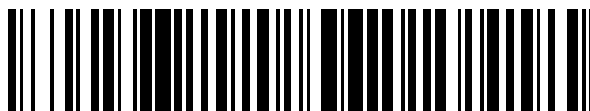


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 939**

51 Int. Cl.:

C07C 233/64	(2006.01) A61P 9/00	(2006.01)
C07C 235/44	(2006.01)	
C07D 213/56	(2006.01)	
C07D 307/78	(2006.01)	
C07D 317/60	(2006.01)	
C07D 333/24	(2006.01)	
A61K 31/165	(2006.01)	
A61K 31/36	(2006.01)	
A61K 31/38	(2006.01)	
A61K 31/435	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2002 E 02722067 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013 EP 1373191**

54 Título: **Indanilaminas aciladas y su uso como productos farmacéuticos**

30 Prioridad:

13.02.2001 EP 01102850

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

18.10.2013

73 Titular/es:

**SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
(100.0%)
BRÜNINGSTRASSE 50
65929 FRANKFURT AM MAIN, DE**

72 Inventor/es:

**STROBEL, HARTMUT;
WOHLFART, PAULUS;
SAFAROVA, ALENA;
WALSER, ARMIN;
SUZUKI, TERI;
DHARANIPRAGADA, RAMALINGA M. y
SCHOENAFINGER, KARL**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

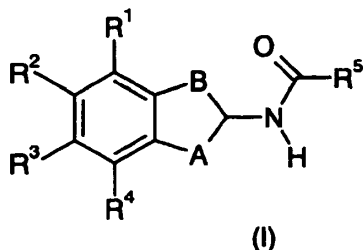
ES 2 425 939 T3

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

DESCRIPCIÓN

Indanilaminas aciladas y su uso como productos farmacéuticos

La presente invención se refiere a indanilamina aciladas de la fórmula general (I), con las definiciones de R¹ a R⁵ y A y B dados más abajo en el texto, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o sus mezclas en cualquier relación y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y su uso como agentes farmacéuticos.



La NO sintasa endotelial (eNOS, NOS-III) pertenece a un grupo de tres isoenzimas que producen óxido nítrico (NO) por oxidación de arginina. El NO liberado por vía endotelial es de vital importancia en una cantidad de mecanismos cardiovasculares clave. Tiene un efecto vasodilatador e inhibe la agregación de plaquetas, la adhesión de leucocitos al endotelio y la proliferación de células de la musculatura lisa íntima.

La NO sintasa endotelial es objeto de regulación fisiológica y patofisiológica tanto a nivel transcripcional como a nivel postranscripcional. La enzima ya presente en el endotelio se puede someter a una activación dependiente e independiente de calcio a través de la fosforilación de aminoácidos específicos, pero también a interacciones directas con proteínas específicas. Los estimuladores de ello, usualmente liberación de NO transitoria, son arginina extracelular, 17β-estrógeno y el estímulo mecánico ejercido sobre la superficie luminal del endotelio por el flujo sanguíneo (estrés por cizallamiento). El último lleva adicionalmente a la regulación de eNOS a nivel transcripcional. Así, por ejemplo, Sessa et al. (Circ. Research 74 (1994) 349-353) fueron capaces por medio de ejercicio, entrenamiento y aumento del estrés por cizallamiento asociado por ello de obtener un marcado incremento de ecNOS.

Si la regulación el nivel postranscripcional es relevante in vivo, no se probó de forma no ambigua. Así, por ejemplo, la administración de una dosis de arginina alta es seguida sólo por una mejora transitoria en la vasorrelajación dependiente del endotelio en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria.

Por otro lado, la importancia de la regulación hacia arriba de la proteína eNOS está científicamente aceptada. Así, hay hallazgos que muestran que las propiedades de protección del inhibidor de HMG-CoA reductasa simvastatina se pueden atribuir, además de la reducción de lípidos, también en parte a un incremento de la expresión de eNOS in vivo (Endres et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 8880-8885). Además, se sabe que mutaciones puntuales individuales en la región flanqueante 5' del gen eNOS ("promotor eNOS") y la reducción en la tasa de la transcripción del gen eNOS asociada con ello, en la población japonesa se asocia con un incremento del riesgo de espasmos coronarios (Nakayama et al., Circulation 99 (1999) 2864-2870).

Por ello, se asume actualmente que los mecanismos transcripcional y postranscripcional de la regulación de eNOS se ven gravemente perturbados en una gran cantidad de trastornos, en especial en trastornos cardiovasculares. Incluso en etapas muy tempranas de una amplia variedad de trastornos cardiovasculares, es posible para una disfunción de este tipo en el recubrimiento del endotelio que los vasos sanguíneos lleven a una deficiencia de NO bioactivo, que se manifiesta como los progresos del trastorno en forma de cambios patofisiológicos y morfológicos mensurables. Así, críticas etapas en la aterogénesis temprana se aceleran por una reducción de la liberación de NO endotelial, como, por ejemplo, la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, el reclutamiento y la deposición de monocitos en la íntima de los vasos y la proliferación de células íntimas. Una consecuencia de la aterogénesis es la formación de placas en el interior de los vasos sanguíneos, que pueden llevar, a su vez, a través de una disminución del estrés por cizalladura, a otra reducción de la liberación de NO endotelial y a otro deterioro de la patología. Como el NO endotelial también es un vasodilatador, su reducción también lleva con frecuencia a hipertensión, que, como un factor de riesgo independiente, puede causar otro daño orgánico.

El objeto de un enfoque terapéutico al tratamiento de estos trastornos debe ser, conforme a ello, la interrupción de esta cadena de eventos por aumento de la expresión de NO endotelial. Los experimentos de transferencia de genes que llevan in vitro a la sobreexpresión de la NO sintasa en vasos previamente dañados son capaces de hecho de contrarrestar los procesos descritos y, así, son evidencia de que este enfoque es correcto (Varenne et al., Hum. Gene Ther. 11 (2000) 1329).

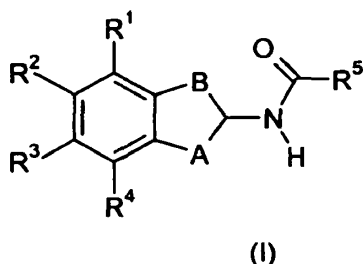
Algunos compuestos de bajo peso molecular que, en cultivos celulares, pueden llevar a un efecto directo sobre la transcripción y la expresión de eNOS se revelan en la literatura. Las estatinas que ya fueron mencionadas son, sin embargo, las únicas sustancias para las que fue posible hasta ahora mostrar tal incremento de eNOS in vivo como

efecto colateral. En vista del rango conocido de efectos colaterales de esta clase de sustancias, sin embargo, no queda claro hasta dónde está presente este efecto en una dosis toxicológicamente no problemática.

Liao et al. reivindican en los documentos WO 99/47153 y WO 00/03746 el uso de inhibidores de rhoGTPasa y agentes que influyen sobre la organización del citoesqueleto de actina para aumentar eNOS en células endoteliales y para la terapia de diversos trastornos tales como, por ejemplo, accidentes cerebrovasculares o hipertensión pulmonar, sin indicar, sin embargo, una vía específica para lograrlo.

Así, existe una fuerte necesidad de compuestos que regulen hacia arriba la expresión de eNOS en células endoteliales. El objeto de la presente invención consiste en proporcionar compuestos que muestren esta capacidad.

Este objeto se logra por medio de indanilamina aciladas en cualquiera de las formas estereoisoméricas o sus mezclas en cualquier relación o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la fórmula general (I).



En la fórmula anterior,

R^1 es H, halógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R^2 y R^3 son cada uno H;

R^4 tiene, de modo independiente, el mismo significado que R^1 ;

A y B son cada uno CH_2 ;

R^5 es fenilo o un grupo Hetar dos los cuales pueden no estar sustituidos o pueden llevar uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: F; Cl; Br; alquilo C_1-C_3 ; alcoxi C_1-C_3 -metilo; 2-amino-3,3,3-trifluoro-propil-; CF_3 ; alcan C_3-C_5 -diilo; fenilo; heteroarilo; bencilo; heteroaril-metilo; OH; alcoxi C_1-C_3 ; fenoxi; trifluorometoxi; 2,2,2-trifluoroetoxi; (alquil C_1-C_4)COO; (alquil C_1-C_3)mercapto; fenilmercapto; (alquil C_1-C_3)sulfonilo; fenilsulfonilo; NH_2 ; (alquil C_1-C_4)amino; di(alquil C_1-C_4)amino; (alquil C_1-C_3)-CONH-; (alquil C_1-C_3)- SO_2NH -; (alquil C_1-C_3)-CO; fenil-CO; $-OCH_2O$ -; $-OCF_2O$ -; $-CH_2CH_2O$ -; COO(alquil C_1-C_4); $-CONH_2$; $-CONH$ (alquil C_1-C_4); $-CON$ (di(alquil C_1-C_4)); CN; $-SO_2NH_2$; $-SO_2NH$ (alquil C_1-C_4); $-SO_2N$ (di(alquil C_1-C_4)); pirrolidinilo; piperidinilo; morfolinilo; y tiomorfolinilo; en donde todos los heteroarilo, fenilo, grupos que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho fenilo o dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C_1-C_3 , OH, alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ;

heteroarilo es un heterociclo aromático seleccionado del grupo que consiste en: pirrolilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo y pirimidinilo;

el grupo Hetar es un heterociclo aromático seleccionado del grupo que consiste en: furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, benzotiofenilo e indazolilo;

siempre que, en caso de que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 sean todos H, R^5 no sea fenilo no sustituido, piridilo no sustituido, fenilo monosustituido con halógeno, 5-cloro-2-etoxifenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 5-bromo-2-metoxifenilo o quinoxalin-2-ilo; en caso de que R^5 sea fenilo, R^1 no es metilo.

Si en los compuestos de la fórmula (I), los grupos o sustituyentes tales como, por ejemplo, arilo, heteroarilo, alquilo, etc., pueden estar presentes varias veces, todos independientemente entre sí tienen los significados indicados y, por ello, en cada caso individual, pueden ser idénticos o diferentes entre sí. Un ejemplo es el grupo di(alquil C_1-C_4)amino en donde los sustituyentes alquilo pueden ser idénticos o diferentes.

Los residuos de alquilo pueden ser lineales o ramificados, acíclicos o cíclicos. Esto también se aplica cuando son parte de otros grupos, por ejemplo, en grupos alcoxi, grupos alcoxycarbonilo o grupos amino o cuando están sustituidos.

Los ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, butilo, los n-isómeros de estos residuos, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo. EL término alquilo aquí también incluye expresamente residuos de cicloalquilo y residuos de cicloalquil-alquilo (alquilo sustituido con cicloalquilo) que contiene al menos tres átomos de carbono. Los ejemplos de

tales residuos de cicloalquilo son ciclopropilo y ciclobutilo. Todos los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o varios residuos de alquilo (C_1 - C_4) idénticos o diferentes, en particular con metilo. Por otra parte, a menos que se establezca otra cosa, el término alquilo incluye aquí también residuos alquilo no sustituidos, así como residuos de alquilo que están sustituidos con uno o varios, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro residuos idénticos o diferentes, por ejemplo, grupos arilo. En residuos de alquilo sustituidos, por ejemplo, arilalquilo o alcoxilalquilo tales como -alquil (C_1)-O-alquilo (C_1 - C_3), los sustituyentes pueden estar presentes en cualquier posición deseada.

Los ejemplos de alcan C_3 - C_5 -diilo son grupos $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

Si no se establece otra cosa, los residuos de fenilo y los residuos heterocíclicos antes mencionados (incluyendo residuos de heteroarilo) pueden no estar sustituidos o pueden llevar uno o varios, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro de los sustituyentes indicados en la definición anterior que pueden estar en cualquier posición deseada. En residuo de fenilo monosustituidos, el sustituyente puede estar en la posición 2, la posición 3 o la posición 4, en los residuos de fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden estar en la posición 2,3, la posición 2,4, la posición 2,5, la posición 2,6, la posición 3,4 o la posición 3,5. En los residuos de fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden estar en la posición 2,3,4, la posición 2,3,5, la posición 2,3,6, la posición 2,4,5, la posición 2,4,6 o la posición 3,4,5. En residuos de fenilo tetrasustituidos, los sustituyentes pueden estar en la posición 2,3,4,5, la posición 2,3,4,6 o la posición 2,3,5,6. El toliilo (= metilfenilo) puede ser 2-toliilo, 3-toliilo o 4-toliilo.

A menos que se establezca otra cosa, los residuos de heteroarilo se derivan de heterociclos que contienen uno o dos heteroátomos que pueden ser idénticos o diferentes. A menos que se establezca otra cosa, los heterociclos pueden ser monocíclicos o bicíclicos. Los anillos son anillos de 5 o anillos de 6 miembros. Los ejemplos de sistemas heterocíclicos monocíclicos y bicíclicos de los que se pueden derivar los residuos que se producen en los compuestos de la fórmula (I), son pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, 1,3-oxazol (= oxazol), 1,2-oxazol (= isoxazol), 1,3-tiazol (= tiazol), 1,2-tiazol (= isotiazol), piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, 1,4-oxazina, 1,4-tiazina, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, bencimidazol, benzodioxol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, cada uno de ellos en forma saturada (forma perhidro) o en forma parcialmente insaturada (por ejemplo, en la forma dihidro o la forma tetrahidro) o en forma máximamente insaturada, en caso de que las formas respectivas sean conocidas y estables y están comprendidas por la definición de los compuestos de la fórmula (I). La expresión "grupo Hetar" tal como se usa en la presente comprende residuos bicíclicos en los que ambos ciclos son aromáticos, así como los residuos bicíclicos en los que sólo un ciclo es aromático. Los heterociclos apropiados incluyen, por ejemplo, los heterociclos saturados pirrolidina, piperidina, morfolina y tiomorfolina. El grado de saturación de grupos heterocíclicos se indica en sus definiciones individuales. Los heterociclos insaturados pueden contener, por ejemplo, dos o tres enlaces dobles dentro del sistema de anillos. Los anillos de 5 miembros y anillos de 6 miembros también pueden ser en particular aromáticos.

Los sustituyentes que se pueden derivar de estos heterociclos se pueden unir por medio de cualquier átomo de carbono apropiado. Los residuos derivados de heterociclos nitrogenados pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente en un átomo de nitrógeno del anillo y los ejemplos incluyen residuos de pirrol, imidazol, pirrolidina, morfolina, etc. Aquellos residuos heterocíclicos nitrogenados también se pueden unir por medio de un átomo de nitrógeno del anillo, en particular si el respectivo residuo heterocíclico se une a un átomo de carbono. Por ejemplo, un residuo de tienilo puede estar presente como residuo de 2-tienilo o residuo de 3-tienilo, un residuo de furilo como residuo de 2-furilo o 3-furilo, un residuo de piridilo como residuo de 2-piridilo, residuo de 3-piridilo o residuo de 4-piridilo, un residuo de piperidinilo como residuo de 1-piperidinilo (= residuo de piperidino), residuo de 2-piperidinilo, residuo de 3-piperidinilo o residuo de 4-piperidinilo, un residuo de (tio)morfolinilo como residuo de 2-(tio)morfolinilo, residuo de 3-(tio)morfolinilo o residuo de 4-(tio)morfolinilo (= residuo de tiomorfolino). Un residuo derivado de 1,3-tiazol o imidazol que se une por medio de un átomo de carbono se puede unir a través de la posición 2, la posición 4 o la posición 5.

En el caso de un grupo heterocíclico esté sustituido, puede llevar uno o varios, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes idénticos o diferentes. Los sustituyentes en heterociclos pueden estar presentes en cualquier posición deseada, por ejemplo, en un residuo de 2-tienilo o residuo de 2-furilo en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5, en un residuo de 3-tienilo o residuo de 3-furilo en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5, en un residuo de 2-piridilo en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un residuo de 3-piridilo en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un residuo de 4-piridilo en la posición 2 y/o en la posición 3 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6. Los heterociclos nitrogenados apropiados también pueden estar presentes como N-óxidos o como sales cuaternarias que contienen un contraión que se deriva de un ácido farmacéuticamente aceptable. Los residuos de piridilo, por ejemplo, pueden estar presentes como piridin-N-óxidos.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, con preferencia, flúor o cloro.

La presente invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la fórmula (I). Los centros de asimetría que están presentes en los compuestos de la fórmula (I) tienen todos, de modo independiente entre sí, la configuración S o la configuración R. La invención incluye todos los posibles enantiómeros y diastereómeros y mezclas de dos o más estereoisómeros, por ejemplo, mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, en todas las proporciones. Así, los compuestos de acuerdo con la presente invención que pueden existir como enantiómeros pueden estar presentes en forma enantioméricamente pura, tanto como antípodas levorrotativas como dextrorrotativas, en forma de racematos y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las proporciones. En el caso de un isomerismo

cis/trans, la invención incluye tanto la forma cis como la forma trans, así como mezclas de estas formas en todas las proporciones. Todas estas formas son un objeto de la presente invención. La preparación de estereoisómeros individuales se puede llevar a cabo, si se desea, por separación de una mezcla por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización, por uso de materiales de partida estereoquímicamente uniformes para la síntesis o por síntesis estereoselectiva. Opcionalmente se puede llevar a cabo una derivación antes de una separación de estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros se puede llevar a cabo en la etapa de los compuestos de la fórmula (I) o en la etapa de un intermediario durante la síntesis. La presente invención también incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula (I).

En el caso en que los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) contengan uno o varios grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus correspondientes sales farmacéutica o toxicológicamente aceptables, en particular sus sales de utilidad farmacéutica. Así, los compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos ácidos pueden estar presentes en estos grupos y se pueden usar de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o como sales de amonio. Los ejemplos más precisos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoníaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la fórmula (I) que contienen uno o varios grupos básicos, es decir, grupos que se pueden protonar, pueden estar presentes y se pueden usar de acuerdo con la invención en forma de sus sales por adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos apropiados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adipico y otros ácidos conocidos por los expertos en la técnica. Si los compuestos de la fórmula (I) contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas salinas mencionadas, sales internas o betaínas (zwitteriones). Las respectivas sales de acuerdo con la fórmula (I) se pueden obtener por medio de métodos convencionales que son conocidos por los expertos en la técnica como, por ejemplo, al ponerlos en contacto con un ácido orgánico o inorgánico o base en un disolvente o dispersante o por un intercambio aniónico o intercambio catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la fórmula (I) que, debido a una baja compatibilidad fisiológica, no son directamente apropiadas para usar en productos farmacéuticos pero que se pueden usar, por ejemplo, como intermediarios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también incluye todos los solvatos de compuestos de la fórmula (I), por ejemplo, hidratos o aductos con alcoholes, metabolitos activos de los compuestos de la fórmula (I) y también derivados y profármacos de los compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos fisiológicamente tolerables y clivables, por ejemplo, ésteres, amidas y compuestos en los que el grupo N-H representado en la fórmula (I) está reemplazado con un grupo N-alquilo como N-metilo o con un grupo N-acilo, tales como N-acetilo o N-argininilo, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables formadas en grupos funcionales presentes en el grupo N-acilo.

