	 <i>trans</i>-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (izomer-II)	¹ H - NMR (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); Masă (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 (izomer-I)	¹ H - NMR (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); Masă (m/z): 407.3 (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 (izomer-I)	¹ H - NMR (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); Masă (m/z): 405.2 (M+H) ⁺ .
52		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm:

Exemplu nr.	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
	 <i>cis</i>-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-cloropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (Racemat)	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); Masă (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 (izomer-I)	¹ H NMR (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); Masă (m/z): 423.2 (M+H) ⁺ .
54	 <i>cis</i>-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-fluorobenzil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (izomer-I)	¹ H- NMR (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); Masă (m/z): 388.3 (M+H) ⁺ .
55	 <i>cis</i>-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-fluorobenzil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (izomer-I)	¹ H- NMR (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); Masă (m/z): 406.3 (M+H) ⁺ .
56		¹ H - NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ

Exemplu nr.	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
		ppm: 1.63 - 1.89 (m, 2H), 2.56 (bs, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.92 - 2.95 (m, 1 H), 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); Masă (m/z): 406.4 (M+H) ⁺ .
	<i>cis</i> -N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-fluorobenzil)-4,7-difluoro-1 <i>H</i> -indol-3-carboxamida (izomer-II)	
57		¹ H-NMR (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); Masă (m/z): 388.3 (M+H) ⁺ .
	<i>cis</i> -N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluorobenzil)-4-fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-carboxamida (izomer-I)	
58		¹ H-NMR (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, 1 H), 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); Masă (m/z): 404.2 (M+H) ⁺ .
	<i>cis</i> -N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-clorobenzil)-4-fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-carboxamida (izomer-I)	
59		¹ H - NMR (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); Masă (m/z): 400.3 (M+H) ⁺ .
	<i>cis</i> -N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(3-metoxibenzil)-4-fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-carboxamida (izomer-I)	
60		¹ H - NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ

Exemplu nr.	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
	 <i>cis</i>-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-4-fluoro-1-(3-metoxibenzil)-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (izomer-II)	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, J = 8.3 Hz, 1H), 7.64 - 7.68 (t, 1H), 8.16 (s, 1H); Masă (m/z): 400.2 (M+H) ⁺ .
61	 <i>cis</i>-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibenzil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (izomer-II)	¹ H - NMR (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, J = 8.5 Hz, 2H), 6.93 - 6.96 (m, 1H), 7.09 - 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.44 - 7.51 (m, 1H), 7.95 (s, 1H); Masă (m/z): 400.4 (M+H) ⁺
62	 <i>cis</i>-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibenzil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (izomer-I)	¹ H - NMR (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, J = 8.5 Hz, 2H), 6.92 - 6.96 (m, 1H), 7.09 - 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 - 7.24 (m, 2H), 7.44 - 7.51 (m, 1H), 7.95 (s, 1H); Masă (m/z): 400.4 (M+H) ⁺ .
63	 <i>cis</i>-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibenzil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (izomer-I)	¹ H - NMR (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); Masă (m/z): 418.3 (M+H) ⁺ .

Exemplu nr.	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
64	 <i>cis</i> -N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(4-metoxibenzil)-4,7-difluoro-1 <i>H</i> -indol-3-carboxamida (izomer-II)	¹ H - NMR (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, 1 H), 7.15 - 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.76 - 7.80 (m, 1H), 8.14 (s, 1H); Masă (m/z): 418.3 (M+H) ⁺ .
65	 <i>cis</i> -N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(3,4-difluorobenzil)-4-fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-carboxamida (izomer-I)	¹ H - NMR (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); Masă (m/z): 406.3 (M+H) ⁺ .
66	 <i>cis</i> -N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4il-metil)-4-fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-carboxamida (izomer-I)	¹ H - NMR (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 - 7.23 (m, 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); Masă (m/z): 374.4 (M+H) ⁺ .
67	 <i>cis</i> -N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4il-metil)-4,7-difluoro-1 <i>H</i> -indol-3-carboxamida (izomer-I)	¹ H - NMR (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); Masă (m/z): 392.2 (M+H) ⁺ .
68		¹ H - NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ ppm:

Exemplu nr.	Denumire chimică și structură	Date de caracterizare
	 <i>cis</i>-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (izomer- I)	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); Masă (m/z): 389.3 (M+H) ⁺ .
69	 <i>cis</i>-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(benzotiazol-6-ilmetil)-4-fluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (izomer- I)	¹ H - NMR (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); Masă (m/z): 427.1 (M+H) ⁺ .
70	 <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 (izomer-I)	¹ H - NMR (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); Masă (m/z): 424.2 (M+H) ⁺ .
71	 <i>cis</i>-N-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1-(2-fluoropiridin-4-ilmetil)-4,7-difluoro-1<i>H</i>-indol-3-carboxamida (izomer-I)	¹ H - NMR (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); Masă (m/z): 407.2 (M+H) ⁺ .

