

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 847**

51 Int. Cl.:

C07C 237/22 (2006.01) **A61P 13/12** (2006.01)

C07D 213/82 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61K 31/421 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61K 31/4402 (2006.01)

A61K 31/455 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

C07D 307/84 (2006.01)

C07D 333/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.05.2014 PCT/JP2014/062218**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.11.2014 WO14181788**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2014 E 14794817 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 2995611**

54 Título: **Derivado de glicinamida α -sustituido**

30 Prioridad:

08.05.2013 JP 2013098835

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

11.12.2017

73 Titular/es:

**KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
19-48, Yoshino
Matsumoto-shi, Nagano 399-8710, JP**

72 Inventor/es:

**HIRASAWA, HIDEAKI;
KAWAMURA, NAOHIRO y
KOBAYASHI, JUNICHI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 645 847 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

Derivado de glicinamida α -sustituido5 **[Campo técnico]**

La presente invención se refiere a un derivado de glicinamida α -sustituido que es útil como un medicamento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica que comprende el mismo y un uso farmacéutico del mismo.

10

[Técnica anterior]

Los canales del potencial del receptor transitorio (TRP) son canales catiónicos no selectivos activados por diversos estímulos tales como temperatura, compuestos químicos, etc., y divididos en familias TRPM, TRPA, TRPV, TRPC, TRPP, TRPML y TRPN. Adicionalmente, la familia TRPM incluye canales TRPM1, TRPM2, TRPM3, TRPM4a, TRPM4b, TRPM5, TRPM6, TRPM7 y TRPM8 (Véase, por ejemplo, la Bibliografía no relacionada con patentes 1).

15

TRPM8, también conocido como CMR1 (receptor 1 sensible al frío y al mentol), es el octavo miembro de la familia de TRPM clonado en 2002 (Véase, por ejemplo, la Bibliografía no relacionada con patentes 2), y se activa por temperatura fría (8°C-28°C) o compuestos químicos que provocan sensación de frío, tales como mentol o icilina (Véase, por ejemplo, la Bibliografía no relacionada con patentes 1 y 2). Además del nervio aferente primario (fibras A-delta y C) y el nervio trigémino, también se informa sobre la expresión de TRPM8 en papilas gustativas, endotelio vascular, aorta, arterias pulmonares, próstata, tracto genital masculino (Véase, ejemplo, la Bibliografía no relacionada con patentes 3), fibras nerviosas diseminadas en el suburotelio humano (véase, por ejemplo, la Bibliografía no relacionada con patentes 4), cáncer de próstata (Véase, por ejemplo, la Bibliografía no relacionada con patentes 5) y carcinoma escamoso oral (Véase, por ejemplo, la Bibliografía no relacionada con patentes 6).

20

25

En ratones con el gen TRPM8 desactivado, se observan tanto la falta de percepción de frío como la deficiencia de hipersensibilidad a la estimulación por frío después de una lesión o inflamación del nervio (véase, por ejemplo, la Bibliografía no relacionada con patentes 3).

30

En trastornos del sistema nervioso, se informó sobre el aumento de la expresión de TRPM8 y la participación en la hipersensibilidad al frío en ratas con lesión del nervio ciático (Véase, por ejemplo, la Bibliografía no relacionada con patentes 7). Se informa de que la lesión del nervio periférico provocada por oxaliplatino aumenta la expresión de TRPM8 en ratones y ratas, y que TRPM8 está implicado en la hipersensibilidad al frío provocada por oxaliplatino (Véase, por ejemplo, la Bibliografía no relacionada con patentes 8 y 9). Debido al hecho de que los pacientes que toman oxaliplatino tienen una mayor reactividad al mentol en comparación con voluntarios sanos, se considera que TRPM8 está involucrado en el dolor neuropático periférico provocado por oxaliplatino tanto en seres humanos como en roedores (véase, por ejemplo, la Bibliografía no relacionada con patentes 10).

35

40

Con respecto a las enfermedades del tracto urinario, se informa que TRPM8 está involucrado en los síntomas de micción frecuente provocados por la temperatura fría en ratas (véase, por ejemplo, la Bibliografía no relacionada con patentes 11). Debido a la expresión en neuronas que proyectan axones dicotomizantes en la piel y la vejiga de ratas, se considera que TRPM8 está implicado en la urgencia urinaria provocada por el frío (véase, por ejemplo, la Bibliografía no relacionada con patentes 12). En gatos y pacientes con trastornos del sistema nervioso central superior tales como accidente cerebrovascular y lesión de la médula espinal, la infusión de una pequeña cantidad de agua fría en la vejiga provoca un reflejo de micción que no se observa en voluntarios normales, y este reflejo se incrementa mediante la adición de mentol (Véase, por ejemplo, la Bibliografía no relacionada con patentes 13 y 14). En los gatos, este reflejo disminuye de acuerdo con la desensibilización de las fibras C, de manera que se considera que las fibras C sensibles al mentol están implicadas en el reflejo (Véase, por ejemplo, la Bibliografía no relacionada con patentes 13).