Los grupos preferidos de la fórmula (I) son aquellos compuestos en los que uno o varios de los residuos contenidos en la presente tienen los significados dados más abajo, donde todas las combinaciones de las definiciones preferidas de sustituyentes son un objeto de la presente invención. Con respecto a todos los compuestos preferidos de la fórmula (I), la presente invención también incluye todas las formas estereoisoméricas y sus mezclas en todas las proporciones y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En formas de realización preferidas de la presente invención, los sustituyentes R^1 a R^5 de la fórmula (I), de modo independiente entre sí, tienen los siguientes significados. Por ende, uno o varios de los sustituyentes R^1 a R^5 pueden tener los significados preferidos dados más abajo.

R^4 es preferentemente H.

R^1 a R^4 son cada uno, en particular, H.

R^5 está seleccionado preferentemente del grupo que consiste en: 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-alcoxi (C_1 - C_3)-fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-cloro-2-metilfenilo, 2-hidroxi-4-metilfenilo, 2-hidroxi-4-etoxifenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 4-fenoxifenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 1-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-fluoro-fenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-1H-benzimidazol-5-ilo, 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(2-hidroxi-piridin-4-il)-1H-benzimidazol-5-ilo, 2-(4-ciano-fenil)-1H-benzimidazol-5-ilo, 2,4-dimetil-oxazol-5-ilo, 2,4-dimetil-pirimidin-5-ilo, 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo, 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilo, 2,6-dicloro-pirid-3-ilo, 2,6-dimetoxi-pirid-3-ilo, 2,6-dimetil-pirid-3-ilo, 2-amino-4,6-dimetil-pirid-3-ilo, 2-amino-6-cloro-pirid-3-ilo, 2-amino-pirid-3-ilo, 2-cloro-6-metil-pirid-3-ilo, 2-cloro-pirid-4-ilo, 2-ciclopropil-4-metil-tiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metil-tiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-pirid-4-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 2-hidroxi-6-metil-pirid-3-ilo, 2-metil-1H-benzimidazol-5-ilo, 2-metil-3H-benzimidazol-5-ilo, 2-metil-pirid-3-ilo, 2-metil-6-trifluorometil-pirid-3-ilo, 2-metil-tiazol-5-ilo, 2-morfolin-4-il-piridin-4-ilo, 2-morfolin-4-il-pirimidin-5-ilo, 2-pirrolidin-1-il-piridin-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-

5 ilo, 3-amino-5,6-dimetil-pirazin-2-ilo, 3-amino-5-metil-pirazin-2-ilo, 3-amino-pirazin-2-ilo, 3-dimetilamino-4-metil-fenilo, 3-dimetilamino-fenilo, 3H-benzoimidazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 3-metansulfonilamino-2-metil-fenilo, 3-metansulfonilamino-fenilo, 3-metil-isoxazol-4-ilo, 3-morfolin-4-il-fenilo, 3-piperidin-1-il-fenilo, 3-pirrolidin-1-il-fenilo, 4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilo, 4,6-dimetil-pirid-3-ilo, 4-amino-2-etilsulfanil-pirimidin-5-ilo, 4-amino-2-metil-pirimidin-5-ilo, 4-cloro-3-metansulfonilamino-fenilo, 4-cloro-3-sulfamoi-fenilo, 4-metil-3-metilaminofenilo, 4-metil-tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metansulfonil-2-metil-fenilo, 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 5-metil-pirid-3-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-ciano-pirid-3-ilo, 6-dimetilamino-pirid-3-ilo, 6-metoximetil-pirid-3-ilo, 6-metoxi-pirid-3-ilo, 6-metil-2-metilamino-pirid-3-ilo, 6-metilamino-pirazin-2-ilo, 6-metil-pirid-3-ilo, 6-morfolin-4-il-pirid-3-ilo, 6-pirrolidin-1-il-pirid-3-ilo, 6-trifluorometil-pirid-3-ilo, pirimidin-4-ilo, 4-metilsulfanilfenilo, 4-etilsulfanilfenilo, 3-metoxycarbonilfenilo, 4-metoxycarbonilfenilo, 3-etoxycarbonilfenilo, 4-etoxycarbonilfenilo, 2-bromo-4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3-cloro-4-(propan-2-sulfonyl)-tiofen-2-ilo, 4-bromo-2-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 2-metil-tiofen-3-ilo, 3-cloro-4-metil-tiofen-2-ilo, 5-bromo-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 5-metil-tiofen-2-ilo, 4-metil-tiofen-2-ilo, 3-metil-tiofen-2-ilo, 5-acetil-tiofen-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-etilaminofenilo, 4-metilaminofenilo, 2-aminofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-4-metil-fenilo, 4-cloro-3-metil-fenilo, 2-cloro-3-metil-fenilo, 2-metil-fenilo, 2-acetoxi-4-metil-fenilo, 2-acetoxi-4-etoxi-fenilo, 2-acetoxi-4-metoxi-fenilo, 1,1-dimetil-indan-4-ilo, 3-isobutirilamino-fenilo, 2-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-bromo-5-metil-tiofen-2-ilo, 3-cloro-6-fluoro-benzo[b]tiofen-2-ilo y 3,4-dicloro-benzo[b]tiofen-2-ilo.

Los compuestos de la fórmula (I), en los que algunos o todos los grupos antes mencionados tienen los significados preferidos definidos con anterioridad, también son un objeto de la presente invención.

20 Los compuestos de máxima preferencia de acuerdo con la fórmula general (I), en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o sus mezclas en cualquier relación o sus sales farmacéuticamente aceptables, están seleccionados del grupo que consiste en:

25 N-indan-2-il-4-trifluorometil-benzamida, indan-2-ilamida del ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico, 2-hidrox-N-indan-2-il-4-metil-benzamida, 4-etilsulfanil-N-indan-2-il-benzamida, indan-2-ilamida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico, indan-2-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico, indan-2-ilamida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-5-carboxílico, indan-2-ilamida del ácido 1H-indol-6-carboxílico, éster 2-(indan-2-ilcarbamoil)-5-metil-fenílico de ácido acético, 2-amino-N-indan-2-il-benzamida, indan-2-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico, indan-2-ilamida del ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida del ácido 3-cloro-4-metil-tiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida del ácido 3-metil-tiofen-2-carboxílico, N-indan-2-il-4-metilamino-benzamida, N-indan-2-il-4-metilsulfanil-benzamida, indan-2-ilamida del ácido 3-cloro-4-(propan-2-sulfonyl)-tiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida del ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico, indan-2-ilamida del ácido 5-acetil-tiofen-2-carboxílico y 2-cloro-N-indan-2-il-6-metil-nicotinamida.

En otra forma de realización de la presente invención, los sustituyentes R^1 a R^5 , A y B de acuerdo con la fórmula (I) tienen los siguientes significados.

35 R^1 y R^4 están seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo que consiste en:

H; alquilo C_1-C_4 no sustituido y halógenos;

R^2 y R^3 son H;

A es CH_2 ;

B es CH_2 ;

40 R^5 es un grupo fenilo o Heter' que puede no estar sustituido o que puede llevar uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: F, Cl, Br; CN; alquilo C_1-C_3 ; alcan C_3-C_5 -diilo; fenilo; alquilo C_1 sustituido con fenilo; CF_3 ; OH; alcoxi C_1-C_3 ; fenoxi; CF_3O ; (alquil C_1-C_4)COO; $S(O)_mR^{20}$; (alquil C_1-C_4)amino; di(alquil C_1-C_4)amino; (alquil C_1-C_3)CONH; (alquil C_1-C_3)CO; $-OCH_2O-$; $-OCF_2O-$; $-CH_2CH_2O-$; fenil-CO; COOR²¹; CONR²²R²³; $SO_2NR^{24}R^{25}$; heterociclos aromáticos seleccionados del grupo que consiste en pirrolilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo y pirimidinilo, que puede estar sustituido con uno o varios sustituyentes del grupo que consiste en halógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ; y heterociclos alifáticos seleccionados del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo; en donde todos los grupos fenilo y los grupos que contienen fenilo que pueden estar presentes en dichos sustituyentes de dichos grupos fenilo o Heter' puede estar sustituido con uno o varios grupos seleccionados de halógenos, CN, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ;

50 R^{20} está seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C_1-C_3 y fenilo sustituido o no sustituido, cuyos sustituyentes están seleccionados del grupo que consiste en halógenos, CN, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 y en donde uno o varios de estos sustituyentes pueden estar presentes;

R^{21} es alquilo C_1-C_4 ;

R^{22} está seleccionado del grupo que consiste en: H y alquilo C_1-C_4 ;

R²³ es H o alquilo C₁-C₄;

R²⁴ está seleccionado del grupo que consiste en: H y alquilo C₁-C₄;

R²⁵ es H o alquilo C₁-C₄;

Hetar' es un heterociclo aromático seleccionado del grupo que consiste en: furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazínilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, benzotiofenilo e indazolilo;

m es 0 ó 2,

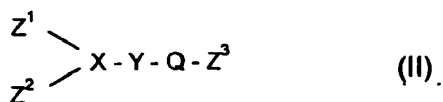
siempre que, en caso de que R¹, R², R³ y R⁴ sean todos H, R⁵ no sea fenilo no sustituido, piridilo no sustituido, fenilo monosustituido con halógeno, 5-cloro-2-etoxifenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 5-bromo-2-metoxifenilo o quinoxalin-2-ilo; en caso de que R⁵ sea fenilo, R¹ no es metilo.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) y sus precursores se pueden preparar de acuerdo con los métodos publicados en la literatura o, respectivamente, métodos análogos. Los métodos apropiados se han publicado en, por ejemplo, Masui et al., Tetrahedron Lett. 39 (1998) 5195, Colette et al., Ann. Chim. (París) 1 (1976) 269, Cannon et al., J. Med. Chem. 15 (1972) 348, Cannon et al., J. Med. Chem. 25 (1982) 1442, patente US 4.192.888 y Crooks, Chem. Ind. (Londres) 12 (1974) 495. Las indanilaminas preparadas de acuerdo con los métodos revelados se pueden disolver en un disolvente tales como, por ejemplo, diclorometano, THF, tolueno o dioxano y se pueden hacer reaccionar en presencia de una base tales como, por ejemplo, trietilamina, con un derivado de ácido carboxílico apropiado, por ejemplo, un cloruro de ácido carboxílico. Esta reacción se lleva a cabo preferentemente a temperatura ambiente. De modo alternativo, los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) se obtienen por medio de una reacción de acoplamiento de la respectiva indanilamina con un ácido, cuya indanilamina y/o ácido pueden estar sustituidos y/o funcionalizados, en presencia de una base como, por ejemplo, diisopropiletilamina y el uso de un reactivo de acoplamiento apropiado tales como, por ejemplo, carbodiimidas, HATU o TOTU. Las acilindanilaminas así obtenidas se pueden funcionalizar luego, a fin de obtener otros compuestos deseados de acuerdo con la fórmula general (I). La reacción que lleva a las acilindanilaminas antes mencionadas y las reacciones usadas en la funcionalización son conocidas por los expertos en la técnica.

Todas las reacciones para la síntesis de los compuestos de la fórmula (I) son per se bien conocidos para los expertos en la técnica y se pueden llevar a cabo en condiciones estándar de acuerdo o análogamente a los procedimientos descritos en la literatura, por ejemplo, en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Métodos de Química Orgánica), Thieme-Verlag, Stuttgart u Organic Reactions, John Wiley & Sons, Nueva York. Según las circunstancias del caso individual, a fin de evitar reacciones colaterales durante la síntesis de un compuesto de la fórmula (I), puede ser necesario o ventajoso bloquear temporalmente los grupos funcionales introduciendo grupos protectores y desprotegerlos en una posterior etapa de la síntesis o introducir grupos funcionales en forma de grupos precursores que, en una posterior etapa de reacción, se convierten en los grupos funcionales deseados. Estas estrategias de síntesis y grupos protectores y grupos precursores que son apropiados en un caso individual son conocidas por los expertos en la técnica. Si se desea, los compuestos de la fórmula (I) se pueden purificar por procedimientos de purificación habituales, por ejemplo, por recristalización o cromatografía. Los compuestos de partida para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) son asequibles en comercios o se pueden preparar de acuerdo o análogamente a los procedimientos de la literatura. Los compuestos obtenidos con los métodos de síntesis antes mencionados son otro objeto de la presente invención.

El compuesto de la fórmula (I) en la que R¹, R², R³ y R⁴ son todos H y R⁵ es fenilo no sustituido, se revela en Chem. Ind. (1974), (12), 495, por ejemplo, que se refiere a un método de síntesis de compuestos indano por reacción de ninhidrina con amidas. El compuesto de la fórmula (I) en la que R¹, R², R³ y R⁴ son todos H y R⁵ es 5-cloro-2-etoxifenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo o 5-bromo-2-metoxifenilo, se revelan en el documento ZA-A 6806875 que se refiere a derivados indano sustituidos con pirimidinilaminosulfonilo que tienen un efecto antidiabético. El compuesto de la fórmula (I) en la que R¹, R², R³ y R⁴ son todos H y R⁵ es quinoxalin-2-ilo, se revela en el documento WO 99/26927 que se refiere a antagonistas metabotrópicos del receptor de glutamato con actividad sobre el SNC. El compuesto de la fórmula (I), en la que R¹ es metilo, R², R³ y R⁴ son todos H y R⁵ es fenilo y otros 2-benzoilaminoindanos sustituidos con metilo, se revelan en Helv. Chim. Acta (1977), 60(6), 2089-98 y Ann. Chim. (París) (1976), 1(5), 269-76, que se refiere a la reacción de trióxido de nitrógeno y nitrosocloruros con indeno y sus homólogos. Otros compuestos indano determinados no comprendidos por la definición anterior de los compuestos de la fórmula (I) se revelan en Tetrahedron Lett. (1998), 39(29), 5195-5198; Tetrahedron Lett. (1998), 39(5/6), 497-500; JP 09255592; WO 97/06158, US 5,583,221; WO 96/24588; Biorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(8), 973-978; WO 95/30640; EP-A 0 399 422; Khim. Geterotsikl. Soedin. (1974), (12), 1629-38; Liebigs Ann. Chem. (1971), 743, 42-49; y J. Org. Chem. (1970), 35(4), 1149-54.

El documento WO 00/51970 revela compuestos de acuerdo con la fórmula general (II) y su uso para la potenciación de la actividad colinérgica.



En la fórmula anterior:

Z^1 y Z^2 son cada uno arilo o aralquilo (inferior) o se toman juntos para formar alquilenos inferior o alquenileno inferior, cada uno de los cuales puede estar sustituido con arilo o puede estar condensado con un hidrocarburo cíclico opcionalmente sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, ariloxi o halógeno,

Z^3 es alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, arilamino o ariloxi, cada uno de los cuales puede estar sustituido con alcoxi inferior o halógeno, piridilo o piridilamino,

X es CH o N,

Y es un enlace simple o -NH- y

Q es



Haciendo referencia a la definición de Z^1 y Z^2 en la fórmula (II), se establece que los alquilenos inferiores preferidos son tetrametileno o pentametileno, los alquenilenos preferidos son butenileno, pentenileno o metilpentenileno, un hidrocarburo cíclico preferido es benceno y un arilo preferido es fenilo.

Por otra parte, se establece que, entre otros, los compuestos preferidos de acuerdo con la fórmula general (II) son aquellos que tienen alquenileno inferior que se pueden sustituir con arilo o se pueden condensar con benceno opcionalmente sustituido con alcoxi inferior para Z^1 y Z^2 para tomar juntos para formar arilo o arilamino, cada uno de los cuales puede estar sustituido con halógeno, piridilo o piridilamino para Z^3 , CH o N para X, un enlace simple o -NH- para Y y



para Q.

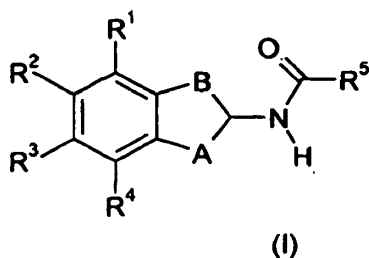
Los compuestos de mayor preferencia de acuerdo con la fórmula general (II) son aquellos que tienen Z^1 y Z^2 tomados juntos para formar metilpentenileno, butenileno condensado con benceno o pentenileno que se puede condensar con benceno opcionalmente sustituido con alcoxi inferior.

Como un ejemplo, se proporciona 4-fluoro-N-(indan-2-il)benzamida.

Los compuestos revelados explícitamente por el documento WO 00/51970 no son un objeto de la presente invención.

La presente invención también se refiere a indanilaminas aciladas de acuerdo con la fórmula general (I) tal como se definió con anterioridad en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o sus mezclas en cualquier relación y sus sales farmacéuticamente aceptables para usar como productos farmacéuticos.