Date biologice

Exemplul 72:

Determinarea valorilor EC₅₀ de potențial alosteric pentru receptorul muscarinic M1:

Pentru testul pe bază celulară s-a folosit o linie celulară CHO stabilă care exprimă receptor muscarinic M1 recombinant uman și sistemul reporter pCRE-Luc. Testul reprezintă o metodă non-radioactivă pentru a determina legarea unui compus de GPCR. În acest test specific, se măsoară nivelul de AMP ciclică intracelulară care este modulată prin activarea sau inhibarea receptorului. Celulele recombinante prezintă gena reporter luciferaza sub controlul elementului de răspuns cAMP.

Celulele de mai sus au fost cultivate în plăci albe cu fund transparent, cu 96 de godeuri, în mediu Hams F12 conținând 10% ser bovin fetal (FBS). Înaintea adăugării compușilor sau a agonistului standard, celulele au fost private de ser peste noapte. S-au adăugat în celule concentrații în creștere ale compușilor testați împreună cu EC₂₀ acetilcolină în mediu OptiMEM. Incubarea a continuat la 37°C în incubator CO₂ timp de 4 ore. Mediul s-a îndepărtat și celulele au fost spălate cu ser fiziologic tamponat cu fosfat. Celulele au fost lizate și s-a măsurat activitatea luciferazei într-un luminometru. Unitățile luminescenței au fost reprezentate în raport cu concentrațiile compușilor folosind software Graphpad. Valorile EC₅₀ ale compușilor s-au definit ca o concentrație necesară în stimularea activității luciferazei cu 50% în prezența a EC₂₀ acetilcolină și rezultatele sunt indicate în tabelul 1.

Tabel 1:

Ex.	hM1 PAM EC ₅₀ (nM)	Ex.	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		

Exemplul 73:**Testul de legare a proteinei**

Fracțiunile nelegate ale entităților chimice noi în plasmă, omogenat cerebral și microzomi hepatici s-au determinat folosind dializă cu capacitate mare (dializă HT). Pe scurt, membranele de dializă s-au înmuiat în apă deionizată 20 de minute, apoi în apă deionizată cu 30% etanol 15 minute și în sfârșit în tampon fosfat până la utilizare. Membranele au fost clătite în tampon fosfat înaintea asamblării. Membranele au fost interpușe între bare de teflon de asamblare a dializei. S-au preparat soluții de compuși testați la 10 mM în DMSO, s-au diluat la 1 mM în acetonitril și apoi la 100 μM în amestec de apă și acetonitril (1:1 v/v). Plasma umană (grup de 3) s-a preparat din sange uman (3 donatori) prin centrifugare la 4000 rpm 10 min la 4°C. S-a obținut sange de șobolan și câine în ziua studiului și s-a centrifugat pentru a obține plasma. Creierile de

- șobolan au fost izolare, curățate și omogenizate cu 2 volume de tampon (diluție 3x). Microzomii hepatici s-au preparat la 0.5 mg/mL în tampon fosfat (100 mM, pH 7.4). Camerele de dializă s-au încărcat cu 150 μ L de 100 mM tampon fosfat (pH 7.4) în triplicat. Camerele de matrice s-au încărcat cu 150 μ L de plasmă sau omogenat cerebral sau suspensie microzomală cu compuși testați la o concentrație finală de 1 μ M. S-au îndepărtat 50 μ L de probă din ambele camere la 0 h. Placa a fost sigilată și incubată la 37°C timp de 6 h la 100 rpm. După 6 h, s-au îndepărtat 50 μ L de probă din ambele camere. S-au adăugat volume egale de tampon sau plasmă umană / suspensie microzomală în probele de plasmă / microzomi și tampon pentru a crea matrice de probe identice pentru analiză. Probele s-au precipitat cu 150 μ L de acetonitril conținând fluoxetină ca standard intern. Toate probele au fost centrifugate la 10000 rpm timp de 10 minute la 4°C. Supernatanții s-au analizat prin LC-MS/MS și rezultatele sunt indicate în tabelul 2.