45

50

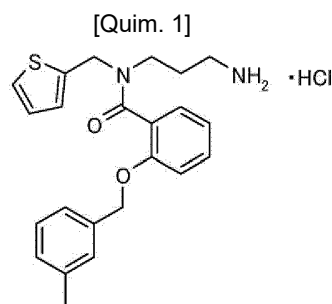
En pacientes con hiperactividad idiopática del detrusor o síndrome de vejiga dolorosa, se informa de que la expresión de TRPM8 aumenta en las fibras nerviosas en el suburotelio y que la expresión de TRPM8 se correlaciona con la frecuencia de las puntuaciones de micción y dolor (Véase, por ejemplo, la Bibliografía no relacionada con patentes 15). Por lo tanto, es probable que TRPM8 desempeñe un papel importante en la vía aferente de la vejiga durante el llenado de la vejiga.

55

En consecuencia, se espera tratamiento o prevención de enfermedades o síntomas causados por la activación de TRPM8 mediante la inhibición de TRPM8.

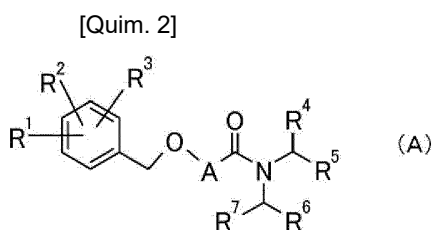
60

Mientras tanto, como compuesto que inhibe TRPM8, se conoce el hidrocloruro de *N*-(3-aminopropil)-2-[[[3-metilfenil]metil]oxi]-*N*-(2-tienilmetil)benzamida (en lo sucesivo, a veces denominado AMTB).



5 En ratas anestesiadas, AMTB suprime la frecuencia de contracciones rítmicas de la vejiga y respuestas reflejo nociceptivas a la distensión de la vejiga. Sin embargo, después de una dosis alta de administración de AMTB, se observa la disminución de la presión arterial promedio, por lo que todavía hay problemas (véase, por ejemplo, la Bibliografía no relacionada con patentes 16).

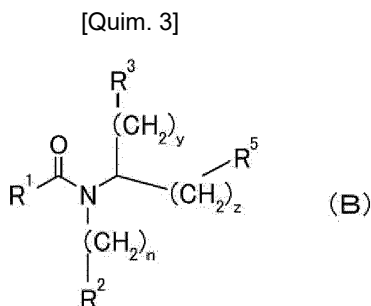
10 El AMTB también se ha descrito como Ejemplos de un compuesto representado por la fórmula general (A) (véase la Bibliografía relacionada con patentes 1, Ejemplo 24).



15 [en donde, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y A tienen los mismos significados definidos en la Bibliografía relacionada con patentes 1.]

Sin embargo, la fórmula general (A) tiene una estructura diferente de la de los compuestos de la presente invención. Además, no se describe ni sugiere nada sobre los compuestos de la presente invención en la Bibliografía relacionada con patentes 1.

20 Mientras tanto, se ha descrito un compuesto representado por la fórmula general (B) como derivado de glicinamida α-sustituido (véase la Bibliografía relacionada con patentes 2).



25 [en donde, R¹, R², R³, R⁵, n, y y z tienen los mismos significados que se han definido en la Bibliografía relacionada con patentes 2.]

30 Sin embargo, los compuestos descritos en la Bibliografía relacionada con patentes 2 tienen una estructura diferente de la de los compuestos de la presente invención. Además, los compuestos de la presente invención son diferentes en el sentido de que son inhibidores de TRPM8 con respecto a los compuestos descritos en la Bibliografía relacionada con patentes 2 son inhibidores de oxitocina.

[Lista de referencias]

35 **[Bibliografía relacionada con patentes]**

[Bibliografía relacionada con patentes 1] Publicación internacional Núm. WO2007/017093

[Bibliografía relacionada con patentes 2] Publicación internacional Núm. WO2004/020414

[Bibliografía no relacionada con patentes]

- 5 [Bibliografía no relacionada con patentes 1] Makoto Tominaga, "Folia Pharmacologica Japonica," 2004, Vol. 124, pág. 219-227
 [Bibliografía no relacionada con patentes 2] McKemy DD. et al., "Nature" 2002, Vol. 416, pág. 52-58
 [Bibliografía no relacionada con patentes 3] Broad LM. et al., "Expert Opin Ther Targets", 2009, Vol. 13, pág. 69-81
 [Bibliografía no relacionada con patentes 4] Andersson KE. et al., "BJU Int", 2010, Vol. 106, pág. 1114-1127
 10 [Bibliografía no relacionada con patentes 5] Zhang L. et al., "Endocr Relat Cancer", 2006, Vol. 13, pág. 27-38
 [Bibliografía no relacionada con patentes 6] Okamoto Y. et al., "Int J Oncol", 2012, Vol. 40, pág. 1431-1440
 [Bibliografía no relacionada con patentes 7] Su L. et al., "BMC Neurosci", 2011, Vol.12, pág. 120
 [Bibliografía no relacionada con patentes 8] Kawashiri T. et al., "Mol Pain", 2012, Vol. 8, pág. 7
 [Bibliografía no relacionada con patentes 9] Gauchan pág. et al., "Neurosci Lett", 2009, Vol. 458, pág. 93-95
 15 [Bibliografía no relacionada con patentes 10] Kono T. et al., "Brain Behav", 2012, Vol. 2, 68-73
 [Bibliografía no relacionada con patentes 11] Lei Z. et al., "NeuroUrol Urodyn", 2012, doi:10.1002/nau.22325
 [Bibliografía no relacionada con patentes 12] Shibata Y. et al., "Neuroreport", 2011, Vol. 22, pág. 61-67
 [Bibliografía no relacionada con patentes 13] Lindstrom S. et al., "Acta Physiol Scand", 1991, Vol.141, pág. 1-10
 [Bibliografía no relacionada con patentes 14] Geirsson G. et al., "J Urol", 1993, Vol. 150, 427-430
 20 [Bibliografía no relacionada con patentes 15] Mukerji G. et al., "BMC Urol", 2006, Vol. 6, pág. 6
 [Bibliografía no relacionada con patentes 16] Lashinger ES. et al., "Am J Physiol Renal Physiol", 2008, Vol. 295, pág. F803-F810