La presente invención también se refiere al uso de indanilaminas aciladas de acuerdo con la fórmula general (I) en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o sus mezclas en cualquier relación y sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para la estimulación de la expresión de la NO-sintasa endotelial,



en donde en la fórmula (I),

R^1 es H, halógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R² y R³ son cada uno H;

R⁴ tiene, de modo independiente, el mismo significado que R¹;

A y B son cada uno CH₂;

5 R⁵ es fenilo o un grupo Hetar dos los cuales pueden no estar sustituidos o pueden llevar uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: F; Cl; Br; alquilo C₁-C₃; alcoxi C₁-C₃-metilo; 2-amino-3,3,3-trifluoro-propilo; CF₃; alcan C₃-C₅-diilo; fenilo; heteroarilo; bencilo; heteroaril-metilo; OH; alcoxi C₁-C₃; fenoxi; trifluorometoxi; 2,2,2-trifluoroetoxi; (alquil C₁-C₄)COO; (alquil C₁-C₃)mercapto; fenilmercapto; (alquil C₁-C₃)sulfonilo; fenilsulfonilo; NH₂; (alquil C₁-C₄)amino; di(alquil C₁-C₄)amino; (alquil C₁-C₃)-CONH-; (alquil C₁-C₃)-SO₂NH-; (alquil C₁-C₃)-CO; fenil-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(alquil C₁-C₄); -CONH₂; -CONH(alquil C₁-C₄); -CON(di(alquil C₁-C₄)); CN; -SO₂NH₂; -SO₂NH(alquil C₁-C₄); -SO₂N(di(alquil C₁-C₄)); pirrolidinilo; piperidinilo; morfolinilo; y tiomorfolinilo; en donde todos los heteroarilo, fenilo, grupos que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho fenilo o dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

15 heteroarilo es un heterociclo aromático seleccionado del grupo que consiste en: pirrolilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo y pirimidinilo;

el grupo Hetar es un heterociclo aromático seleccionado del grupo que consiste en: furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, benzotiofenilo e indazolilo.

20 Con respecto a las definiciones dadas con anterioridad en el contexto de los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) para usar como productos farmacéuticos y para usar para la preparación de un medicamento para la estimulación de la expresión de la NO-sintasa endotelial, se aplican las mismas explicaciones que las expuestas con anterioridad en el contexto con los compuestos como tales.

25 Los compuestos de la fórmula (I) para usar como producto farmacéutico y para usar para la preparación de un medicamento para la estimulación de la expresión de la NO-sintasa endotelial, en donde uno o varios, incluyendo todos los grupos antes mencionados tienen los significados preferidos también son un objeto de la presente invención.

En otra forma de realización, el objeto de la presente invención se logra por medio de compuestos de la fórmula (I) para usar como producto farmacéutico y para usar para la preparación de un medicamento para la estimulación de la expresión de la NO-sintasa endotelial, en donde los sustituyentes R¹ a R⁵, A y B tienen los siguientes significados.

30 R¹ y R⁴ están seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo que consiste en:

H; alquilo C₁-C₄ no sustituido y halógenos;

R² y R³ son H;

A es CH₂;

B es CH₂;

35 R⁵ es un grupo fenilo o Hetar' que puede no estar sustituido o que puede llevar uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: F, Cl, Br; CN; alquilo C₁-C₃; alcan C₃-C₅-diilo; fenilo; alquilo C₁ sustituido con fenilo; CF₃; OH; alcoxi C₁-C₃; fenoxi; CF₃O; (alquil C₁-C₄)COO; S(O)_mR²⁰; (alquil C₁-C₄)amino; di(alquil C₁-C₄)amino; (alquil C₁-C₃)-CONH-; (alquil C₁-C₃)-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -CH₂CH₂O-; fenil-CO; COOR²¹; CONR²²R²³; SO₂NR²⁴R²⁵; heterociclos aromáticos seleccionados del grupo que consiste en pirrolilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo y pirimidinilo, que pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes del grupo que consiste en halógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃; y heterociclos alifáticos seleccionados del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo; en donde todos los grupos fenilo y grupos que contienen fenilo que pueden estar presentes en dichos sustituyentes de dichos grupos fenilo o Hetar' pueden estar sustituidos con uno o varios grupos seleccionados de halógenos, CN, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

45 R²⁰ está seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C₁-C₃ y fenilo sustituido y no sustituido, cuyos sustituyentes están seleccionados del grupo que consiste en halógenos, CN, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃ y en donde uno o varios de estos sustituyentes pueden estar presentes;

R²¹ es alquilo C₁-C₄;

R²² está seleccionado del grupo que consiste en: H y alquilo C₁-C₄;

50 R²³ es H o alquilo C₁-C₄;

R²⁴ está seleccionado del grupo que consiste en: H y alquilo C₁-C₄;

R²⁵ es H o alquilo C₁-C₄;

Hetar' es un heterociclo aromático seleccionado del grupo que consiste en: furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, benzotiofenilo e indazolilo;

m es 0 ó 2.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) se pueden usar para regular hacia arriba la expresión de la NO sintasa endotelial y son compuestos farmacéuticos útiles para el tratamiento de diversas enfermedades. En el contexto de la presente invención, el tratamiento incluye la terapia, así como la prevención de las enfermedades respectivas.

Los ejemplos de enfermedades que se pueden tratar con los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen enfermedades cardiovasculares como angina pectoris estable e inestable, enfermedad cardíaca coronaria, angina de Prinzmetal (espasmo), síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), disfunción endotelial, aterosclerosis, reestenosis, daño del endotelio después de PTCA, hipertensión que incluye hipertensión esencial, hipertensión pulmonar e hipertensión secundaria (hipertensión renovascular, glomerulonefritis crónica), disfunción eréctil, arritmia ventricular y la reducción del riesgo cardiovascular de mujeres posmenopáusicas o después de la ingestión de anticonceptivos.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar adicionalmente en la terapia y la prevención de diabetes y complicaciones diabéticas (nefropatía, retinopatía), angiogénesis, asma bronquial, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, osteoporosis, rendimiento de la memoria restringido o una capacidad restringida de aprendizaje.

Las indicaciones preferidas son angina pectoris estable, enfermedad cardíaca coronaria, hipertensión, disfunción endotelial, aterosclerosis y complicaciones diabéticas.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) también se pueden usar en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, con preferencia, compuestos que son capaces de mejorar el efecto de los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I). Los ejemplos de tales compuestos incluyen:

estatinas; inhibidores de ACE; antagonistas de AT₁; inhibidores de argininas; inhibidores de PDE V; antagonistas de Ca; alfa-bloqueantes; beta-bloqueantes; metimazol y compuestos análogos; arginina; tetrahidrobiopterina; vitaminas, en particular vitamina C y vitamina B₆; niacina.

Los compuestos de la fórmula (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otros farmacéuticamente activos, se pueden administrar en animales, con preferencia mamíferos y en particular seres humanos, como productos farmacéuticos propiamente dichos, en mezclas entre sí o en forma de preparaciones farmacéuticas. Otros objetos de la presente invención también son, por ello, los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables para usar como productos farmacéuticos, su uso como agente de estimulación de la transcripción para la NO sintasa endotelial y en particular su uso en la terapia y la prevención de los síndromes antes mencionados, así como su uso para preparar medicamentos para estos fines. Por otra parte, los objetos de la presente invención son preparaciones farmacéuticas (o composiciones farmacéuticas) que comprenden una dosis efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un portador farmacéuticamente aceptable, es decir, una o varias sustancias portadoras farmacéuticamente aceptables y/o aditivos.

Los productos farmacéuticos de acuerdo con la invención se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos, comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas, jarabes, emulsiones o suspensiones o rectalmente, por ejemplo, en forma de supositorios. La administración también se puede llevar a cabo por vía parenteral, por ejemplo, por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa en forma de soluciones para inyección o infusión. Otras formas de administración apropiadas son, por ejemplo, la administración percutánea o tópica, por ejemplo, en forma de ungüentos, tinturas, sprays o sistemas terapéuticos transdérmicos o la administración inhalativa en forma de sprays nasales o mezclas en aerosol, o, por ejemplo, microcápsulas, implantes o varillas. La forma de administración preferida depende, por ejemplo, de la enfermedad por tratar y su gravedad.

La cantidad de compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables en las preparaciones farmacéuticas varía normalmente de 0,2 a 800 mg, con preferencia, de 0,5 a 500 mg, en particular de 1 a 200 mg, por dosis, pero según el tipo de preparación farmacéutica, también puede ser mayor. Las preparaciones farmacéuticas comprenden usualmente 0,5 al 90% en peso de los compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. La producción de las preparaciones farmacéuticas se puede llevar a cabo de una manera conocida en sí. Para este fin, uno o varios compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con una o varias sustancias portadoras farmacéuticas sólidas o líquidas y/o aditivos (o sustancias auxiliares) y, si se desea, en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos con acción terapéutica o preventiva, se llevan a una

forma de administración apropiada o forma de dosificación apropiada que luego se puede usar como un producto farmacéutico en medicina humana o veterinaria.

Para la producción de píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos con azúcar y cápsulas de gelatina dura, es posible usar, por ejemplo, lactosa, almidón, por ejemplo, almidón de maíz o derivados de almidón, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Los portadores para cápsulas de gelatina blanda y supositorios son, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o endurecidos, etc. Los portadores apropiados para la preparación de soluciones, por ejemplo, de soluciones para inyección o emulsiones o jarabes son, por ejemplo, agua, solución fisiológica de cloruro de sodio, alcoholes tales como etanol, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertida, glucosa, manitol, aceites vegetales, etc. También es posible liofilizar los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y usar los liofilizados resultantes, por ejemplo, para obtener preparaciones para inyección o infusión. Los portadores apropiados para microcápsulas, implantes o varillas son, por ejemplo, copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico.

Además, el compuesto o los compuestos de acuerdo con la invención y portadores, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener aditivos, por ejemplo, rellenos, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, dispersantes, conservantes, endulzantes, colorantes, saborizantes, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tamponantes, disolventes, solubilizantes, agentes para lograr un efecto de depósito, sales para alterar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes.

La dosificación del compuesto de la fórmula (I) para administrar y/o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables depende del caso individual y, como es habitual, debe ser adaptada a las circunstancias individuales para lograr un efecto óptimo. Así, depende de la naturaleza y la gravedad del trastorno por tratar y también del sexo, la edad, el peso y la capacidad de respuesta individual del ser humano o del animal por tratar, de la eficacia y la duración de la acción los compuestos usados, si la terapia es aguda o crónica o preventiva o si otros compuestos activos se administran además de los compuestos de la fórmula (I). En general, una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, con preferencia de 0,1 a 10 mg/kg, en particular de 0,3 a 5 mg/kg (en cada caso, mg por kg de peso corporal) es apropiada para administrar a un adulto que pesa aproximadamente 75 kg a fin de obtener los resultados deseados. La dosis diaria se puede administrar en una dosis simple o, en particular cuando se administran cantidades mayores, se pueden dividir en varias dosis individuales, por ejemplo, dos, tres o cuatro. En algunos casos, según la respuesta individual, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia debajo de la dosis diaria administrada.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) también se pueden usar para otros fines que los indicados con anterioridad. Los ejemplos no limitativos incluyen fines diagnósticos, el uso de herramientas bioquímicas y como intermediarios para la preparación de otros compuestos, por ejemplo, compuestos farmacéuticamente activos.

La presente invención se ilustrará ahora en los siguientes ejemplos:

Ejemplos:

EJEMPLO 1: 4-FLUORO-N-(4-METIL-INDAN-2-IL)-BENZAMIDA

370 mg (2,52 mmol) de 2-amino-4-metilindano y 257 mg (2,52 mmol) de trietilamina se disolvieron en 5 ml de dioxano, se añadieron 400 mg (2,52 mmol) de cloruro de 4-fluorobenzoílo y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente (TA).

La mezcla resultante se vertió luego en una mezcla de hielo/HCl, se extrajo con acetato de etilo y se concentró. El residuo así obtenido se fraccionó con HPLC prep. (RP18, acetonitrilo/agua, ácido trifluoroacético al 0,1%). Rendimiento:

370 mg (87%), p. f.: 154 °C
¹H (d6-DMSO, 300 MHz): 2,20 (s, 3H, CH₃), 2,80-3,00 (m, 2H, -CH₂-), 3,16-3,30 (m, 2H, -CH₂-), 4,69 (quint, 1H, CH-N), 6,92-7,10 (m, 3H, H⁵, H⁶, H⁷), 7,39 (t, 2H, H³, H⁵), 7,94 (dd, 2H, H², H⁶), 8,67 (d, 1H, NH)

Los enantiómeros se separaron por HPLC prep. (Chiralpeak AD, agente de elución n-heptano:isopropanol 10: 1):

1. a) (-)-4-Fluoro-N-(4-metil-indan-2-il)-benzamida

tiempo de retención: 8,69

2. b) (+)4-Fluoro-N-(4-metbil-indan-2-il)-benzamida

tiempo de retención: 9,46

Los siguientes compuestos se obtuvieron de un modo análogo:

EJEMPLO 6: ÉSTER 5-ETOXI-2-(INDAN-2-ILCARBAMOIL)-FENÍLICO DE ÁCIDO ACÉTICO

p. f.: 139 °C

EJEMPLO 7: ÉSTER 2-(INDAN-2-ILCARBAMOIL)-5-METIL-FENÍLICO DE ÁCIDO ACÉTICO

p. f.: 116 °C

EJEMPLO 11: 4-FLUORO-N-(4-FLUORO-INDAN-2-IL)-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 274

tiempo de retención: 4,91

5 **EJEMPLO 15A: N-(4-CLORO-INDAN-2-IL)-4-FLUORO-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 290

tiempo de retención: 4,94 (Rf en HPLC prep. (Chiralpeak AD, disolvente acetonitril:isopropanol 9:1))

EJEMPLO 15B: N-(4-CLORO-INDAN-2-IL)-4-FLUORO-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 290

10 tiempo de retención: 16,79 (Rf en HPLC prep. (Chiralpeak AD, disolvente acetonitrilo:isopropanol 9:1))

Uno de los compuestos de los ejemplos 15A y 15B es el enantiómero R y el otro es el enantiómero S.

EJEMPLO 21: 4-FLUORO-N-(INDAN-2-IL)-BENZAMIDA

43,70 g (258 mol) de clorhidrato de 2-aminoindano y 53,43 g (528 mmol) de trietilamina se añadieron a 250 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 42,89 g (270 mmol) de cloruro de 4-fluorobenzoílo y la mezcla se agitó durante 2 h a TA.

15 La mezcla resultante se vertió luego en una mezcla de hielo/HCl, el precipitado obtenido se filtró, se lavó con una solución de NaHCO₃ y agua y se secó al vacío. El producto crudo se cristalizó en metanol. Se obtuvieron 47,8 g (73%) de un producto cristalino blanco.

p. f.: 167 °C

MS: [M+H⁺]:256,1

20 ¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO): 2,96 (dd, 2H, H1/3), 3,25 (dd, 2H, H3/1), 4,70 (sextett, 1H, H2), 7,12 - 7,19 (m, 2H, H4,7/5,6), 7,20 - 7,28 (m, 2H, H5,6/4,7), 7,30 (t, 2H, H3', 5'), 7,95 (dd, 2H, H2',6'), 8,68 (d, 1H, NH)

ACOPLAMIENTO DE INDANILAMINAS CON DIVERSOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS AROMÁTICOS

Método A:

25 0,5 mmol (96 mg) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)carbodiimida y 0,5 mmol (87 µl) de diisopropiletilamina (DIPEA) se disolvieron en 2,5 ml de diclorometano, se añadieron a una solución de 0,5 mmol del ácido respectivo en 2,5 ml de diclorometano (DCM) y se agitaron durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadieron luego 0,7 mmol de la respectiva indanilamina y se continuó agitando durante la noche.

30 La solución resultante se lavó luego 2 x con HCl 2 N y una vez con una solución saturada de KHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el residuo obtenido después de evaporar hasta sequedad se cristalizó en acetato de etilo/hexano- o mezclas de MeOH-éter dietílico o se purificó con HPLC.

Los tiempos de retención dados son aquellos obtenidos en un sistema de HPLC Beckmann usando una columna YMC ODS-AM 4,6x250 mm y gradiente de acetonitrilo / agua / 0,1% de TFA (0% de acetonitrilo a 80% de acetonitrilo en 40 min) bajo un flujo de 1 ml/min. (a menos que se establezca otra cosa).

EJEMPLO 22: 2-HIDROXI-N-INDAN-2-IL-4-METIL-BENZAMIDA

35 p. f.: 163 °C

EJEMPLO 23: 4-ETOXI-2-HIDROXI-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

p. f.: 163 °C

EJEMPLO 24: 3-FLUORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 256,2

40 tiempo de retención: 15,48

EJEMPLO 25: 3-ETOXI-4-METOXI-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 312,2

tiempo de retención: 15,38

EJEMPLO 26: 4-ETOXI-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 282,2

5 tiempo de retención: 16,62

EJEMPLO 27: 4-CLORO-3-METIL-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 286,2

tiempo de retención: 17,60

EJEMPLO 28: 4-ISOPROPILOXI-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

10 [M+H⁺] medido: 296,2

tiempo de retención: 17,96

EJEMPLO 29: 3,4-DIMETIL-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 266,2

tiempo de retención: 17,71

15 **EJEMPLO 31: 3-CLORO-4-METOXI-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 302,2

tiempo de retención: 17,27

EJEMPLO 32: 4-FENOXI-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 330,2

20 tiempo de retención: 20,54

EJEMPLO 33: 3-BROMO-4-FLUORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 334,2

tiempo de retención: 18,71

EJEMPLO 34: 3-CLORO-4-METIL-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

25 [M+H⁺] medido: 286,2

tiempo de retención: 19,23

EJEMPLO 35: 3-FLUORO-4-METOXI-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 286,2

tiempo de retención: 15,75

30 **EJEMPLO 36: 3,4-DIMETOXI-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 298,2

tiempo de retención: 13,93

EJEMPLO 37: 3-CLORO-4-FLUORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 290,2

35 tiempo de retención: 18,26

EJEMPLO 38: 2,4-DIMETIL-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 266,2

tiempo de retención: 16,84

EJEMPLO 39: 3,4-DIFLUORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 274,2

5 tiempo de retención: 16,47

EJEMPLO 41: INDAN-2-ILAMIDA DEL ÁCIDO 5-BROMO-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 322,2

tiempo de retención: 18,14

P. f.: 158,5 °C

10 ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 2,90-2,98 (m, 2H, H-1/H-3), 3,21-3,29 (m, 2H, H-3/H-1), 4,63 (sext, 1H, H-2), 7,13-7,19 (m, 2H, H-4,H-7 o H-5, H-6), 7,22-7,28 (m, 3H, H-4,H-7 o H-5, H-6 y H 3' o H4'), 7,64 (d, 1H,H 4' o H3'), 8,73 (d, 1H, NH)

EJEMPLO 44: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-CLORO-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 278,2

tiempo de retención: 17,74

15 **EJEMPLO 45: 4-CLORO-3-METIL-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 286,2

tiempo de retención: 19,14

EJEMPLO 46: 4-CLORO-3-METOXI-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 302,2