Tabel-2:

Ex.	Specie	Fu (Medie $\pm$ SEM, n=3)		
		Plasmă	Creier	Microzomi
1	Șobolan	0.267 $\pm$ 0.03	0.166 $\pm$ 0.01	0.836 $\pm$ 0.04
	Caine	0.217 $\pm$ 0.21	NA	0.982 $\pm$ 0.01
	Om	0.197 $\pm$ 0.01	NA	1.046 $\pm$ 0.07
2	Șobolan	0.068 $\pm$ 0.002	0.015 $\pm$ 0.001	0.679 $\pm$ 0.081
	Caine	0.087 $\pm$ 0.008	NA	0.576 $\pm$ 0.079
	Om	0.040 $\pm$ 0.002	NA	0.459 $\pm$ 0.046
5	Șobolan	0.210 $\pm$ 0.01	0.128 $\pm$ 0.01	0.779 $\pm$ 0.01
	Caine	0.163 $\pm$ 0.02	NA	0.746 $\pm$ 0.004
	Om	0.077 $\pm$ 0.01	NA	0.899 $\pm$ 0.03
6	Șobolan	0.050 $\pm$ 0.008	0.014 $\pm$ 0.001	0.560 $\pm$ 0.048
	Caine	0.043 $\pm$ 0.002	NA	0.713 $\pm$ 0.041
	Om	0.030 $\pm$ 0.003	NA	0.546 $\pm$ 0.018
7	Șobolan	0.20 $\pm$ 0.02	0.06 $\pm$ 0.004	0.80 $\pm$ 0.04
	Caine	0.20 $\pm$ 0.01	NA	0.60 $\pm$ 0.03
	Om	0.10 $\pm$ 0.004	NA	0.70 $\pm$ 0.03
8	Șobolan	0.089 $\pm$ 0.01	0.0348 $\pm$ 0.0001	0.606 $\pm$ 0.008
	Caine	0.064 $\pm$ 0.01	NA	0.679 $\pm$ 0.066
	Om	0.079 $\pm$ 0.006	NA	0.626 $\pm$ 0.037
22	Șobolan	0.315 $\pm$ 0.03	0.067 $\pm$ 0.002	0.902 $\pm$ 0.006
	Caine	0.310 $\pm$ 0.01	NA	0.866 $\pm$ 0.034
	Om	0.309 $\pm$ 0.008	NA	0.788 $\pm$ 0.031

Exemplul 74:**15 Studiu farmacocinetic pe rozătoare**

- Ca animale experimentale s-au folosit șobolani masculi Wistar (260 $\pm$ 50 grame). Animalele au fost ținute individual într-o cușcă de polipropilenă. Cu două zile înaintea studiului, șobolanii masculi Wistar au fost aneștizați cu izofluran pentru amplasarea chirurgicală a cateterului în vena jugulară. Șobolanii au fost împărțiți aleatoriu în grupuri de dozaj oral (3 mg/kg) și intravenos (*i.v.*) (1 mg/kg) (*n* = 3/grup) și au fost ținuți nemâncați peste noapte înaintea dozajului oral (*p.o.*). Șobolanii repartizați în grupul de dozaj intravenos au primit însă hrană și apă la discreție.

La intervalul de timp predeterminat s-a colectat sânge prin vena jugulară și s-a completat cu un volum echivalent de ser fiziologic normal. Sangele colectat a fost transferat într-un tub eppendorf etichetat conținând 10 μ L de heparină ca anticoagulant. În mod tipic, probele de sânge au fost recoltate la următoarele intervale: 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 și 24 de ore post-doză.

- 5 Sangele a fost centrifugat la 4000 rpm timp de 10 minute. Plasma a fost separată și depozitată la -80°C până la analiză. Concentrațiile compușilor testați au fost cuantificate în plasmă prin metoda LC-MS/MS folosind tehnica de extragere corespunzătoare. Compușii testați au fost cuantificați în intervalul de calibrare de circa 1-1000 ng/mL în plasmă. Probele din studiu au fost analizate folosind probe de calibrare în lot și probe de control al calității răspândite în lot.
- 10 Parametrii farmacocinetici C_{max} , AUC_t , $T_{1/2}$, clearance-ul și biodisponibilitatea (%F) s-au calculat printr-un model necompartimental folosind pachetul software Phoenix WinNonlin versiunea 6.0.2 sau 6.0.3 și rezultatele sunt indicate în tabelul 3.

15 **Tabel-3:**

Ex.	CA	Vehicul	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	Clearance (mL/min/kg)	% F
1	orală	0.25 % Tween 80 + 99.75 % soluție HEC	1187 ± 81	5163 ± 464	2.9±0.2	-	76 ± 7
	i.v	5% Pharnasolve + 45 % Propilenglicol + 50% PEG 400	-	2250 ± 190	3.0±0.3	7.3 ± 0.4	
2	orală	0.25 % Tween 80 + 99.75 % soluție HEC	632 ± 167	2161 ± 599	1.9±0.2	-	63 ± 17
	i.v	5% Pharnasolve + 45 % Propilenglicol + 50% PEG 400	-	1146 ± 245	1.9±0.4	16.1 ± 2.8	
5	orală	0.25 % Tween 80 + 99.75 % soluție HEC	2681±664	7867±2857	3.3±0.3	-	90 ± 33
	i.v	5% Pharnasolve + 45 % Propilenglicol + 50% PEG 400	-	2921±1432	4.0±1.7	7.1 ± 4.3	
7	orală	0.25 % Tween 80 + 99.75 % soluție HEC	783 ± 254	2261 ± 471	1.4±0.2	-	67 ± 14
	i.v	5% Pharnasolve + 45 % Propilenglicol + 50% PEG 400	-	1119 ± 119	2.0±0.4	14.2 ± 2.0	
8	orală	0.25 % Tween 80 + 99.75 % soluție HEC	578 ± 170	2497 ± 842	2.3±1.8	-	45 ± 15
	i.v	5% Pharnasolve + 45 % Propilenglicol + 50% PEG 400	-	1834 ± 562	1.8±0.3	9 ± 3	

Ex.	CA	Vehicul	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng.hr/mL)	T _{1/2} (hr)	Clearanc e (mL/min /kg)	% F
12	orală	0.25 % Tween 80 + 99.75 % soluție HEC	337 ± 141	1140 ± 114	3.0±3.0	-	62 ± 6
	i.v	5% Pharmasolve + 45 % Propilenglicol + 50% PEG 400	-	609 ± 62	1.6±0.5	26.7 ± 3.4	
22	orală	Apă din clasa reactivilor	207 ± 76	1647 ± 147	4.8±2.8	-	60 ± 5
	i.v	Apă pentru injecții	-	908 ± 198	7.6±1.7	17.1 ± 3.3	
CA - cale de administrare							

Exemplul 75:**Studiul de pătrundere în creier la rozătoare**

- 5 Ca animale experimentale s-au folosit șobolani masculi Wistar (260 ± 40 grame). În fiecare cușcă au fost ținute trei animale. Animalele au primit apă și hrană la discreție pe durata experimentului, fiind menținute la un ciclu de lumină/întuneric de 12 ore.

Pătrunderea în creier s-a determinat separat. Cu o zi înaintea dozajului, șobolanii masculi Wistar au fost aclimatizați și grupați aleatoriu în funcție de greutate. La fiecare interval de timp (0.50, 1 și 2 ore) s-au folosit n = 3 animale.

- 10 Compușii testați au fost preparați în mod corespunzător și administrați oral (echivalent de bază liberă) la 3 mg/kg. S-au colectat probe de sange prin puncție cardiacă sub anestezie cu izofluran. Animalele au fost sacrificate în vederea recoltării de țesut cerebral. Plasma a fost separată și probele de creier au fost omogenizate și depozitate la -20°C până la analiză. Concentrațiile compușilor testați în plasmă și creier s-au determinat prin metoda LC-MS/MS.

- 15 Compușii testați au fost cuantificați în omogenat de plasmă și creier prin metoda LC-MS/MS folosind tehnica de extragere adecvată. Compușii testați au fost cuantificați în intervalul de calibrare de 1-500 ng/mL în omogenat de plasmă și creier. Probele din studiu au fost analizate folosind probe de calibrare în lot și probe de control al calității răspândite în lot. S-a calculat raportul creier-plasmă (Cb/Cp) și rezultatele sunt indicate în tabelul 4.

Tabel 4:

Ex.	Pătrundere în creier de șobolan la o singură doză (Cb/Cp) la 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

Exemplul 76:**Modelul de recunoaștere a obiectelor**

Proprietățile de mărire a cogniției ale compuşilor din prezenta invenție au fost estimate folosind acest model.

5 Ca animale experimentale s-au folosit șobolani masculi Wistar (8-10 săptămâni). În fiecare cușcă au fost ținute câte patru animale. Animalele au fost lipsite de hrană în proporție de 20% cu o zi înaintea experimentului, având acces la apă la discreție pe durata experimentului. Animalele au fost ținute la un ciclu lumină/întuneric de 12 ore într-o cameră cu temperatură și umiditate controlate. Experimentul s-a efectuat într-un câmp deschis realizat din acrilic. Șobolanii au fost obișnuiți cu arene individuale (câmp deschis) timp de 1 oră în absența oricăror obiecte în

10 ziua 1. Un grup de 12 șobolani au primit vehicul și un alt set de animale a primit compuş din formula (I) înaintea testelor de familiarizare (T_1) și alegere (T_2). În faza de familiarizare, (T_1), șobolanii au fost amplasați individual în arenă timp de 3 minute, în care au fost poziționate două obiecte identice (a_1 și a_2) la 10 cm de la perete. La 24 de ore după T_1 s-a efectuat proba de memorie pe termen lung. Aceiași șobolani au fost amplasați în aceeași arenă precum în testul T_1 . În timpul fazei de alegere (T_2), șobolanii au fost lăsați să exploreze arena timp de 3 minute în prezența unei copii a obiectului familiar (a_3) și a unui obiect nou (b). În timpul testului T_1 și T_2 , explorările fiecărui obiect (definite ca adulmecare, lins, ros sau mișcarea mustăților cu nasul orientat către obiect la o distanță mai mică de 1 cm) au fost înregistrate cu un cronometru.