20 tiempo de retención: 18,42

EJEMPLO 47: 3-METOXI-4-METIL-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 282,2

tiempo de retención: 18,20

EJEMPLO 48: 2-CLORO-4,5-DIMETOXI-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

25 [M+H⁺] medido: 332,2

tiempo de retención: 15,27

EJEMPLO 49: 2-METOXI-4-METIL-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 282,2

tiempo de retención: 18,10

30 **EJEMPLO 50: 4-TRIFLUOROMETILOXI-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 322,2

tiempo de retención: 19,90

EJEMPLO 51: 3-FLUORO-4-METIL-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 270,2

35 tiempo de retención: 18,09

EJEMPLO 52: 4-METOXI-3-METIL-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 282,2

tiempo de retención: 17,73

EJEMPLO 53: 4-PROPILOXI-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 296,2

tiempo de retención: 19,60

5 **EJEMPLO 54: 3,4-DIETOXI-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 326,2

tiempo de retención: 17,67

EJEMPLO 56: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2,3-DIHIDRO-BENZOFURAN-5-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 280,2

10 tiempo de retención: 15,67

EJEMPLO 57: 4-FLUORO-2-TRIFLUOROMETIL-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 324,2

tiempo de retención: 16,54

EJEMPLO 58: 3-FLUORO-2-METIL-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

15 [M+H⁺] medido: 270,2

tiempo de retención: 16,54

EJEMPLO 59: 4-FLUORO-3-METOXI-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 286,2

tiempo de retención: 16,65

20 **EJEMPLO 60: 3,5-DIFLUORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 274,2

tiempo de retención: 17,76

EJEMPLO 61: 2-BROMO-4-FLUORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 334,2

25 tiempo de retención: 16,73

EJEMPLO 62: 4-FLUORO-3-TRIFLUORMETIL-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 324,2

tiempo de retención: 20,31

EJEMPLO 63: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-ACETIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO

30 [M+H⁺] medido: 286,2

tiempo de retención: 14,20

EJEMPLO 64: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-METIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 258,2

tiempo de retención: 15,67

35 **EJEMPLO 65: 2-CLORO-4-FLUORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 290,2

tiempo de retención: 15,70

EJEMPLO 66: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2,2-DIFLUORO-BENZO[1,3]DIOXOL-5-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 318,2

tiempo de retención: 18,73

5 P. f.: 147,5 °C

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 2,91-2,99 (m, 2H, H-1/H-3), 3,22-3,30 (m, 2H, H-3/H-1), 4,69 (sext., 1H, H-2), 7,13-7,19 (m, 2H, H-4,H-7 o H-5, H-6), 7,21-7,28 (m, 2H, H-4,H-7 o H-5, H-6), 7,50 (d, 1H, H-6'/H7'), 7,80 (d, 1H, H-7'/H6), 7,88 (s, 1H, H4'), 8,71 (d, 1H, NH)

EJEMPLO 67: 2-FENOXI-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

10 [M+H⁺] medido: 330,2

tiempo de retención: 20,77

EJEMPLO 68: 2,4-DIFLUORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 274,2

tiempo de retención: 15,93

15 **EJEMPLO 69: 4-CLORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 272,2

tiempo de retención: 17,00

EJEMPLO 70: 4-CLORO-2-HIDROXI-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 288,2

20 tiempo de retención: 20,87

EJEMPLO 71: 2-HIDROXI-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 254,1

tiempo de retención: 17,15

EJEMPLO 73: 2-AMINO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

25 [M+H⁺] medido: 253,1

tiempo de retención: 19,26

EJEMPLO 75: 2-ACETILAMINO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 295,2

tiempo de retención: 13,39

30 **EJEMPLO 76: INDAN-1-ILAMIDA DE ÁCIDO BENZO[1,3]DIOXOL-5-CARBOXÍLICO**

[0126] p. f.: 175,4 °C

Método B:

35 A 0,75 mmol del respectivo ácido y 271 µl (1,575 mmol) de diisopropiletilamina (DIPEA) en 5 ml de tetrahidrofurano se añadieron 271 mg (0,825 mmol) de tetrafluoroborato de O-[(ciano-etoxicarbonilmetileno)-amino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU) (disuelto en 1 ml de DMF). Después de 15 min de agitación a temperatura ambiente, se añadió una mezcla de 0,900 mmol del respectivo clorhidrato de amina y 172 µl (1,000 mmol) de DIPEA en 1 ml de DMF. Tras agitar durante 6 h, la mezcla se filtró y se evaporó. El residuo se extrajo en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con 20 ml en HCl y 20 ml de solución al 5% de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase orgánica resultante se evaporó y se purificó por HPLC prep. (RP 18, acetonitrilo/agua).

Los tiempos de retención dados se obtuvieron en un sistema HPLC-MS (HP 1100, Detector: HP DAD G1315A) usando a Merck Lichro CATA 55-2 Purosphere STAR RP 18e 3 μ , un gradiente de acetonitrilo / agua + 0,1% de ácido fórmico (B) (95% de B a 5% de B en 1,25 min, 5% de B durante 3,5 min, 5% de B a 95% de B en 0,25 min y 95% de B durante 0,5 min bajo un flujo de 0,75 ml/min

5 **EJEMPLO 77: 2,5-DIFLUORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 274

tiempo de retención: 3,13

EJEMPLO 78: 2,6-DIFLUORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 274

10 tiempo de retención: 3,09

EJEMPLO 79: 2-CLORO-6-FLUORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 290

tiempo de retención: 3,18

EJEMPLO 81: N-INDAN-2-IL-2,3-DIMETOXI-BENZAMIDA

15 [M+H⁺] medido: 298

tiempo de retención: 3,17

EJEMPLO 82: N-INDAN-2-IL-2,3,4-TRIMETOXI-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 328

tiempo de retención: 3,32

20 **EJEMPLO 83: N-INDAN-2-IL-2,4-DIMETOXI-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 298

tiempo de retención: 3,17

EJEMPLO 84: N-INDAN-2-IL-2,6-DIMETOXI-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 298

25 tiempo de retención: 3,01

EJEMPLO 85: 2-ETOXI-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 282

tiempo de retención: 3,31

EJEMPLO 86: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO BIFENIL-2-CARBOXÍLICO

30 [M+H⁺] medido: 314

tiempo de retención: 3,24

EJEMPLO 87: ÉSTER METÍLICO DE ÁCIDO N-INDAN-2-IL-FTALÁMICO

[M+H⁺] medido: 296

tiempo de retención: 3,01

35 **EJEMPLO 88: 2-(4-FLUORO-BENZOIL)-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 360

tiempo de retención: 3,29

EJEMPLO 89: 2-ACETIL-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

- [M+H⁺] medido: 280
 tiempo de retención: 3,10
EJEMPLO 90: N-INDAN-2-IL-2,3-DIMIETIL-BENZAMIDA
 [M+H⁺] medido: 266
 5 tiempo de retención: 3,18
EJEMPLO 91: N-INDAN-2-IL-2,6-DIMETIL-BENZAMIDA
 [M+H⁺] medido: 266
 tiempo de retención: 3,20
EJEMPLO 92: 2-BENCIL-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA
 10 [M+H⁺] medido: 328
 tiempo de retención: 3,28
EJEMPLO 94: 3-BROMO-N-INDAN-2-IL-4-METIL-BENZAMIDA
 [M+H⁺] medido: 331
 tiempo de retención: 3,32
 15 **EJEMPLO 95: N-INDAN-2-IL-3,4,5-TRIMETOXI-BENZAMIDA**
 [M+H⁺] medido: 328
 tiempo de retención: 3,10
EJEMPLO 96: N-INDAN-2-IL-3-TRIFLUOROMETIL-BENZAMIDA
 [M+H⁺] medido: 306
 20 tiempo de retención: 3,27
EJEMPLO 97: 4-CIANO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA
 [M+H⁺] medido: 263
 tiempo de retención: 3,06
EJEMPLO 98: 4-ACETILAMINO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA
 25 [M+H⁺] medido: 295
 tiempo de retención: 2,88
EJEMPLO 99: 4-ETILSULFANIL-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA
 [M+H⁺] medido: 298
 tiempo de retención: 3,25
 30 **EJEMPLO 100: ÉSTER METÍLICO DE ÁCIDO N-INDAN-2-IL-TEREFTALÁMICO**
 [M+H⁺] medido: 296
 tiempo de retención: 3,12
EJEMPLO 101: 4-BENZOIL-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA
 [M+H⁺] medido: 342
 35 tiempo de retención: 3,25
EJEMPLO 102: 4-ACETIL-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

- [M+H⁺] medido: 280
 tiempo de retención: 3,02
EJEMPLO 103: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-FLUORO-1H-INDOL-2-CARBOXÍLICO
 [M+H⁺] medido: 295
 5 tiempo de retención: 3,14
EJEMPLO 104: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1H-INDOL-3-CARBOXÍLICO
 [M+H⁺] medido: 277
 tiempo de retención: 3,06
EJEMPLO 105: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1H-INDOL-5-CARBOXÍLICO
 10 [M+H⁺] medido: 277
 tiempo de retención: 3,05
EJEMPLO 106: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1-METIL-1H-INDOL-2-CARBOXÍLICO
 [M+H⁺] medido: 291
 tiempo de retención: 3,29
 15 **EJEMPLO 107: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO PIRAZIN-2-CARBOXÍLICO**
 [M+H⁺] medido: 240
 tiempo de retención: 2,92
EJEMPLO 108: 2-COLORO-N-INDAN-2-IL-NICOTINAMIDA
 [M+H⁺] medido: 273
 20 tiempo de retención: 2,95
EJEMPLO 109: 2-HIDROXI-N-INDAN-2-IL-6-METIL-NICOTINAMIDA
 [M+H⁺] medido: 269
 tiempo de retención: 2,86
EJEMPLO 110: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO PIRIDIN-2-CARBOXÍLICO
 25 [M+H⁺] medido: 239
 tiempo de retención: 3,14
EJEMPLO 112: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2-FENIL-QUINOLIN-4-CARBOXÍLICO
 [M+H⁺] medido: 365
 tiempo de retención: 3,40
 30 **EJEMPLO 113: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO QUINOLIN-2-CARBOXÍLICO**
 [M+H⁺] medido: 289
 tiempo de retención: 3,30
EJEMPLO 114: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO QUINOLIN-4-CARBOXÍLICO
 [M+H⁺] medido: 289
 35 tiempo de retención: 2,98
EJEMPLO 115: N-INDAN-2-IL-4-METANESULFONIL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 316

tiempo de retención: 2,99

EJEMPLO 116: N-INDAN-2-IL-4-SULFAMOIL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 317

5 tiempo de retención: 2,98

EJEMPLO 117: 2-HIDROXI-N-INDAN-2-IL-NICOTINAMIDA

[M+H⁺] medido: 255

tiempo de retención: 2,80

EJEMPLO 118: N-INDAN-2-IL-2-METOXI-4-METILSULFANIL-BENZAMIDA

10 [M+H⁺] medido: 314

tiempo de retención: 3,33

EJEMPLO 119: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1H-BENCIMIDAZOL-5-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 278

tiempo de retención: 2,51

15 **EJEMPLO 121: 2,4,5-TRIFLUORO-N-INDAN-2-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 292

tiempo de retención: 3,21

EJEMPLO 123: N-INDAN-2-IL-2-(4-METIL-BENZOIL)-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 356

20 tiempo de retención: 3,29

EJEMPLO 124: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-(2-CLORO-FENIL)-5-METIL-ISOXAZOL-4-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 353

tiempo de retención: 3,16

EJEMPLO 125: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 4-ACETIL-3,5-DIMETIL-1H-PIRROL-2-CARBOXÍLICO

25 [M+H⁺] medido: 297

tiempo de retención: 2,93

EJEMPLO 127: 4-BROMO-N-INDAN-2-IL-2-METIL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 330

tiempo de retención: 3,21

30 **EJEMPLO 128: N-INDAN-2-IL-3-TRIFLUOROMETOXI-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 322

tiempo de retención: 3,23

EJEMPLO 129: 2,4,6-TRIFLUORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 292

35 tiempo de retención: 3,01

EJEMPLO 130: 4-CLORO-2-FLUORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

- [M+H⁺] medido: 290
 tiempo de retención: 3,21
EJEMPLO 131: ÉSTER TETA-BUTÍLICO DE ÁCIDO N-INDAN-2-IL-FTALÁMICO
 [M+H⁺] medido: 281 (-terc.- butilO)
 5 tiempo de retención: 3,14
EJEMPLO 132: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-CLORO-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO
 [M+H⁺] medido: 278
 tiempo de retención: 3,25
EJEMPLO 133: N-INDAN-2-IL-2-PIRROL-1-IL-BENZAMIDA
 10 [M+H⁺] medido: 303
 tiempo de retención: 3,18
EJEMPLO 135: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3,5-DIMETIL-ISOXAZOL-4-CARBOXÍLICO
 [M+H⁺] medido: 257
 tiempo de retención: 2,98
 15 **EJEMPLO 136: 2-ETILSULFANIL-N-INDAN-2-IL-NICOTINAMIDA**
 [M+H⁺] medido: 299
 tiempo de retención: 3,11
EJEMPLO 139: 2-ACETILAMINO-6-CLORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA
 [M+H⁺] medido: 329
 20 tiempo de retención: 2,97
EJEMPLO 140: 2-CLORO-N-INDAN-2-IL-6-METIL-ISONICOTINAMIDA
 [M+H⁺] medido: 287
 tiempo de retención: 3,1
EJEMPLO 141: 5-CLORO-6-HIDROXI-N-INDAN-2-IL-NICOTINAMIDA
 25 [M+H⁺] medido: 289
 tiempo de retención: 2,80
EJEMPLO 142: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 7-METOXI-BENZOFURAN-2-CARBOXÍLICO
 [M+H⁺] medido: 308
 tiempo de retención: 3,20
 30 **EJEMPLO 143: 2-FLUORO-N-INDAN-2-IL-5-TRIFLUOROMETIL-BENZAMIDA**
 [M+H⁺] medido: 324
 tiempo de retención: 3,29
EJEMPLO 144: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-METIL-1-FENIL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO
 [M+H⁺] medido: 318
 35 tiempo de retención: 3,14
EJEMPLO 145: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-METIL-PIRAZIN-2-CARBOXÍLICO

- [M+H⁺] medido: 254
 tiempo de retención: 2,97
EJEMPLO 146: 2-(2-CIANO-FENILSULFANIL)-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA
 [M+H⁺] medido: 371
 5 tiempo de retención: 3,23
EJEMPLO 147: N-INDAN-2-IL-2,6-DIMETOXI-NICOTINAMIDA
 [M+H⁺] medido: 299
 tiempo de retención: 3,23
EJEMPLO 148: 2-CLORO-4,5-DIFLUORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA
 10 [M+H⁺] medido: 308
 tiempo de retención: 3,20
EJEMPLO 149: N-INDAN-2-IL-4-PIRROL-1-IL-BENZAMIDA
 [M+H⁺] medido: 303
 tiempo de retención: 3,20
 15 **EJEMPLO 151: 2-CLORO-N-INDAN-2-IL-6-METIL-NICOTINAMIDA**
 [M+H⁺] medido: 287
 tiempo de retención: 3,01
EJEMPLO 152: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-BENZOIL-PIRIDIN-2-CARBOXÍLICO
 [M+H⁺] medido: 343
 20 tiempo de retención: 3,21
EJEMPLO 153: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1H-INDOL-6-CARBOXÍLICO
 [M+H⁺] medido: 277
 tiempo de retención: 3,00
EJEMPLO 154: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1H-INDAZOL-3-CARBOXÍLICO
 25 [M+H⁺] medido: 278
 tiempo de retención: 3,02
EJEMPLO 155: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-(4-CLORO-FENIL)-FURAN-2-CARBOXÍLICO
 [M+H⁺] medido: 338
 tiempo de retención: 3,40
 30 **EJEMPLO 156: 2,6-DICLORO-N-INDAN-2-IL-ISONICOTINAMIDA**
 [M+H⁺] medido: 307
 tiempo de retención: 3,22
EJEMPLO 157: N-INDAN-2-IL-4-METILAMINO-BENZAMIDA
 [M+H⁺] medido: 267
 35 tiempo de retención: 3,55
EJEMPLO 158: 4-BUTILAMINO-N-INDAN-2-IL-BENZANIDA

- [M+H⁺] medido: 309
 tiempo de retención: 6,06
EJEMPLO 159: 4-DIMETILAMINO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA
 [M+H⁺] medido: 281
 5 tiempo de retención: 5,44
EJEMPLO 160: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO BIFENIL-4-CARBOXÍLICO
 [M+H⁺] medido: 314
 tiempo de retención: 3,94
EJEMPLO 161: N-INDAN-2-IL-4-TRIFLUOROMETIL-BENZAMIDA
 10 [M+H⁺] medido: 306
 tiempo de retención: 3,36
EJEMPLO 162: 4-ETIL-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA
 [M+H⁺] medido: 266
 tiempo de retención: 3,19
 15 **EJEMPLO 163: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1-METIL-1H-PIRROL-2-CARBOXÍLICO**
 [M+H⁺] medido: 241
 tiempo de retención: 3,00
EJEMPLO 164: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-BROMO-FURAN-2-CARBOXÍLICO
 [M+H⁺] medido: 306
 20 tiempo de retención: 3,08
EJEMPLO 166: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1H-PIRROL-2-CARBOXÍLICO
 [M+H⁺] medido: 227
 tiempo de retención: 2,88
EJEMPLO 167: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-METIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO
 25 [M+H⁺] medido: 258
 tiempo de retención: 3,08
EJEMPLO 168: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO TIOFEN-3-CARBOXÍLICO
 [M+H⁺] medido: 244
 tiempo de retención: 2,96
 30 **EJEMPLO 169: N-INDAN-2-IL-1-OXI-ISONICOTINAMIDA**
 [M+H⁺] medido: 255
 tiempo de retención: 2,51
EJEMPLO 170: 6-HIDROXI-N-INDAN-2-IL-NICOTINAMIDA
 [M+H⁺] medido: 255
 35 tiempo de retención: 2,60
EJEMPLO 171: 2-AMINO-N-INDAN-2-IL-NICOTINAMIDA