T_1 este timpul total de explorare a obiectelor familiare ($a_1 + a_2$).

T_2 este timpul total de explorare a obiectului familiar și a obiectului nou ($a_3 + b$).

25 Indice discriminant = timpul petrecut cu obiectul nou / (timpul petrecut cu obiectul nou și cel familiar).

Testul de recunoaștere a obiectelor a fost efectuat conform descrierii din Behavioural Brain Research, 1988, 31, 47-59 și rezultatele sunt prevăzute în tabelul 5.

30 **Tabel 5:**

Ex.	Doză p.o.	mg/kg,	Medie timp de explorare $\pm$ S.E.M (sec)		Inferență
			Obiect familiar	Obiect nou	
1	0.3		11.31 $\pm$ 1.07	28.92 $\pm$ 3.54	Activă
2	1		9.06 $\pm$ 1.75	15.09 $\pm$ 2.19	Activă
5	0.3		11.00 $\pm$ 0.81	19.64 $\pm$ 1.74	Activă
6	3		15.75 $\pm$ 1.71	23.67 $\pm$ 2.62	Activă
7	1		9.16 $\pm$ 0.83	19.56 $\pm$ 1.96	Activă
8	0.3		7.59 $\pm$ 1.02	14.36 $\pm$ 1.56	Activă
22	3		8.21 $\pm$ 0.70	15.72 $\pm$ 2.25	Activă

Exemplul 77:**Modelul de recunoaștere a obiectelor – provocare cu scopolamină**

Proprietățile de mărire a cogniției ale compuşilor din prezenta invenție au fost estimate folosind acest model.

35 Ca animale experimentale s-au folosit șobolani masculi Wistar (8-10 săptămâni). În fiecare cușcă au fost ținute câte patru animale. Animalele au fost lipsite de hrană în proporție de 20% cu o zi înaintea experimentului, având acces la apă la discreție pe durata experimentului. Animalele au fost ținute la un ciclu lumină/întuneric de 12 ore într-o cameră cu temperatură și umiditate controlate. Experimentul s-a efectuat într-un câmp deschis realizat din acrilic. Șobolanii au fost obișnuiți cu arene individuale (câmp deschis) timp de 1 oră în absența oricăror obiecte în

40 ziua 1. Șobolanii au primit vehicul sau vehicul și scopolamină sau compus din formula (I) și scopolamină, înaintea testului de familiarizare (T_1). În faza de familiarizare, (T_1), șobolanii au fost amplasați individual în arenă timp de 3 minute, în care au fost poziționate două obiecte identice (a_1 și a_2) la 10 cm de la perete. La 3 minute după T_1 s-a efectuat proba de memorie. Aceiași șobolani au fost amplasați în aceeași arenă precum în testul T_1 . În timpul fazei de alegere (T_2), șobolanii au

fost lăsați să exploreze arena timp de 3 minute în prezența unei copii a obiectului familiar (a_3) și a unui obiect nou (b). În timpul testului T_1 și T_2 , explorările fiecărui obiect (definite ca adulmecare, lins, ros sau mișcarea mustăților cu nasul orientat către obiect la o distanță mai mică de 1 cm) au fost înregistrate cu un cronometru.

5

T_1 este timpul total de explorare a obiectelor familiare ($a_1 + a_2$).

T_2 este timpul total de explorare a obiectului familiar și a obiectului nou ($a_3 + b$).

Indice discriminant=timp petrecut cu obiectul nou / (timp petrecut cu obiectul nou și cel familiar)

10 **Tabel 6:**

Ex.	Doză p.o.	mg/kg,	Medie timp de explorare $\pm$ S.E.M (sec)		Inferență
			Obiect familiar	Obiect nou	
1	0.3		7.54 $\pm$ 1.93	13.07 $\pm$ 1.79	Active
2	0.3		14.29 $\pm$ 1.92	20.93 $\pm$ 2.89	Active
5	1		13.61 $\pm$ 1.79	25.72 $\pm$ 3.67	Active
22	1		21.34 $\pm$ 3.65	29.70 $\pm$ 1.72	Active

Exemplul 78:**Condiționarea fricii contextuale**

Experimentul s-a efectuat într-o perioadă de două zile. În ziua 1, șobolanii au fost amplasați în camera de testare și au fost lăsați să se aclimatizeze 2 minute. Șobolanii au primit un șoc la picior (stimul necondiționat (US): șoc electric de 0.5 - 0.7 mA 3 secunde). După un interval de 1 minut, șocurile s-au repetat, administrând în total trei US. Șobolanii au primit vehicul sau compus testat. S-a administrat scopolamină (0.3 mg/kg, s.c.) după 120 de minute..

15

În ziua 2, șobolanii au fost amplasați în camera de testare și timpul total de imobilizare a fost punctat pe o perioadă de 5 minute. Rezultatele sunt indicate în figura 1.

20

Exemplul 79:**Estimarea nivelurilor sAPP α cortical în creierul șobolanilor****Procedura experimentală:**

Șobolanii Wistar masculi (250 ± 40 grame) au fost repartizați aleatoriu în grupuri de tratament diferite ($n=5$ grup). Grupul de control a primit intraperitoneal (i.p.) vehicul (99.75% din 0.25% hidroxietilceluloză HHX + 0.25% tween 80 pentru exemplele 8 și 22; 5% Pharmasolve + 45% propilenglicol + 50% polietilenglicol-400 pentru exemplul 1). Șobolanii din grupul de tratament au primit o doză de compus testat, administrată cu o singură injecție intraperitoneală (volum doză de 2 mL/kg). Șobolanii au fost sacrificați prin dislocare cervicală la 60 de minute după tratament. Creierile au fost izolate rapid și cortexul a fost disecat la -20°C . Cortexul a fost păstrat pe gheață uscată și cântărit înaintea depozitării la -80°C până la cuantificarea sAPP α folosind testul imunoenzimatic (ELISA).

30

Prepararea probelor:

1. S-au adăugat tablete de amestec de inhibitori de protează (complet mini, Make-Roche; 1 tabletă la 8 mL) în ser fiziologic tamponat cu Tris (TBS) înaintea utilizării soluției tampon pentru procesare tisulară.

35

2. Țesuturile corticale au fost decongelate și omogenizate în cinci volume de TBS și soluția a fost centrifugată la 15.000 rpm la 4°C timp de 90 de minute.

40

3. Supernatantul a fost îndepărtat și omogenizat în cinci volume de TBS. Probele au fost centrifugate la 15.000 rpm la 4°C timp de 30 de minute.

4. Supernatantul îndepărtat și precipitat a fost expus la ultrasunete în zece volume de 50 mM Tris (pH: 7.6) conținând 6 M de Guanidină-HCl. Procedura s-a repetat de patru ori cu durată de cinci secunde.

5. Amestecul rezultat a fost incubat la temperatura camerei 30 de minute și centrifugat la 15.000 rpm la 4°C timp de 30 de minute. Supernatantul a fost diluat de 100 de ori cu tampon EIA înaintea adăugării în plăci ELISA pre-acoperite.

45

Măsurarea sAPP α prin kitul ELISA:

Pentru a investiga rolul unui tratament acut al compusului testat asupra nivelurilor sAPP α , expresia acestei proteine a fost măsurată în probe de omogenați cerebrali ai șobolanilor tratați și netratați prin ELISA. Întreaga procedură s-a desfășurat conform manualului kitului

50

ELISA (kit de testare Mouse/Rat sAPP α (foarte sensibil), nr. catalog: JP27419, Immuno-Biological Laboratories Co. Ltd, Hamburg, Germania).

Analiza statistică:

- 5 Analizele statistice s-au efectuat folosind Graph Pad Prism (versiunea 4). Rezultatele sunt exprimate ca niveluri medii $\pm$ SEM ale sAPP α exprimate ca procentaj din valorile de control obținute de la șobolani tratați cu vehicul. Semnificația statistică după tratament a fost evaluată prin ANOVA unifactorială urmată de Dunnett post test și nivelul semnificației a fost setat sub valoarea p mai mică decât 0.05 și rezultatele sunt indicate în tabelul 7.

- 10 **Tabel 7: Efectul compușilor testați asupra nivelurilor sAPP α corticale în șobolani Wistar masculi.**

Ex.	Niveluri sAPP α (% din vehicul)			Inferență
	1.0 mg/kg, i.p.	3.0 mg/kg, i.p.	10.0 mg/kg, i.p.	
1	155 $\pm$ 6**	153 $\pm$ 7**	142 $\pm$ 6**	Activă
8	120 $\pm$ 17	137 $\pm$ 14	173 $\pm$ 10**	Activă
22	143 $\pm$ 14	164 $\pm$ 12**	176 $\pm$ 10**	Activă
Valorile reprezintă medii $\pm$ SEM (n=5/grup). ** p <0.01 vs vehicul (Dunnett post test).				

Exemplul 80:

Modularea fluxului sanguin cerebral în cortexul frontal:

- 15 S-a evaluat pe șobolani efectul compusului testat asupra modulării fluxului sanguin cerebral.

Șobolani s-au acclimatizat cu mediul din laborator cel puțin 7 zile. Șobolani (300 - 350 grame) au fost ținuti într-un grup de patru în mediu controlat (temp = 21 $\pm$ 3°C; umiditate = 30-70%), într-un ciclu lumină/întuneric de 12 ore, luminile aprinzându-se la 07:00 AM. S-au furnizat apă și hrană la discreție.