- [M+H⁺] medido: 254
 tiempo de retención: 1,55
EJEMPLO 172: 6-AMINO-N-INDAN-2-IL-NICOTINAMIDA
 [M+H⁺] medido: 254
 5 tiempo de retención: 1,62
EJEMPLO 173: N-INDAN-2-IL-6-METIL-NICOTINAMIDA
 [M+H⁺] medido: 253
 tiempo de retención: 2,43
EJEMPLO 174: N-INDAN-2-IL-NICOTINAMIDA
 10 [M+H⁺] medido: 239
 tiempo de retención: 2,63
EJEMPLO 175: N-INDAN-2-IL-ISONICOTINAMIDA
 [M+H⁺] medido: 239
 tiempo de retención: 2,56
 15 **EJEMPLO 176: N-INDAN-2-IL-2-METIL-NICOTINAMIDA**
 [M+H⁺] medido: 253
 tiempo de retención: 1,59
EJEMPLO 177: 3-ACETILAMINO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA
 [M+H⁺] medido: 295
 20 tiempo de retención: 2,83
EJEMPLO 179: N-INDAN-2-IL-4-PROPILO-BENZAMIDA
 [M+H⁺] medido: 280
 tiempo de retención: 3,28
EJEMPLO 180: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-CLORO-BENZO[B]TIOFEN-2-CARBOXÍLICO
 25 [M+H⁺] medido: 328
 tiempo de retención: 3,44
EJEMPLO 181: N-INDAN-2-IL-2-FENOXI-NICOTINAMIDA
 [M+H⁺] medido: 331
 tiempo de retención: 3,20
 30 **EJEMPLO 182: 2-DIMETILAMINO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA**
 [M+H⁺] medido: 281
 tiempo de retención: 2,86
EJEMPLO 183: N-INDAN-2-IL-2,4,6-TRIMETOXI-BENZAMIDA
 [M+H⁺] medido: 328
 35 tiempo de retención: 2,98
EJEMPLO 185: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-AMINO-PIRAZIN-2-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 255

tiempo de retención: 4,71

condición: a

EJEMPLO 186: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 4-METIL-2-FENIL-TIAZOL-5-CARBOXÍLICO

5 [M+H⁺] medido: 335

tiempo de retención: 5,32

condición: a

EJEMPLO 187: 2-AMINO-N-INDAN-2-IL-4,6-DIMETIL-NICOTINAMIDA

[M+H⁺] medido: 282

10 tiempo de retención: 3,85

condición: a

EJEMPLO 188: 6-CIANO-N-INDAN-2-IL-NICOTINAMIDA

[M+H⁺] medido: 264

tiempo de retención: 4,31

15 condición: a

EJEMPLO 189: N-INDAN-2-IL-4,6-DIMETIL-NICOTINAMIDA

[M+H⁺] medido: 267

tiempo de retención: 3,43

condición: a

20 **EJEMPLO 190: N-INDAN-2-IL-1-OXI-NICOTINAMIDA**

[M+H⁺] medido: 255

tiempo de retención: 1,44

condición: c

EJEMPLO 191: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO QUINOLIN-3-CARBOXÍLICO

25 [M+H⁺] medido: 289

tiempo de retención: 1,71

condición: c

EJEMPLO 193: 5-BROMO-N-INDAN-2-IL-NICOTINAMIDA

[M+H⁺] medido: 317

30 tiempo de retención: 1,74

condición: c

EJEMPLO 194: N-INDAN-2-IL-2-METILSULFANIL-NICOTINAMIDA

[M+H⁺] medido: 285

tiempo de retención: 1,68

35 condición: c

EJEMPLO 196: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1H-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 228

tiempo de retención: 1,54

condición: c

EJEMPLO 197: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO QUINOXALIN-2-CARBOXÍLICO

5 [M+H⁺] medido: 290

tiempo de retención: 1,82

condición: c

EJEMPLO 199: N-INDAN-2-IL-2-P-TOLILSULFANIL-NICOTINAMIDA

[M+H⁺] medido: 361

10 tiempo de retención: 1,87

condición: c

EJEMPLO 202: 5,6-DICLORO-N-INDAN-2-IL-NICOTINAMIDA

[M+H⁺] medido: 307

tiempo de retención: 1,73

15 condición: c

EJEMPLO 203: 2,6-DICLORO-N-INDAN-2-IL-NICOTINAMIDA

[M+H⁺] medido: 307

tiempo de retención: 1,61

condición: c

20 **EJEMPLO 204: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1H-IMIDAZOL-4-CARBOXÍLICO**

[M+H⁺] medido: 288

tiempo de retención: 0,62

condición: c

EJEMPLO 205: N-INDAN-2-IL-4-TRIFLUOROMETIL-NICOTINAMIDA

25 [M+H⁺] medido: 307

tiempo de retención: 1,57

condición: c

EJEMPLO 206: N-INDAN-2-IL-2-METOXI-NICOTINAMIDA

[M+H⁺] medido: 269

30 tiempo de retención: 1,64

condición: c

EJEMPLO 207: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-METIL-1H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 242

tiempo de retención: 1,47

35 condición: c

EJEMPLO 208: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 4-METIL-2-PIRAZIN-2-IL-TIAZOL-5-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 337

tiempo de retención: 1,65

condición: c

EJEMPLO 209: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-METIL-1-FENIL-1H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO

5 [M+H⁺] medido: 318

tiempo de retención: 1,75

condición: c

EJEMPLO 210: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2-ETIL-5-METIL-2H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 270

10 tiempo de retención: 1,62

condición: c

EJEMPLO 211: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2,5-DIMETIL-2H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 256

tiempo de retención: 1,64

15 condición: c

EJEMPLO 216: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 255

tiempo de retención: 1,64

condición: c

20 **EJEMPLO 217: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-METIL-5-TRIFLUOROMETIL-ISOXAZOL-4-CARBOXÍLICO**

[M+H⁺] medido: 311

tiempo de retención: 1,80

condición: c

EJEMPLO 219: 2,6-DICLORO-5-FLUORO-N-INDAN-2-IL-NICOTINAMIDA

25 [M+H⁺] medido: 325

tiempo de retención: 1,81

condición: c

EJEMPLO 220: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 227

30 tiempo de retención: 0,87

condición: c

EJEMPLO 221: N-INDAN-2-IL-5-METIL-MICOTINAMIDA

[M+H⁺] medido: 253

tiempo de retención: 1,53

35 condición: c

EJEMPLO 223: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-METIL-2-(4-METIL-BENCIL)-2H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 346

tiempo de retención: 1,91

condición: c

EJEMPLO 224: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-METIL-1-(4-METIL-BENCIL)-1H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO

5 [M+H⁺] medido: 346

tiempo de retención: 1,93

condición: c

EJEMPLO 225: 2-(4-FLUORO-FENOXI)-N-INDAN-2-NICOTINAMIDA

[M+H⁺] medido: 349

10 tiempo de retención: 1,92

condición: c

EJEMPLO 226: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-METIL-ISOXAZOL-4-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 243

tiempo de retención: 1,69

15 condición: c

EJEMPLO 227: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-METIL-ISOXAZOL-4-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 243

tiempo de retención: 1,68

condición: c

20 **EJEMPLO 228: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1-METIL-1H-INDOL-3-CARBOXÍLICO**

[M+H⁺] medido: 291

tiempo de retención: 1,79

condición: c

EJEMPLO 229: N-INDAN-2-IL-6-(2,2,2-TRIFLUORO-ETOXI)-4-TRIFLUOROMETIL-NICOTINAMIDA

25 [M+H⁺] medido: 405

tiempo de retención: 1,93

condición: c

EJEMPLO 230: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2,5-DIMETIL-1-PIRIDIN-4-ILMETIL-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 346

30 tiempo de retención: 1,52

condición: c

EJEMPLO 231: N-INDAN-2-IL-2-METOXI-4,6-DIMETIL-NICOTINAMIDA

[M+H⁺] medido: 297

tiempo de retención: 1,65

35 condición: c

EJEMPLO 232: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-METIL-3-FENIL-ISOXAZOL-4-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 319

tiempo de retención: 1,83

condición: c

EJEMPLO 233: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2,4-DIMETIL-TIAZOL-5-CARBOXÍLICO

5 [M+H⁺] medido: 273

tiempo de retención: 4,18

condición: a

EJEMPLO 234: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2-METIL-4-TRIFLUOROMETIL-TIAZOL-5-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 327

10 tiempo de retención: 4,61

condición: a

EJEMPLO 236: N-INDAN-2-IL-6-TRIFLUOROMETIL-NICOTINAMIDA

[M+H⁺] medido: 307

tiempo de retención: 4,67

15 condición: a

EJEMPLO 237: N-INDAN-2-IL-2-METIL-6-TRIFLUOROMETIL-NICOTINAMIDA

[M+H⁺] medido: 321

tiempo de retención: 4,67

condición: a

20 **EJEMPLO 238: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 4'-PROPIL-BIFENIL-4-CARBOXÍLICO**

[M+H⁺] medido: 356

tiempo de retención: 3,54

condición: c

EJEMPLO 239: 3,5-DIBROMO-N-INDAN-2-IL-4-METIL-BENZAMIDA

25 [M+H⁺] medido: 408

tiempo de retención: 3,50

condición: c

EJEMPLO 240: 3-BROMO-N-INDAN-2-IL-4-METOXI-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 346

30 tiempo de retención: 3,09

condición: c

EJEMPLO 241: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-BROMO-1H-INDOL-2-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 355

tiempo de retención: 3,18

35 condición: c

EJEMPLO 243: ÉSTER METÍLICO DE ÁCIDO N-INDAN-2-IL-ISOF TALÁMICO

[M+H⁺] medido: 296

tiempo de retención: 3,01

condición: c

EJEMPLO 244: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 4,5-DIBROMO-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO

5 [M+H⁺] medido: 400

tiempo de retención: 3,31

condición: c

EJEMPLO 247: 2-FLUORO-N-INDAN-2-IL-3-TRIFLUOROMETIL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 324

10 tiempo de retención: 3,16

condición: c

EJEMPLO 248: 5-FLUORO-N-INDAN-2-IL-2-METIL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 270

tiempo de retención: 3,04

15 condición: c

EJEMPLO 249: 2-FLUORO-N-INDAN-2-IL-3-METIL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 270

tiempo de retención: 3,10

condición: c

20 **EJEMPLO 250: 3-CLORO-2-FLUORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 290

tiempo de retención: 3,10

condición: c

EJEMPLO 253: 3-BROMO-N-INDAN-2-IL-2-METOXI-BENZAMIDA

25 [M+H⁺] medido: 346

tiempo de retención: 3,07

condición: c

EJEMPLO 254: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-METIL-1H-INDOL-2-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 291

30 tiempo de retención: 3,11

condición: c

EJEMPLO 255: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 7-M[ETIL-1H-INDOL-2-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 291

tiempo de retención: 3,11

35 condición: c

EJEMPLO 257: 3-CLORO-N-INDAN-2-IL-2-METIL-BENZAMIDA

- [M+H⁺] medido: 286
 tiempo de retención: 3,09
 condición: c
EJEMPLO 258: N-INDAN-2-IL-2,4,6-TRISOPROPIL-BENZAMIDA
- 5 [M+H⁺] medido: 365
EJEMPLO 259: 2,3,5-TRICLORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA
 [M+H⁺] medido: 340
 tiempo de retención: 3,21
 condición: c
- 10 **EJEMPLO 260: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-ETIL-1H-INDOL-2-CARBOXÍLICO**
 [M+H⁺] medido: 305
 tiempo de retención: 3,18
 condición: c
EJEMPLO 261: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1-FENIL-5-PROPIL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO
- 15 [M+H⁺] medido: 346
 tiempo de retención: 3,13
 condición: c
EJEMPLO 262: 2,4-DICLORO-5-FLUORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA
 [M+H⁺] medido: 324
- 20 tiempo de retención: 3,13
 condición: c
EJEMPLO 263: 4-CLORO-2,5-DIFLUORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA
 [M+H⁺] medido: 308
 tiempo de retención: 3,17
- 25 condición: c
EJEMPLO 264: 2-CLORO-N-INDAN-2-IL-3-METIL-BENZAMIDA
 [M+H⁺] medido: 286
 tiempo de retención: 1,95
 condición: c
- 30 **EJEMPLO 265: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-CLORO-4-(PROPAN-2-SULFONIL)-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO**
 [M+H⁺] medido: 385
 tiempo de retención: 3,04
 condición: c
EJEMPLO 266: 2-FLUORO-N-INDAN-2-IL-5-METIL-BENZAMIDA
- 35 [M+H⁺] medido: 270
 tiempo de retención: 3,08

condición: c

EJEMPLO 267: 3-ACETILAMINO-2-CLORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 329

tiempo de retención: 2,75

5 condición: c

EJEMPLO 268: 4-ETILAMINO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 281

tiempo de retención: 2,94

condición: c

10 **EJEMPLO 269: N,N-DIETIL-3,6-DIFLUORO-N'-INDAN-2-IL-PATALAMIDA**

[M+H⁺] medido: 373

tiempo de retención: 2,98

condición: c

EJEMPLO 272: 2-BROMO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

15 [M+H⁺] medido: 316

tiempo de retención: 2,98

condición: c

EJEMPLO 273: 2-FLUORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 256

20 tiempo de retención: 3,00

condición: c

EJEMPLO 274: 2,3,6-TRIFLUORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 292

tiempo de retención: 2,99

25 condición: c

EJEMPLO 275: 2-CLORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 272

tiempo de retención: 2,97

condición: c

30 **EJEMPLO 276: 2,3-DICLORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 306

tiempo de retención: 3,11

condición: c

EJEMPLO 277: 2,4-DICLORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

35 [M+H⁺] medido: 306

tiempo de retención: 3,07

condición: c

EJEMPLO 278: 5-BROMO-2-CLORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 351 1

tiempo de retención: 3,12

5 condición: c

EJEMPLO 279: 2,5-DICLORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 306

tiempo de retención: 3,11

condición: c

10 **EJEMPLO 280: 2,6-DICLORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 306

tiempo de retención: 3,04

condición: c

EJEMPLO 281: N-INDAN-2-IL-2-METIL-BENZAMIDA

15 [M+H⁺] medido: 252

tiempo de retención: 2,97

condición: c

EJEMPLO 282: N-INDAN-2-IL-2,4,6-TRIMETIL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 280

20 tiempo de retención: 3,09

condición: c

EJEMPLO 283: 3-CLORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 272

tiempo de retención: 3,08

25 condición: c

EJEMPLO 284: 3-CIANO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 263

tiempo de retención: 2,94

condición: c

30 **EJEMPLO 285: 3,5-DICLORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 306

tiempo de retención: 3,28

condición: c

EJEMPLO 286: N-INDAN-2-IL-3-FENOXI-BENZAMIDA

35 [M+H⁺] medido: 330

tiempo de retención: 3,23

condición: c

EJEMPLO 287: 3-BENZOIL-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 342

tiempo de retención: 3,12

5 condición: c

EJEMPLO 288: N-INDAN-2-IL-3-METIL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 252

tiempo de retención: 3,02

condición: c

10 **EJEMPLO 289: 4-BROMO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 316

tiempo de retención: 3,09

condición: c

EJEMPLO 290: 4-DIETILAMINO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

15 [M+H⁺] medido: 309

tiempo de retención: 3,03

condición: c

EJEMPLO 291: N-INDAN-2-IL-4-METOXI-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 2,96

20 tiempo de retención: c

EJEMPLO 292: N-INDAN-2-IL-METILSULFANIL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 284

tiempo de retención: 3,04

condición: c

25 **EJEMPLO 296: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO FURAN-3-CARBOXÍLICO**

[M+H⁺] medido: 228

tiempo de retención: 2,84

condición: c

EJEMPLO 297: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO TIOFEN-2-CARBOXÍLICO

30 [M+H⁺] medido: 244

tiempo de retención: 2,94

condición: c

EJEMPLO 298: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-METOXI-1H-INDOL-2-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 307

35 tiempo de retención: 3,00

condición: c

EJEMPLO 299: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 4-HIDROXI-7-TRIFLUOROMETIL-QUINOLIN-3-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 373

tiempo de retención: 3,07

condición: c

5 **EJEMPLO 300: 2-CLORO-N-INDAN-2-IL-5-METILSULFANYIL-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 318

tiempo de retención: 3,09

condición: c

EJEMPLO 301: INDAN--2-ILAMIDA DE ÁCIDO 4'-ETIL-BIFENIL-4-CARBOXÍLICO

10 [M+H⁺] medido: 342

tiempo de retención: 3,41

condición: c

EJEMPLO 302: 2,3-DIFLUORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 274

15 tiempo de retención: 3,03

condición: c

EJEMPLO 304: 2-BROMO-5-CLORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 350

tiempo de retención: 3,10

20 condición: c

EJEMPLO 306: 3-ETOXI-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 282

tiempo de retención: 3,06

condición: c

25 **EJEMPLO 308: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 4-HIDROXI-QUINOLIN-2-CARBOXÍLICO**

[M+H⁺] medido: 305

tiempo de retención: 2,81

condición: c

EJEMPLO 311: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 4,6-DICLORO-1H-INDOL-2-CARBOXÍLICO

30 [M+H⁺] medido: 345

tiempo de retención: 3,30

condición: c

EJEMPLO 312: 2-CLORO-N-INDAN-2-IL-4-METANESULFONIL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 350

35 tiempo de retención: 2,88

condición: c

EJEMPLO 313: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2-METIL-1-FENIL-1H-BENZOIMIDAZOL-5-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 368

tiempo de retención: 2,86

condición: c

5 **EJEMPLO 314: 3,4-DICLORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 306

tiempo de retención: 3,20

condición: c

EJEMPLO 315: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-CLORO-1H-INDOL-2-CARBOXÍLICO

10 [M+H⁺] medido: 311

tiempo de retención: 3,14

condición: c

EJEMPLO 316: 2,5-DIBROMO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 394

15 tiempo de retención: 3,13

condición: c

EJEMPLO 317: 4-BROMO-2-CLORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 350

tiempo de retención: 3,12

20 condición: c

EJEMPLO 319: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-METIL-BENZOFURAN-2-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 292

tiempo de retención: 3,25

condición: c

25 **EJEMPLO 320: 2,3,4-TRIFLUORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 292

tiempo de retención: 3,07

condición: c

EJEMPLO 321: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-CLORO-4-METANSULFONIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO

30 [M+H⁺] medido: 356

tiempo de retención: 2,92

condición: c

EJEMPLO 322: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1-(4-CLORO-FENIL)-5-PROPIL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 381