- 20 Șobolani au fost aneștizați cu 12% uretan (i.p.). Temperatura corporală s-a menținut la 37°C cu o pernă de încălzire și o sondă de temperatură rectală. S-a efectuat o mică incizie la o parte ventrală a labei din spate și vena femurală a fost canulată cu un tub PE10 pentru aplicarea medicamentului. Animalul s-a așezat într-un cadru stereotaxic și s-a realizat o incizie centrală pentru a expune craniul. S-a realizat o gaură în cortexul frontal (coordonate stereotaxice 1 mm anterior și 4 mm lateral față de bregmă). S-a furnizat oxigen prin conul nazal al aparatului stereotaxic conectat la furnizorul de gaz controlat cu un debit de 200 mL/minut. În gaură s-a amplasat sonda Laser Doppler (AD Instruments Inc) pentru a monitoriza fluxul sanguin cerebral. Sonda Laser Doppler a fost conectată la un sistem computerizat de achiziție a datelor (PowerLab 16/30, AD Instruments Inc). Vehiculul sau compusul testat s-a administrat intravenos după ce fluxul sanguin cerebral a fost stabil 30 de minute. Fluxul sanguin cerebral s-a colectat alte 90 de minute. Datele obținute s-au calculat ca o creștere procentuală față de nivelul fluxului sanguin de bază. Datele compusului testat s-au comparat cu grupul de control prin ANOVA unifactorială urmată de post test Bonferroni.

Referință:

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

Rezultat:

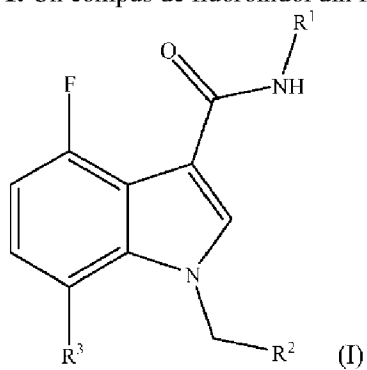
Exemplul 1 a crescut semnificativ fluxul sanguin cerebral așa cum se indică în figura 2.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2011/084368
- WO-A1-2015/044072
- US-A1- 2015 094 328

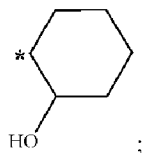
(57) Revendicări:

1. Un compus de fluoroindol din formula (I),

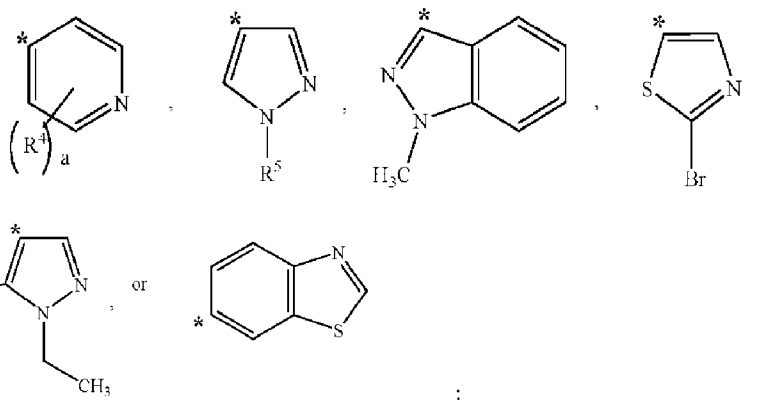


unde:

R¹ este



R² este



unde * reprezintă punctul de atașare;

R³ este fluor sau hidrogen;

R⁴ este halogen, S-CH₃ sau hidrogen;

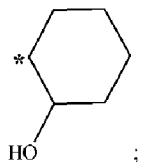
R⁵ este CH₃, -CH₂CH₂F sau hidrogen;

a este 1 sau 2;

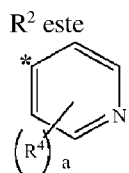
sau o formă izotopică, un stereoisomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

2. Compusul conform revendicării 1, unde:

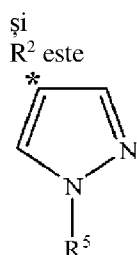
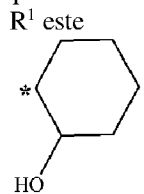
R¹ este



și



3. Compusul conform revendicării 1, unde:



4. Compusul conform oricăreia din revendicările de la 1 la 3, unde compusul este selectat din grupul constând din:

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

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

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

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

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

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

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

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

N-[(1*S*,2*S*)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2,5-difluoropiridin-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;

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

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

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

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

N-[(1*S*,2*S*)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(2-bromotiazol-5-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;

N-[(1*S*,2*S*)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-4-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;