35 tiempo de retención: 3,27

condición: c

EJEMPLO 324: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-COLORO-6-FLUOROBENZO[B]TIOFEN-2-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 346

tiempo de retención: 3,40

condición: c

5 **EJEMPLO 325: 2,6-DIBROMO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 394

tiempo de retención: 3,06

condición: c

EJEMPLO 326: ÉTER DIETÍLICO DE ÁCIDO 5-(INDAN-2-ILCARBAMOIL)-ISOFTÁLICO

10 [M+H⁺] medido: 382

tiempo de retención: 3,22

condición: c

EJEMPLO 327: 4-(2,5-DIMETIL-PIRROL-1-IL)-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 331

15 tiempo de retención: 3,21

condición: c

EJEMPLO 328: 4-IMIDAZOL-1-IL-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 304

tiempo de retención: 2,37

20 condición: c

EJEMPLO 329: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3,4-DICOLORO-BENZO[B]TIOFEN-2-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 362

tiempo de retención: 3,49

condición: c

25 **EJEMPLO 330: 5-COLORO-2-FLUORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 291

tiempo de retención: 3,12

condición: c

EJEMPLO 331: 2-BROMO-4-COLORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

30 [M+H⁺] medido: 350

tiempo de retención: 3,12

condición: c

EJEMPLO 332: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-COLORO-6-METIL-BENZO[B]TIOFEN-2-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 342

35 tiempo de retención: 3,52

condición: c

EJEMPLO 334: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3,6-DICLORO-BENZO[B]TIOFEN-2-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 362

tiempo de retención: 3,56

condición: c

5 **EJEMPLO 335: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1,1-DIMETIL-INDAN-4-CARBOXÍLICO**

[M+H⁺] medido: 306

tiempo de retención: 3,27

condición: c

EJEMPLO 339: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5,6-DIMETOXI-1H-INDOL-2-CARBOXÍLICO

10 [M+H⁺] medido: 337

tiempo de retención: 2,91

condición: c

EJEMPLO 340: 5-BROMO-N-INDAN-2-IL-2,3-DIMETOXI-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 376

15 tiempo de retención: 3,20

condición: c

EJEMPLO 341: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1-(4-CLORO-FENIL)-5-METIL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 353

tiempo de retención: 3,10

20 condición: c

EJEMPLO 342: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-CLORO-4-METIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 292

tiempo de retención: 3,20

condición: c

25 **EJEMPLO 343: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1-ISOPROPIL-2-TRIFLUOROMETIL-1H-BENZOIMIDAZOL-5-CARBOXÍLICO**

[M+H⁺] medido: 388

tiempo de retención: 3,10

condición: c

30 **EJEMPLO 344: 3-CLORO-2,6-DIFLUORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 308

tiempo de retención: 3,05

condición: c

EJEMPLO 345: 2,6-DIFLUORO-N-INDAN-2-IL-3-METIL-BENZAMIDA

35 [M+H⁺] medido: 288

tiempo de retención: 3,02

condición: c

EJEMPLO 346: 2-CLORO-6-FLUORO-N-INDAN-2-IL-3-METIL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 304

tiempo de retención: 3,06

condición: c

5 **EJEMPLO 347: 6-CLORO-2-FLUORO-N-INDAN-2-IL-3-METIL-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 304

tiempo de retención: 3,06

condición: c

EJEMPLO 348: N-INDAN-2-IL-2,5-DIMETIL-BENZAMIDA

10 [M+H⁺] medido: 266

tiempo de retención: 3,07

condición: c

EJEMPLO 350: 4-BROMO-2-FLUORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 334

15 tiempo de retención: 3,17

condición: c

EJEMPLO 353: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-TRIFLUOROMETOXI-1H-INDOL-2-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 361

tiempo de retención: 3,21

20 condición: c

EJEMPLO 354: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-CLORO-3-FENIL-1H-INDOL-2-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 387

tiempo de retención: 3,56

condición: c

25 **EJEMPLO 357: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2-ACETILAMINO-5-CLORO-TIOFEN-3-CARBOXÍLICO**

[M+H⁺] medido: 335

tiempo de retención: 3,20

condición: c

EJEMPLO 358: 2-BROMO-6-FLUORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

30 [M+H⁺] medido: 334

tiempo de retención: 3,01

condición: c

EJEMPLO 360: 2-CLORO-3,6-DIFLUORO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 308

35 tiempo de retención: 3,04

condición: c

EJEMPLO 361: N-INDAN-2-IL-2-METIL-3-TRIFLUOROMETIL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 320

tiempo de retención: 3,14

condición: c

5 **EJEMPLO 362: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2-CLORO-5-SULFAMOIL-TIOFEN-3-CARBOXÍLICO**

[M+H⁺] medido: 357

tiempo de retención: 2,85

condición: c

EJEMPLO 363: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2-CIANO-TIOFEN-3-CARBOXÍLICO

10 [M+H⁺] medido: 269

tiempo de retención: 2,90

condición: c

EJEMPLO 364: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-BROMO-5-METIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 336

15 tiempo de retención: 3,24

condición: c

EJEMPLO 365: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2-METIL-TIOFEN-3-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 258

tiempo de retención: 3,01

20 condición: c

EJEMPLO 366: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2-ETIL-TIOFEN-3-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 272

tiempo de retención: 3,12

condición: c

25 **EJEMPLO 368: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2,5-DIMETIL-TIOFEN-3-CARBOXÍLICO**

[M+H⁺] medido: 272

tiempo de retención: 3,09

condición: c

EJEMPLO 370: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1-(4-FLUORO-FENIL)-3,5-DIMETIL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO

30 [M+H⁺] medido: 350

tiempo de retención: 3,01

condición: c

EJEMPLO 372: N-INDAN-2-IL-3-ISOBUTIRILAMINO-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 323

35 tiempo de retención: 2,93

condición: c

EJEMPLO 374: N-INDAN-2-IL-3-FENILACETILAMINO-BENZAMIDA[M+H⁺] medido: 371**EJEMPLO 375: 3-BUTIRILAMINO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA**[M+H⁺] medido: 323

5 tiempo de retención: 2,93

condición: c

EJEMPLO 376: 3-(CICLOPROPAN-CARBONIL-AMINO)-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA[M+H⁺] medido: 321

tiempo de retención: 2,89

10 condición: c

EJEMPLO 382: 3-BROMO-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDAR_f (DIP) = 0,38;

MS (CI): 316 (M+1)+

[M+H⁺] medido: 31615 **EJEMPLO 386A: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-AMINO-1-PIRIDIN-2-IL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO**[M+H]⁺ medido: 320**EJEMPLO 386B: N-INDAN-2-IL-4-(2,2,2-TRIFLUORO-ETOXI)-BENZAMIDA**[M+H⁺] medido: 336R_f (DIP) = 0,2020 **EJEMPLO 387: 6-CLORO-N-INDAN-2-IL-NICOTINAMIDA**[M+H⁺] medido: 273

tiempo de retención: 2,19

condición: b

EJEMPLO 388: N-INDAN-2-IL-3-METANSULFONILAMINO-BENZAMIDA25 [M+H⁺] medido: 331**EJEMPLO 396: N-(4-BROMOINDAN-2-IL)-4-FLUORO-BENZAMIDA Y N-(5-BROMO-INDAN-2-IL)-4-FLUORO-BENZAMIDA**

30 8,0 g (31,3 mmol) de N-(indan-2-il)-4-fluoro-benzamida se disolvieron en 125 ml de DMF, se añadieron 926 mg (3,1 mmol) de cloruro de Fe (III), luego se añadieron 5,26 g (32,9 mmol) de bromo gota a gota. Después de 3 d de agitación a TA, la mezcla se vertió en hierro y se extrajo con acetato de etilo. Después de secar y evaporar, se obtuvieron 6,2 g de un producto cristalino. Los dos isómeros se obtuvieron de esta mezcla por medio de una separación por HPLC prep. (sílice, heptano/acetato de etilo).

EJEMPLO 396A: N-(4-BROMO-INDAN-2-IL)-4-FLUORO-BENZAMIDA (ENANTIÓMERO I)

p. f.: 169 °C

35 **EJEMPLO 396B: N-(5-BROMO-INDAN-2-IL)-4-FLUORO-BENZAMIDA (ENANTIÓMERO II)**

p. f.: 140 °C

EJEMPLO 408: 4-FLUORO-N-(4-YODO-INDAN-2-IL)-BENZAMIDA

500 mg (1,96 mmoles) de N-indan-2-il-4-fluoro-benzamida, 336 mg (2,74 mmoles) de cloruro de aluminio y 2080 mg (5,97 mmoles) de dicloroyodinato de benciltrimetilamonio se agitaron en 25 ml de cloruro de metileno seco a TA durante

18 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se vertió en 40 g de hielo, la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno y las fases orgánicas combinadas se evaporaron hasta sequedad. La separación de los dos isómeros se logró por cromatografía en sílice usando n-heptano / acetato de etilo 6:1 como eluyente. Fracción 1: 4-fluoro-N-(4-yodo-indan-2-il)-benzamida. Fracción 2: 4-fluoro-N-(5-yodo-indan-2-il)-benzamida.

5 [M+H⁺] medido: 382

tiempo de retención: 0,33

condición: c

EJEMPLO 409: 4-FLUORO-N-(5-iodo-indan-2-il)-benzamida

El compuesto se obtuvo de acuerdo con el ejemplo 408

10 [M+H⁺] medido: 382

tiempo de retención: 0,29

condición: d

EJEMPLO 426: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico

preparado de acuerdo con el método B

15 [M+H⁺] medido: 320

R_f(MTB) = 0,3; (éter metilterc.-butílico = MTB)

EJEMPLO 427: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico

preparado de acuerdo con el método B

[M+H⁺] medido: 319

20 R_f (MTB/DIP 1:1) = 0,2

EJEMPLO 428: N-(4-etil-indan-2-il)-4-fluoro-benzamida

300 mg (0,87 mmoles) de 4-bromo-N-indan-2-il-4-fluoro-benzamida, 20 mg de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio, una traza de 2,6-di-terc.-butil-4-metilfenol y 310 mg (0,95 mmoles) de tributilvinilestanano en 7,5 ml de tolueno se calentaron a reflujo durante 4 h. Posteriormente, se añadieron 1 ml de piridina y 55 mg de complejo de piridina-ácido fluorhídrico (70% de HF) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó con éter metilterc.-butílico, se extrajo con agua, HCl 1 N e hidrógeno-carbonato de sodio, las fases orgánicas se secaron y el aceite residual después de la evaporación se purificaron usando cromatografía por HPLC prep.. (RP18, acetonitrilo/agua, 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 108 mg (44%) de 4-fluoro-N-(4-vinil-indan-2-il)-benzamida. La última se hidrogenó en etanol con paladio sobre carbón (10%, seco) para dar, después de de cromatografía por HPLC prep.. (RP18, acetonitrilo/agua, 1% de ácido trifluoroacético) 45 mg (40%) de N-(4-etil-indan-2-il)-4-fluoro-benzamida

30 [M+H⁺] medido: 284

tiempo de retención: 5,22

condición: a

EJEMPLO 429: N-(4,7-diiodo-indan-2-il)-4-fluoro-benzamida

35 3,0 g de 4-fluoro-N-indan-2-il-benzamida se disolvieron en 10 ml de ácido trifluorometansulfónico, se enfrió hasta 0 °C y se añadieron 2,6 g de N-yodosuccinimida en tres porciones. La agitación se continuó durante 45 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en hielo, se neutralizó usando solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se añadieron 50 ml de una solución acuosa saturada de Na₂SO₃. La mezcla resultante se extrajo dos veces usando 150 ml de acetato de etilo de cada uno, se secó usando MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo/n-heptano 1:4 dio 200 mg del compuesto deseado en forma de un sólido amorfo. R_f = 0,11.

40 [M+H⁺] medido: 508

EJEMPLO 430: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico

- a) Ácido 3-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico: 300 mg de 3-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se disolvieron en 6 ml de etanol/TF 1:1 y se añadieron 1,95 ml de una solución acuosa de NaOH. Se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 días y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se suspendió en 5 ml de agua y el pH se ajustó a pH = 6 usando solución acuosa de HCl. El producto se filtró y se secó a presión reducida. Rendimiento 200 mg de cristales incoloros, p. f. 208-210 °C (descomposición); Rf (acetato de etilo/metanol 10:1) = 0,53; MS (CI) 204 (M+1)+
- b) Se preparó indan-2-ilamida de ácido 3-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico usando el método B) Rf (CH₂Cl₂/DIP/MTB 5:5:2) = 0,23.
- [M+H⁺] medido: 319
- EJEMPLO 431: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 4-AMINO-5-OXO-1-FENIL-2,5-DIHI-DRO-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO**
- 1) El ácido 4-amino-5-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxílico se obtuvo según el procedimiento descrito con anterioridad (ejemplo 430).
- 2) Rf (DIP) = 0,08. El compuesto se obtuvo luego usando el método B.
- [M+H⁺] medido: 334
- EJEMPLO 432: N-INDAN-2-IL-3-PIRIDIN-3-IL-BENZAMIDA**
- 100 mg de 3-bromo-N-indan-2-il-benzamida, 88 mg de bis-(pinacolato)-diboro, 93 mg de acetato de potasio y 48 mg de PdCl(dppf) se disolvieron en 6 ml de DMF y se agitaron a 80 °C durante 2 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 100 mg de 3-bromo-piridina. A continuación, se añadieron otros 24 mg de PdCl(dppf) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3,5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con 20 ml de acetato de etilo. La mezcla cruda se lavó tres veces con 5 ml de una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ por vez y se secó sobre MgSO₄. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando MTB. Rendimiento 60 mg de un aceite viscoso. Rf (MTB) = 0,2.
- [M+H⁺] medido: 315
- Se obtuvieron de un modo análogo:
- EJEMPLO 433: N-INDAN-2-IL-3-PIRIDIN-2-IL-BENZAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO**
- [M+H⁺] medido: 315
- tiempo de retención: 1,88
- condición: b
- EJEMPLO 434: N-INDAN-2-IL-3-PIRIDIN-4-IL-BENZAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO**
- [M+H⁺] medido: 315
- tiempo de retención: 1,74
- condición: b
- EJEMPLO 435: N-INDAN-2-IL-4-PIRIDIN-3-IL-BENZAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO**
- [M+H⁺] medido: 315
- tiempo de retención: 1,75
- condición: b
- EJEMPLO 436: N-INDAN-2-IL-4-PIRIDIN-2-IL-BENZAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO**
- [M+H⁺] medido: 315
- tiempo de retención: 1,86
- condición: b
- EJEMPLO 437: N-INDAN-2-IL-4-PIRIDIN-4-IL-BENZAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO**
- [M+H⁺] medido: 315

tiempo de retención: 1,73

condición: b

EJEMPLO 438: N-INDAN-2-IL-2-PIRIDIN-4-IL-BENZAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

[M+H⁺] medido: 315

5 tiempo de retención: 1,59

condición: b

EJEMPLO 439: 4-FLUORO-N-(4-TRIFLUOROMETIL-INDAN-2-IL)-BENZAMIDA (Reference ejemplo)

10 a) 4-trifluorometil-indan-1-ona: 4,5 g de ácido 3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico se disolvieron en 15 ml de SOCl₂ y la solución se calentó a reflujo durante 2 h. Las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se disolvió en 50 ml de CH₂Cl₂ seco. Nuevamente, las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió usando 100 ml de CH₂Cl₂ seco y se dividió en 10 partes iguales. Cada parte se diluyó con 20 ml de CH₂Cl₂ seco, se enfrió hasta -70 °C y se añadieron 160 µl de ácido trifluorometansulfónico. Al lento calentamiento durante un período de 4 h le siguió agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Las mezclas de reacción separadas se combinaron en 200 ml de una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrajo tres veces con 100 ml de CH₂Cl₂ por vez. La solución se secó usando MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo/ n-heptano 1:8 como eluyente. Rendimiento 300 mg de un aceite incoloro. R_f = 0,2; MS (CI) : 201 (M+1)+.

20 b) 4-trifluorometil-indan-1,2-diona 2-oxima: 33 µl de metanol, 1,5 ml de CH₂Cl₂ y 2,6 ml de n-heptano se mezclaron y se añadieron 47 µl de cloruro de acetilo a 0 °C. Siguió la adición gota a gota de 520 mg de 4-trifluorometil-indan-1-ona en 2 ml de CH₂Cl₂ a 0 °C seguido por la adición de 335 mg de 3-metil-butilnitrito. Se continuó agitando durante 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción cruda se diluyó luego con 10 ml de n-heptano, el CH₂Cl₂ se eliminó a presión reducida y el producto se filtró y se secó a presión reducida. Rendimiento 270 mg, cristales amarillos pálidos. p. f. 185-187 °C; MS (CI): 230 (M+1)+.

25 c) 4-trifluorometil-indan-2-ilamina: 460 mg de 4-trifluorometil-indan-1,2-diona 2-oxima se disolvieron en 15 ml de ácido acético, se añadieron 500 µl de H₂SO₄ (conc.) y 200 mg de Pd/C (10%). La mezcla se hidrogenó durante 24 h (5 bar de H₂). El catalizador luego se eliminó por filtración, el ácido acético se eliminó a presión reducida y la mezcla se diluyó con 30 ml de agua. pH = 9 se ajustó usando una solución acuosa saturada de Na₂CO₃. El producto se extrajo luego tres veces usando 30 ml de acetato de etilo por vez. La solución se secó usando MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. Rendimiento 200 mg; R_f (acetato de etilo/metanol 10:1) = 0,1; MS (CI): 202 (M+1)+.

30 d) La 4-fluoro-N-(4-trifluorometil-indan-2-il)-benzamida se preparó de acuerdo con el método B). Rendimiento 57 mg; R_f (DIP) = 0,28; MS (CI): 324 (M+1)+

[M+H⁺] medido: 324

EJEMPLO 440: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-AMINO-1-(6-ETOXI-PIRIDAZIN-3-IL)-1H-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO

35 1. Ácido 5-amino-1-(6-etoxi-piridazin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico: 1,0 g de éster etílico de ácido 5-amino-1-(6-cloro-piridazin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico se disolvieron en 6 ml de etanol y se añadieron 4,5 ml de una solución acuosa 1 N de NaOH. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, el disolvente luego se eliminó a presión reducida. Se añadieron 20 ml de agua al residuo y el pH = 6 se ajustó usando una solución acuosa de HCl. La solución acuosa se extrajo tres veces con 100 ml de acetato de etilo por vez. La solución se secó usando MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. Rendimiento 200 mg, aceite viscoso; R_f (DIP) = 0,11; MS (CI) : 250 (M+1)+.

40 2. La indan-2- ilamida de ácido 5-amino-1-(6-etoxi-piridazin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico se sintetizó usando el método B). R_f (MTB/DIP 1:1) = 0,26.

[M+H⁺] medido: 365

EJEMPLO 441: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1-PIRIDIN-2-IL-1H-BENZOIMIDAZOL-5-CARBOXÍLICO

45 1. Éster metílico de ácido 3-piridin-2-il-3H-benzoimidazol-5-carboxílico como una mezcla con éster metílico de ácido 1-piridin-2-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico: 1,0 g de éster metílico de ácido benzoimidazol-5-carboxílico, 1,1 g de 2-fluoropiridina y 3,7 g de Cs₂CO₃ se disolvieron en 60 ml de DMF seca. La mezcla se agitó a 120 °C durante 8 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 200 ml de agua y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El producto precipitado se filtró y se secó a presión reducida. Rendimiento 500 mg, aceite amarillo pálido. R_f (MTB) = 0,13; MS (ES+) : 254 (M+1)+

50 2. Ácido 3-piridin-2-il-3H-benzoimidazol-5-carboxílico como una mezcla con ácido 1-piridin-2-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico: 400 mg de una mezcla de ésteres a) se disolvieron en 5 ml de metanol y se añadieron 1,9 ml de una

solución acuosa 1 N de NaOH. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadieron 10 ml de agua al residuo y el pH = 6 se ajustó usando una solución acuosa de HCl. El producto precipitado se filtró y se secó a presión reducida. Rendimiento 280 mg. Sólido amorfo. Rf (EE) = 0,14; MS (CI): 240 (M+1)+.

- 5 3. Indan-2-ilamida de ácido 3-piridin-2-il-3H-benzoimidazol-5-carboxílico como una mezcla con indan-2-ilamida de ácido 1-piridin-2-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico se sintetizó usando el procedimiento general B). Rf (EE) = 0,13; MS (ES+) : 355 (M+1)+.

[M+H⁺] medido: 355

10 **CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS (HPLC) PARA LOS EJEMPLOS ANTERIORES (a menos que se indique otra cosa)**

condición a	Merck Porospher 55x2 mm, 5 µ, gradiente: 95% de H ₂ O (0,05% de TFA) a 95% de acetonitrilo, 4 min, 95% de acetonitrilo 1,5 min, 0,5 ml/min)
condición b	YMC J'Sphere ODS H80, 33x2,1 mm, 3 µ, gradiente: 90% H ₂ O (0,05% de TFA) a 95% de acetonitrilo, 2,5 min, 95% de acetonitrilo 0,8 min, 1 ml/min)
condición c	LiChroCart 55-2, PuroSpher STAR; RP 18 e (MERCK), disolvente A: acetonitrilo/agua (90:10) + 0,5% de ácido fórmico; disolvente B: acetonitrilo/agua (10:90) + 0,5% de ácido fórmico; gradiente: 95% de B 0,5 min, 95% de B a 5% de B en 1,75 min, 5% de B 2,5 min; 1 ml/min
condición d	TLC, Silicagel 60, F254 (Merck), disolvente: n-heptano:acetato de etilo = 1:1
Los tiempos de retención se dan en minutos (para cada condición)	

Medición de la activación de la transcripción de eNOS

- 15 La activación de la transcripción de eNOS se midió tal como se describió en detalle en Li et al. "Activation of protein kinase C alpha and/or epsilon enhances transcription of the human endothelial nitric oxide synthase gene", Mol. Pharmacol. 1998; 53: 630-637. brevemente, se clonó un fragmento de 3,5 kB de longitud 5' del codón de partida del gen eNOS, se secuenció y se clonó en plásmidos de expresión de luciferasa de luciérnaga para controlar la activación del promotor eNOS por actividad del gen reportero. Se usó una línea celular endotelial humana estable transfectada y que expresa este constructo de promotor-reportero para el ensayo del compuesto. Las células se incubaron durante 18 h con compuestos.

- 20 Todos los compuestos se disolvieron antes en DMSO estéril. Se permitió una concentración final de 0,5% de DMSO en medio completo. La inducción de la expresión del gen reportero en estas células se midió usando un sistema de ensayo de luciferasa estándar (Promega, Cat. N.º E150) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La inducción de la luciferasa en células incubadas con compuestos se comparó con aquellas incubadas con disolvente solo. La relación de ambas actividades (relación de inducción de transcripción, IIR) se graficó en función de la concentración del compuesto.
- 25 Típicamente, los valores TIR se iniciaron en bajas concentraciones a una relación 1, indicando ningún efecto de compuesto y se extendieron hasta que un valor TIR máximo TIR_(max) indique el aumento de la transcripción de eNOS. Los valores de EC₅₀ de las relaciones de inducción de la transcripción en función de la concentración del compuesto se determinaron gráficamente.

- 30 El efecto de los compuestos sobre la transcripción de eNOS se confirmó en un segundo ensayo en base a la detección de la proteína eNOS. Se aislaron células endoteliales de la cuerda de la vena umbilical humana primaria (HUVEC) y se cultivaron de acuerdo con procedimientos estándar. Las células confluentes se incubaron con compuestos durante 18 h y el efecto sobre la expresión de proteína eNOS se determinó por medio de un procedimiento de Western blot cuantitativo. Después de la incubación de los compuestos, se lisaron HUVEC en tampón helado de lisis que contenía 10 mM de Tris-HCl, pH 8,0, 1% de SDS e inhibidores de proteasa. El lisado se sometió a electroforesis en gel de poliacrilamida desnaturalizante estándar y se sometió a blot de membranas de nitrocelulosa. Usando un anticuerpo monoclonal primario específico (Transduction Laboratories, Reino Unido) y anticuerpo secundario rotulado con fosfatasa alcalina (Jackson Labs), se visualizó una banda de proteína eNOS específica y se cuantificó en base a un método de detección de quimiofluorescencia.
- 35

Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Compuesto N.º	EC-50 (µM)	TIR(max)
1 ^a	6,0	2,80
1b	0,2	3,00
6	1,2	2,55
7	0,1	2,57
21	0,8	4,10
22	7,0	2,10
23	5,0	2,20
24	2,5	2,88
25	12	2,70
26	0,9	3,80
27	0,2	3,60
28	2,5	4,40
29	0,8	3,80
31	6,0	3,05
32	1,7	4,00
33	4,0	3,30
34	1,7	3,40
41	0,18	2,4
61	0,7	2,60
66	0,14	2,7
69	0,4	4,20
73	0,7	4,00
185	27	2,4
187	4,4	2,5
189	10	2,2
203	16	2,7

ES 2 425 939 T3

Compuesto N.º	EC-50 (µM)	TIR(max)
216	0,7	2,8
230	0,820	4
233	13	2,5
236	22	2
237	7,7	2,5
243	0,110	2,8
248	7,8	2,8
249	15	2,5
250	58	2,5
253	13	2,2
257	4,3	2,7
262	5,8	2,8
263	13	2,5
264	0,580	2,9
265	0,183	2,7
266	22	2,5
267	2,8	2,5
268	0,485	3
272	1,6	2,9
273	2,6	2,8
274	21	
275	0,559	3
276	0,157	3
277	4,1	3
281	0,684	3
282	16	2,3

ES 2 425 939 T3

Compuesto N.º	EC-50 (µM)	TIR(max)
283	15	2,5
286	26	2,6
287	13	2,9
289	0,142	2,6
291	0,238	2,8
292	0,039	2,9
296	13	2,5
302	27	2,8
306	0,263	2,7
312	16	2,2
314	12	2,2
315	16	2,2
317	0,197	2,9
319	25	2,4
320	12	3
321	9,6	2,5
322	23	2,3
324	2,1	1,7
327	2,6	2,5
328	24	2,4
329	2,2	1,5
330	12	2,2
331	0,147	2,8
332	4,0	2
335	0,943	2,7
341	22	2,5

ES 2 425 939 T3

Compuesto N.º	EC-50 (µM)	TIR(max)
342	0,287	3
346	26	2,6
350	0,523	2,9
358	4,7	2,5
360	10	2,6
361	21	2,5
364	2,1	2,9
365	0,250	3
366	37	2,5
368	17	2,5
372	1,6	2,7
375	8,0	2,3
376	5,3	2,4
382	21	2,5
386 ^a	5,1	3,3
386B	0,309	2,5
387	32	2,6
388	1,1	2,4
396 ^a	0,6	3,55
408	11	2,5
427	3,7	2,5
428	0,841	2,8
429	0,6	2,8
432	9,6	2,5
433	19	2,6
435	14	2,5

Compuesto N.º	EC-50 (µM)	TIR(max)
436	18	2,6

Modelos animales

Todos los experimentos animales se realizaron de acuerdo con la ley alemana de protección de animales y las directivas para el uso de animales experimentales tal como se brinda en la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals de los US National Institutes of Health.

Animales y tratamiento (experimentos A - C)

Se usaron ratones deficientes de ApoE y eNOS (antecedente C₅7BL/6J, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me). Todos los animales tenían 10 - 12 semanas de edad y pesaban 22 a 28 g. Tres días antes de la cirugía, los ratones se dividieron en 4 grupos (apoE control, n=10-12; apoE con compuestos de ensayo, n = 10-12; eNOS control, n=10-12; eNOS con compuestos de ensayo, n=10-12) y recibieron una comida para roedores estándar (que contenía 4 % de grasa y 0,001 % de colesterol; a continuación, designado como grupo placebo) o una comida para roedores estándar + compuesto de ensayo (10 ó 30 mg/kg/d p.o.).

A. Un efecto antihipertensivo en ratones knockout ApoE

Se determinó la presión sanguínea en ratones conscientes usando un sistema tail-cuff computadorizado (Visitech Systems, Apex, Nc). Después del tratamiento de ratones deficientes de ApoE y ratones deficientes de eNOS con los compuestos de ensayo, se comparó la presión sanguínea con los resultados obtenidos con un tratamiento con placebo.

Para el compuesto 21, después de 4 meses de tratamiento de ratones deficientes de ApoE, la presión sanguínea se redujo de modo significativo ($p < 0,05$) en el grupo de 30 mg/kg/d en comparación con el tratamiento con placebo (92 ± 5 mmHg versus 115 ± 2 mmHg). No se pudo observar una reducción de la presión sanguínea con una dosis similar en ratones deficientes de eNOS después de 4 semanas de tratamiento.

B. Inhibición de la formación de la neoíntima y aterogénesis (manguito de la arteria femoral)

Después de 3 días de tratamiento de ratones deficientes de ApoE con el respectivo compuesto (10 mg/kg/d comprimido en comida), se anestesió a los animales con una inyección intraperitoneal de pentobarbital (60 mg/kg) seguido de una inyección intramuscular de xilazina (2 mg/kg) y se colocó un manguito alrededor de la arteria femoral tal como se describió en Moroy et al. (J Clin Invest. 101:1225-32, 1998). Brevemente, se diseccionó la arteria femoral izquierda. Se colocó un manguito no oclusivo de 2,0 mm de polietileno hecho de tubos PE-50 (diámetro interno 0,56 mm, diámetro externo 0,965 mm, Becton Dickinson, Mountain View, Ca) alrededor de la arteria y se cosió en el lugar con dos suturas 7-0. La arteria femoral derecha se aisló de los tejidos circundantes pero no se colocó un manguito. El tratamiento con el respectivo compuesto se continuó durante 14 días después de la cirugía. Luego los animales fueron sacrificados. Se extrajo la aorta para la determinación de las expresiones vasculares de eNOS por western blot cuantitativo. Ambas arterias femorales se recogieron, se fijaron en formalina y se embebieron en parafina. Se cortaron 20 secciones transversales (10 µm) de la porción con manguito de la arteria femoral izquierda y del correspondiente segmento de la arteria derecha. Se sometieron las secciones a tinción estándar con hematoxilina y eosina. Se realizaron análisis morfológicos usando un programa de ordenador de análisis por imágenes (LeicaQWin, Leica Imaging Systems, Cambridge, Gran Bretaña). Para cada sección transversal, se determinaron el área del lumen, la neoíntima y la media. Para este fin, la neoíntima se definió como el área entre el lumen y la lámina elástica interna y la media se definió como el área entre la lámina elástica interna y externa. La relación entre el área de la neoíntima y el área de la media se expresó como relación de neoíntima/media.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención reducen la formación mal adaptada de la neoíntima en este modelo. El compuesto 21 redujo la formación de la neoíntima en un factor de 2, reduciendo la relación de neoíntima a media de $0,39 \pm 0,07$ en el grupo de placebo a $0,170 \pm 0,04$ en el grupo de compuesto. En paralelo, la expresión de eNOS vascular se mejoró en un factor de 2,1. No se pudo demostrar un efecto de los compuestos de acuerdo con la presente invención en un ensayo similar usando ratones deficientes de eNOS en vez de ratones knockout ApoE.

C. Prevención de la formación de placa aterosclerótica en el tratamiento crónico

Los ratones deficientes ApoE se trataron durante 16 semanas con el respectivo compuesto comprimido en comida y finalmente se sacrificaron. Las aortas se eliminaron de cada ratón, se fijaron en formalina y se embebieron en parafina. La formación de placa se midió por medio de lesiones lipídicas en las aortas (del arco aórtico al diafragma) y se analizó por tinción de rojo O. Para cuantificar el efecto del respectivo compuesto sobre la expresión de eNOS vascular, se usaron arterias femorales en este experimento.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención reducen la formación de placa. Respecto del compuesto 21, se redujo significativamente la formación de placa ($5,2 \pm 1\%$ versus $13,3 \pm 2,6$ en el grupo de placebo, los valores en el tamaño de placa general en % de la superficie total). Se halló que la expresión de eNOS vascular era 1,75 veces regulada hacia arriba en el grupo de tratamiento.

5 **D. Mejora de la función coronaria en ratones enfermos deficientes de ApoE**

10 Se usaron en los experimentos ratones C₅₇BL/6J viejos machos de tipo salvaje (Charles River Wiga GmbH, Sulzfeld) y ratones deficientes apoE (antecedentes C₅₇BL/6J, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me) de 6 meses de edad y que pesaban 28 a 36 g. Los ratones se dividieron en 3 grupos (C₅₇BL/6, n=8; apoE control, n=8; apoE con el respectivo compuesto, n=8) y recibieron durante 8 semanas ya sea una comida para roedores estándar (con 4% de grasa y 0,001% de colesterol) o una comida para roedores estándar + respectivo compuesto (30 mg/kg/d p.o.).

15 Los ratones se anestesiaron con pentobarbitona sódica (100 mg/kg i.p.) y los corazones se cortaron rápidamente y se colocaron en un tampón de perfusión helado. La aorta se encanuló y se conectó con un aparato de perfusión (HUGO SACHS ELECTRONICS, Freiburg, Alemania) que se inició inmediatamente a una presión de perfusión constante de 60 mm Hg. Los corazones de perfundieron de una forma retrógrada con tampón modificado de bicarbonato de Krebs, equilibrado con 95% de O₂ y 5% de CO₂ y se mantuvo a 37,5° C.

20 Un pequeño tubo biselado (PE 50) se pasó a través de una vena pulmonar en el ventrículo izquierdo y se empujó a través de la pared ventricular, se ancló en el ápice por un extremo estriado y se conectó a un micromanómetro de punta (Millar 1,4 French). La aurícula izquierda se encanuló a través de la misma vena pulmonar y el corazón se cambió al modo de trabajo con una presión de precarga constante de 10 mm Hg y una presión después de la carga de 60 mm Hg. La salida aórtica y la entrada auricular se midieron continuamente usando sondas de flujo ultrasónico (HSE/Transonic Systems Inc.). Se calculó el flujo coronario como la diferencia entre el flujo auricular y el flujo aórtico. Se digitaron todos los datos hemodinámicos a una velocidad de muestreo de 1000 Hz y se registraron con una PC usando software especializado (HEM, Notocord).

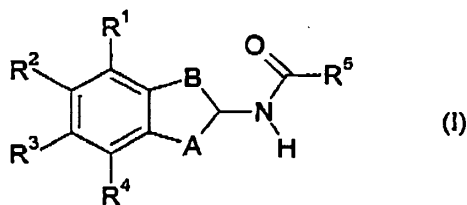
25 Los corazones se dejaron estabilizar durante 30 min. Todos los datos hemodinámicos funcionales se midieron durante el estado estable y durante la carga de volumen y presión.

Las curvas de la función ventricular izquierda se construyeron variando la presión de precarga. Para la adquisición de las curvas de precarga, se fijó la poscarga a 60 mm Hg y la precarga se ajustó en etapas de 5 mm Hg en un rango de 5 a 25 mm Hg. Los corazones se dejaron estabilizar en condiciones de líneas de base entre carga de presión y de volumen.

30 Los corazones aislados de animales deficientes de ApoE mostraron un flujo coronario menor en este ensayo en comparación con los ratones de tipo salvaje C₅₇B16 ($3,6$ ml/min versus $4,95$ ml/min). El tratamiento de animales deficientes de ApoE con los compuestos de acuerdo con la presente invención incrementa el flujo coronario. Esto también mejora el flujo coronario dependiente de la precarga y reduce la incidencia de arritmias ventriculares como un indicador para la eficacia antiisquémica. Respecto del compuesto 21, se mejoró el flujo coronario a 5 ml/min comparable con los niveles de ratones de tipo salvaje no enfermos y también se observaron la mejora en el flujo coronario dependiente de la precarga y la reducción de la incidencia de las arritmias ventriculares.