N-[(1*S*,2*S*)-2-Hidroxiciclohexil]-1-(benzotiazol-6-ilmetil)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxamida;

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

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

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

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

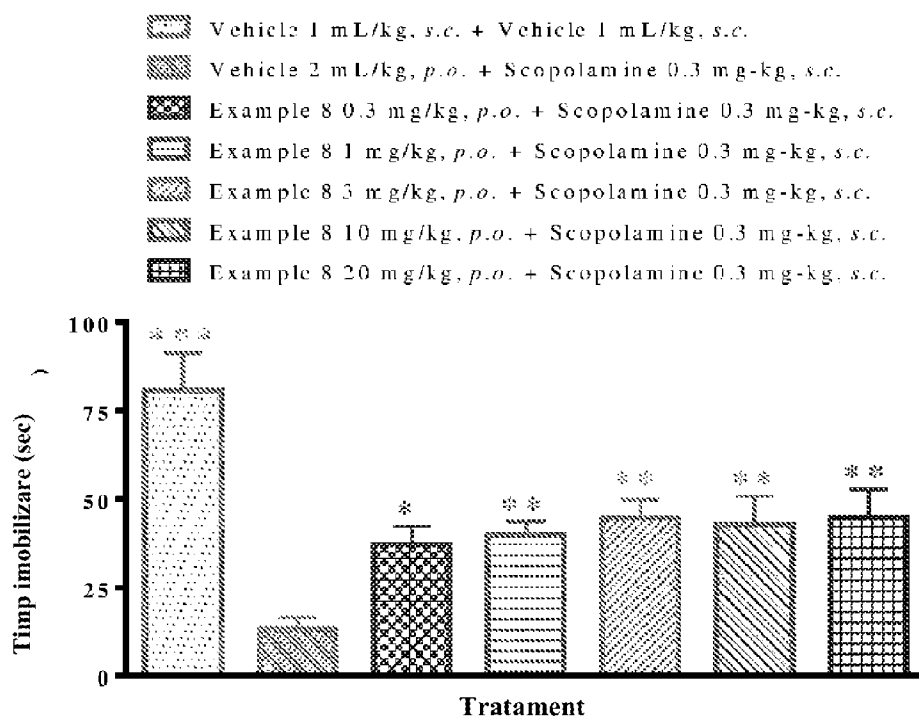
5. O compoziție farmaceutică ce conține un compus conform oricăreia din revendicările de la 1 la 4 și excipienți sau vehicule acceptabile farmaceutic.

6. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 5, pentru utilizare în tratamentul afecțiunilor clinice mediate prin receptorul muscarinic M1, selectate din grupul constând din boala Alzheimer, schizofrenia, tulburări cognitive, durere sau tulburări de somn.

7. Un compus conform oricăreia din revendicările de la 1 la 4, pentru utilizare în tratamentul unei tulburări legate de receptorul muscarinic M1.

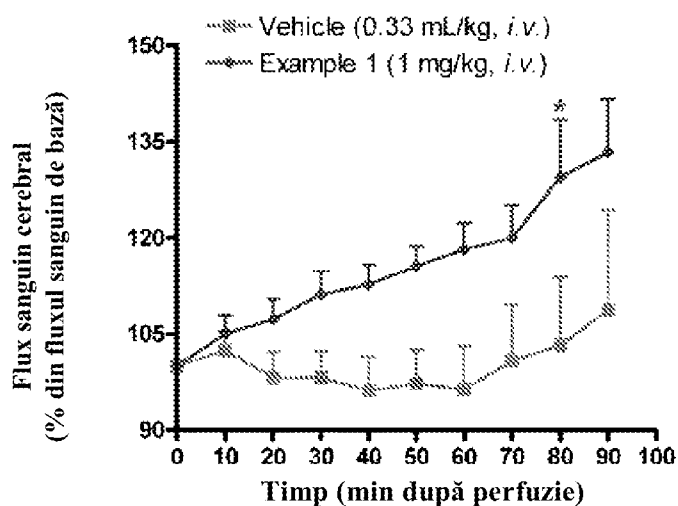
8. Un compus pentru utilizare conform revendicării 7, unde tulburarea legată de receptorul muscarinic M1 este selectată din grupul constând din boala Alzheimer, schizofrenia, tulburări cognitive, durere sau tulburări de somn.

9. Un compus conform oricăreia din revendicările de la 1 la 4, pentru utilizare în modularea alosterică pozitivă a receptorului muscarinic M1.



* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs scopolamină

Figura 1: Efectul compusului testat asupra activității de condiționare contextuală a fricii



* $p < 0,05$ vs vehicul, ANOVA bifactorială urmată de Bonferroni post test, $n=6-8$

Figura 2: Efectul compusului testat asupra modulării fluxului sanguin cerebral în cortexul frontal