REIVINDICACIONES

1. Una indanilamina acilada de acuerdo con la fórmula general (I) en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una de sus mezclas en cualquier relación o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



5 en donde

R^1 es H, halógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R^2 y R^3 son cada uno H;

R^4 tiene, de modo independiente, el mismo significado que R^1 ;

A y B son cada uno CH_2 ;

10 R^5 es fenilo o un grupo Hetar, dos los cuales pueden no estar sustituidos o pueden llevar uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: F; Cl; Br, alquilo C_1-C_3 ; alcoxi C_1-C_3 -metilo; 2-amino-3,3,3-trifluoro-propilo; CF_3 , alcan C_3-C_5 -diilo; fenilo; heteroarilo; bencilo; heteroaril-metilo; OH; alcoxi C_1-C_3 , fenoxi; trifluorometoxi; 2,2,2-trifluoroetoxi; (alquil C_1-C_4)COO; (alquil C_1-C_3)mercapto; fenilmercapto; (alquil C_1-C_3)sulfonilo; fenilsulfonilo; NH_2 ; (alquil C_1-C_4)amino; di(alquil C_1-C_4)amino; (alquil C_1-C_3)-CONH-; (alquil C_1-C_3)- SO_2NH -; (alquil C_1-C_3)-CO; fenil-CO; $-OCH_2O$ -; $-OCF_2O$ -; $-CH_2CH_2O$ -; COO(alquil C_1-C_4); $-CONH_2$; $-CONH$ (alquil C_1-C_4); $-CON$ (di(alquil C_1-C_4))); CN; $-SO_2NH_2$; $-SO_2NH$ (alquil C_1-C_4); $-SO_2N$ (di(alquil C_1-C_4))); pirrolidinilo; piperidinilo; morfolinilo; y tiomorfolinilo; en donde todos los heteroarilo, fenilo, grupos que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho fenilo o dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C_1-C_3 , OH, alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ;

20 heteroarilo es un heterociclo aromático seleccionado del grupo que consiste en: pirrolilo, tienilo, tiazoliilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo y pirimidinilo;

el grupo Hetar es un heterociclo aromático seleccionado del grupo que consiste en: furilo, pirrolilo, tienilo, tlazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, benzotiofenilo e indazolilo;

siempre que, en caso de que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 sean todos H, R^5 no sea fenilo no sustituido, piridilo no sustituido, fenilo monosustituido con halógeno, 5-cloro-2-etoxifenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 5-bromo-2-metoxifenilo o quinoxalin-2-ilo; en caso de que R^5 sea fenilo, R^1 no sea metilo.

2. Una indanilamina acilada en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una de sus mezclas en cualquier relación o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en la fórmula (I)

R^1 es H, halógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R^2 , R^3 y R^4 son cada uno H;

A y B son cada uno CH_2 ;

35 R^5 está seleccionado del grupo que consiste en: 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-(alcoxi C_1-C_3)-fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-cloro-2-metilfenilo, 2-hidroxi-4-metilfenilo, 2-hidroxi-4-etoxifenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 4-fenoxifenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 1-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-fluoro-fenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(2-hidroxi-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-(4-ciano-fenil)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2,4-dimetil-oxazol-5-ilo, 2,4-dimetil-pirimidin-5-ilo, 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo, 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilo, 2,6-dicloro-pirid-3-ilo, 2,6-dimetoxi-pirid-3-ilo, 2,6-dimetil-pirid-3-ilo, 2-amino-4,6-dimetil-pirid-3-ilo, 2-amino-6-cloro-pirid-3-ilo, 2-amino-pirid-3-ilo, 2-cloro-6-metil-pirid-3-ilo, 2-cloro-pirid-4-ilo, 2-ciclopropil-4-metil-tiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metil-tiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-pirid-4-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 2-hidroxi-6-metil-pirid-3-ilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metil-3H-benzimidazol-5-ilo, 2-metil-pirid-3-ilo, 2-metil-6-trifluorometil-pirid-3-ilo, 2-metil-tiazol-5-ilo, 2-morfolin-4-il-piridin-4-ilo, 2-morfolin-4-il-pirimidin-5-ilo, 2-pirrolidin-1-il-piridin-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3-

amino-5,6-dimetil-pirazin-2-ilo, 3-amino-5-metil-pirazin-2-ilo, 3-amino-pirazin-2-ilo, 3-dimetilamino-4-metil-fenilo, 3-dimetilamino-fenilo, 3H-benzoimidazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 3-metansulfonilamino-2-metil-fenilo, 3-metansulfonilamino-fenilo, 3-metil-isoxazol-4-ilo, 3-morfolin-4-il-fenilo, 3-piperidin-1-il-fenilo, 3-pirrolidin-1-il-fenilo, 4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilo, 4,6-dimetil-pirid-3-ilo, 4-amino-2-etilsulfanil-pirimidin-5-ilo, 4-amino-2-metilpirimidin-5-ilo, 4-cloro-3-metansulfonilamino-fenilo, 4-cloro-3-sulfamoi-fenilo, 4-metil-3-metilamino-fenilo, 4-metil-tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, 5-amino-1-fenil-1H-piridol-4-ilo, 5-metansulfonil-2-metil-fenilo, 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 5-metil-pirid-3-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-ciano-pirid-3-ilo, 6-dimetilamino-pirid-3-ilo, 6-metoximetil-pirid-3-ilo, 6-metoxi-pirid-3-ilo, 6-metil-2-metilamino-pirid-3-ilo, 6-metilamino-pirazin-2-ilo, 6-metil-pirid-3-ilo, 6-morfolin-4-il-pirid-3-ilo, 6-pirrolidin-1-il-pirid-3-ilo, 6-trifluorometil-pirid-3-ilo, pirimidin-4-ilo, 4-metilsulfanilfenilo, 4-etilsulfanilfenilo, 3-metoxycarbonilfenilo, 4-metoxycarbonilfenilo, 3-etoxycarbonilfenilo, 4-etoxycarbonilfenilo, 2-bromo-4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3-cloro-4-(propan-2-sulfonil)-tiofen-2-ilo, 4-bromo-2-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 2-metil-tiofen-3-ilo, 3-cloro-4-metil-tiofen-2-ilo, 5-bromo-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 4-metil-tiofen-2-ilo, 3-metil-tiofen-2-ilo, 5-acetil-tiofen-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-etilaminofenilo, 4-metilaminofenilo, 2-aminofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-4-metil-fenilo, 4-cloro-3-etil-fenilo, 2-cloro-3-metil-fenilo, 2-metil-fenilo, 2-acetoxi-4-metil-fenilo, 2-acetoxi-4-etoxi-fenilo, 2-acetoxi-4-metoxi-fenilo, 1,1-dimetil-indan-4-ilo, 3-isobutirilamino-fenilo, 2-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-bromo-5-metil-tiofen-2-ilo, 3-cloro-6-fluoro-benzo[b]tiofen-2-ilo y 3,4-dicloro-benzo[b]tiofen-2-ilo.

3. Una indanilamina acilada en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una de sus mezclas en cualquier relación o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde en la fórmula (I) cada uno de los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es H.

4. Una indanilamina acilada en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una de sus mezclas en cualquier relación o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde en la fórmula (I) R^5 está seleccionado del grupo que consiste en 4-fluorofenilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 5-bromo-tiofen-2-ilo, 4-bromo-2-cloro-fenilo y 2-bromo-4-cloro-fenilo.

5. Una indanilamina acilada o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, seleccionada del grupo que consiste en: N-indan-2-il-4-trifluorometil-benzamida, indan-2-ilamida del ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico, 2-hidroxi-N-indan-2-il-4-metil-benzamida, 4-etilsulfanil-N-indan-2-il-benzamida, indan-2-ilamida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico, indan-2-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico, indan-2-ilamida del ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico, indan-2-ilamida del ácido 1H-indol-6-carboxílico, éster 2-(indan-2-ilcarbamoil)-5-metil-fenílico de ácido acético, 2-amino-N-indan-2-il-benzamida, indan-2-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico, indan-2-ilamida del ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida del ácido 3-cloro-4-metil-tiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida del ácido 3-metil-tiofen-2-carboxílico, N-indan-2-il-4-metilamino-benzamida, N-indan-2-il-4-metilsulfanil-benzamida, indan-2-ilamida del ácido 3-cloro-4-(propan-2-sulfonil)-tiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida del ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico, indan-2-ilamida del ácido 5-acetil-tiofen-2-carboxílico y 2-cloro-N-indan-2-il-6-metil-nicotinamida.

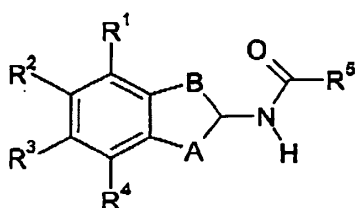
6. Una indanilamina acilada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, seleccionada del grupo que consiste en 4-bromo-2-cloro-N-indan-2-il-benzamida y 2-bromo-4-cloro-N-indan-2-il-benzamida.

7. Una indanilamina acilada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que es indan-2-ilamida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico.

8. Una indanilamina acilada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que es indan-2-ilamida del ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico.

9. Una indanilamina acilada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una de sus mezclas en cualquier relación o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar como producto farmacéutico.

10. El uso de una indanilamina acilada en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una de sus mezclas en cualquier relación o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con la fórmula general (I),



I

en donde

R^1 es H, halógeno o alquilo C_1 - C_4 ;

R² y R³ son cada uno H;

R⁴ tiene, de modo independiente, el mismo significado que R¹;

A y B son cada uno CH₂;

5 R⁵ es fenilo o un grupo Hetar dos los cuales pueden no estar sustituidos o pueden llevar uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: F; Cl; Br; alquilo C₁-C₃; alcoxi C₁-C₃-metilo; 2-amino-3,3,3-trifluoro-propilo; CF₃; alcan C₃-C₅-diilo; fenilo; heteroarilo; bencilo; heteroaril-metilo; OH; alcoxi C₁-C₃; fenoxi; trifluorometoxi; 2,2,2-trifluoroetoxi; (alquil C₁-C₄)COO; (alquil C₁-C₃)mercapto; fenilmercapto; (alquil C₁-C₃)sulfonilo; fenilsulfonilo; NH₂; (alquil C₁-C₄)amino; di(alquil C₁-C₄)amino; (alquil C₁-C₃)-CONH-; (alquil C₁-C₃)-SO₂NH-; (alquil C₁-C₃)-CO; fenil-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(alquil C₁-C₄); -CONH₂; -CONH(alquil C₁-C₄); -CON(di(alquil C₁-C₄)); CN; -SO₂NH₂; -SO₂NH(alquil C₁-C₄); -SO₂N(di(alquil C₁-C₄)); pirrolidinilo; piperidinilo; morfolinilo; y tiomorfolinilo; en donde todos los heteroarilo, fenilo, grupos que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho fenilo o dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

15 heteroarilo es un heterociclo aromático seleccionado del grupo que consiste en: pirrolilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo y pirimidinilo;

el grupo Hetar es un heterociclo aromático seleccionado del grupo que consiste en: furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, benzotiofenilo e indazolilo;

20 para la preparación de un medicamento para la estimulación de la expresión de la NO-sintasa endotelial.

11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde en la fórmula (I)

R¹ es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R², R³ y R⁴ son cada uno H;

A y B son cada uno CH₂;

25 R⁵ está seleccionado del grupo que consiste en: 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-(alcoxi C₁-C₃)-fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-cloro-2-metilfenilo, 2-hidroxi-4-metilfenilo, 2-hidroxi-4-etoxifenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 4-fenoxifenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 1-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-fluoro-fenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(2-hidroxi-piridin-4-il)-1H-benzimidazol-5-ilo, 2-(4-ciano-fenil)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2,4-dimetil-oxazol-5-ilo, 2,4-dimetil-pirimidin-5-ilo, 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo, 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-piridin-ilmetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilo, 2,6-dicloro-pirid-3-ilo, 2,6-dimetoxi-pirid-3-ilo, 2,6-dimetil-pirid-3-ilo, 2-amino-4,6-dimetil-pirid-3-ilo, 2-amino-6-cloro-pirid-3-ilo, 2-amino-pirid-3-ilo, 2-cloro-6-metil-pirid-3-ilo, 2-cloro-pirid-4-ilo, 2-ciclopropil-4-metil-tiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metil-tiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-pirid-4-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 2-hidroxi-8-metil-pirid-3-ilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metil-3H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metil-pirid-3-ilo, 2-metil-6-trifluorometil-pirid-3-ilo, 2-metil-tiazol-5-ilo, 2-morfolin-4-il-piridin-4-ilo, 2-morfolin-4-il-pirimidin-5-ilo, 2-pirrolidin-1-il-piridin-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3-amino-5,6-dimetil-pirazin-2-ilo, 3-amino-5-metil-pirazin-2-ilo, 3-amino-pirazin-2-ilo, 3-dimetilamino-4-metil-fenilo, 3-dimetilamino-fenilo, 3H-benzoimidazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 3-metansulfonilamino-2-metil-fenilo, 3-metansulfonilamino-fenilo, 3-metil-isoxazol-4-ilo, 3-morfolin-4-il-fenilo, 3-piperidin-1-il-fenilo, 3-pirrolidin-1-il-fenilo, 4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilo, 4,6-dimetil-pirid-3-ilo, 4-amino-2-etilsulfanil-pirimidin-5-ilo, 4-amino-2-metilpirimidin-5-ilo, 4-cloro-3-metansulfonilamino-fenilo, 4-cloro-3-sulfamoi-fenilo, 4-metil-3-metilamino-fenilo, 4-metil-tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-ilo, 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metansulfonil-2-metil-fenilo, 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 5-metil-pirid-3-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-ciano-pirid-3-ilo, 6-dimetilamino-pirid-3-ilo, 6-metoximetil-pirid-3-ilo, 6-metoxi-pirid-3-ilo, 6-metil-2-metilamino-pirid-3-ilo, 6-metilamino-pirazin-2-ilo, 6-metil-pirid-3-ilo, 6-morfolin-4-il-pirid-3-ilo, 6-pirrolidin-1-il-pirid-3-ilo, 6-trifluorometil-pirid-3-ilo, pirimidin-4-ilo, 4-metilsulfanilfenilo, 4-etilsulfanilfenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 3-etoxicarbonilfenilo, 4-etoxicarbonilfenilo, 2-bromo-4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3-cloro-4-(propan-2-sulfonil)-tiofen-2-ilo, 4-bromo-2-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 2-metil-tiofen-3-ilo, 3-cloro-4-metil-tiofen-2-ilo, 5-bromo-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 4-metil-tiofen-2-ilo, 3-metil-tiofen-2-ilo, 5-acetil-tiofen-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-etilaminofenilo, 4-metilaminofenilo, 2-aminofenilo, 4-bromo-2-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-4-metil-fenilo, 4-cloro-3-metil-fenilo, 2-cloro-3-metil-fenilo, 2-metil-fenilo, 2-acetoxi-4-metil-fenilo, 2-acetoxi-4-etoxi-fenilo, 2-acetoxi-4-metoxi-fenilo, 1,1-dimetil-indan-4-ilo, 3-isobutirilamino-fenilo, 2-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-bromo-5-metil-tiofen-2-ilo, 3-cloro-6-fluoro-benzo[b]tiofen-2-ilo y 3,4-dicloro-benzo[b]tiofen-2-ilo.

55 12. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, en donde en la fórmula (I) cada uno de los grupos R¹, R², R³ y R⁴ es H.

- 13.** El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en donde en la fórmula (I) F⁵ está seleccionado del grupo que consiste en 4-fluorofenilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 5-bromo-tiofen-2-ilo, 4-bromo-2-cloro-fenilo y 2-bromo-4-cloro-fenilo.
- 14.** El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en donde la indanilamina acilada está seleccionada del grupo que consiste en: N-indan-2-il-4-trifluorometil-benzamida, indan-2-ilamida del ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico, 2-hidroxi-N-indan-2-il-4-metil-benzamida, 4-etilsulfanil-N-indan-2-il-benzamida, indan-2-ilamida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico, indan-2-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico, indan-2-ilamida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-5-carboxílico, indan-2-ilamida del ácido 1H-indol-6-carboxílico, éster 2-(indan-2-ilcarbamoil)-5-metil-fenílico del ácido acético, 2-amino-N-indan-2-il-benzamida, indan-2-ilamida del ácido 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico, indan-2-ilamida del ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida del ácido 3-cloro-4-metil-tiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida del ácido 3-metil-tiofen-2-carboxílico, N-indan-2-il-4-metilamino-benzamida, N-indan-2-il-4-metilsulfanil-benzamida, indan-2-ilamida del ácido 3-cloro-4-(propan-2-sulfonyl)-tiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida del ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico, indan-2-ilamida del ácido 5-acetil-tiofen-2-carboxílico y 2-cloro-N-indan-2-il-6-metil-nicotinamida.
- 15.** El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en donde la indanilamina acilada está seleccionada del grupo que consiste en 4-bromo-2-cloro-N-indan-2-il-benzamida y 2-bromo-4-cloro-N-indan-2-il-benzamida.
- 16.** El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en donde la indanilamina acilada es indan-2-ilamida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico.
- 17.** El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en donde la indanilamina acilada es indan-2-ilamida del ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico.
- 18.** El uso de un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 17 en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una de sus mezclas en cualquier relación o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, angina pectoris estable o inestable, enfermedad cardíaca coronaria, angina de Prinzmetal, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis, enfermedad oclusiva arterial periférica, disfunción endotelial, aterosclerosis, reestenosis, daño del endotelio después de PTCA, hipertensión, hipertensión esencial, hipertensión pulmonar, hipertensión secundaria, hipertensión renovascular, glomerulonefritis crónica, disfunción eréctil, arritmia ventricular, diabetes, complicaciones diabéticas, nefropatía, retinopatía, angiogénesis, asma bronquial, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, osteoporosis, rendimiento de la memoria restringido o una capacidad restringida de aprendizaje o para reducir el riesgo cardiovascular de mujeres posmenopáusicas o después de la ingesta de anticonceptivos.
- 19.** El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el medicamento es para el tratamiento de angina pectoris estable o inestable, enfermedad cardíaca coronaria, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, trombosis, enfermedad oclusiva arterial periférica, disfunción endotelial, aterosclerosis, reestenosis, daño del endotelio después de PTCA, hipertensión o complicaciones diabéticas.
- 20.** Una preparación farmacéutica que comprende una dosis efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una de sus mezclas en cualquier relación, y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 21.** Una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, que está en forma de una píldora, comprimido, comprimido recubierto, comprimido recubierto con azúcar, gránulo, cápsula de gelatina dura o blanda, solución acuosa, alcohólica u oleosa, jarabe, emulsión o suspensión, supositorio, solución para inyección o infusión, ungüento, tintura, spray, sistemas terapéuticos transdérmicos, spray nasal, mezcla en aerosol, microcápsula, implante o varilla.
- 22.** Un método para la síntesis de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende la reacción de acoplamiento de la respectiva indanilamina con un ácido apropiado o cloruro de ácido en presencia de una base apropiada y/o un agente de acoplamiento apropiado, opcionalmente seguido de una funcionalización del compuesto así obtenido.