[Compendio de la invención]

25 **[Objetos a ser resueltos por la invención]**
 La presente invención es para proporcionar un nuevo derivado de glicinamida α -sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica que comprende el mismo, y un uso farmacéutico del mismo.

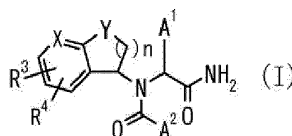
[Medios para resolver los objetos]

35 Los autores de la presente invención han llevado a cabo extensos estudios para encontrar derivados de glicinamida α -sustituidos y como resultado encontraron que el compuesto (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tienen una potente inhibición de TRPM8, completando así la presente invención.

40 Es decir, los medios para resolver los objetos descritos anteriormente son los que se muestran a continuación.

[1] Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Quim. 4]



45 en donde

A¹ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes apartados a) a c):

- 50 a) arilo C₆-C₁₀, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, ciano, hidroxialquilo C₁-C₆, carbamoilo, nitro, amino, alcoxi(C₁-C₆)carbonilaminoalquilo C₁-C₆, mono(di)alquil(C₁-C₆)amino, alquil(C₁-C₆)carbonilamino, alquil(C₁-C₆)sulfonilamino y alquil(C₁-C₆)sulfonilo,
 55 b) heterociclo de 5 miembros, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, ciano y haloalcoxi C₁-C₆, y
 c) heterociclo de 6 miembros, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, ciano y haloalcoxi C₁-C₆;

A² es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes d) a f):

5 d) arilo C₆-C₁₀, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, ciano, amino, nitro, carboxi, alquil(C₁-C₆)carbonilamino, alquil(C₁-C₆)carboniloxi, alquil(C₁-C₆)carbonilo y aralquil(C₇-C₁₀)oxicarbonilo,

10 e) heterociclo, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, ciano, mono(di)alquil(C₁-C₆)amino, alquil(C₁-C₆)sulfanilo, amino, aralquil(C₇-C₁₀)oxicarbonilo, hidroxialquilo C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, morfolino y alquil(C₁-C₆)carbonilo, y

15 f) cicloalquilo C₃-C₆;

X es CH o N;

Y es -CR¹R²- o un átomo de oxígeno;

R¹ y R² representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o alquilo C₁-C₆;

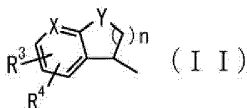
20 R³ y R⁴ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, alqueno C₂-C₆ o ciano con la condición de que cuando X es CH, y R¹ y R² son átomos de hidrógeno, R³ y R⁴ no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo; y

25 n es 1 o 2.

[2] El compuesto de acuerdo con el apartado [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es CH; y n es 1.

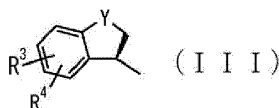
[3] El compuesto de acuerdo con el apartado [2] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde un grupo representado por la fórmula general:

30 [Quim. 5]



es un grupo representado por la siguiente fórmula general:

[Quim. 6]

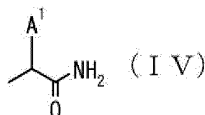


35 (en donde R³ y R⁴ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, alqueno C₂-C₆ o ciano con la condición de que R³ y R⁴ no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo).

40 [4] El compuesto de acuerdo con el apartado [3] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es -CR¹R²-.

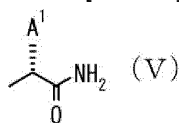
[5] El compuesto de acuerdo con el apartado [4] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde un grupo representado por la fórmula general:

[Quim. 7]



45 es un grupo representado por la siguiente fórmula general:

[Quim. 8]

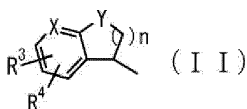


(en donde A¹ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes a1), b) y c):

- 5 a1) fenilo, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, ciano, hidroxialquilo C₁-C₆, carbamoilo, nitro, amino, alcoxi(C₁-C₆)carbonilamino-alquilo C₁-C₆, mono(di)alquil(C₁-C₆)amino, alquil(C₁-C₆)carbonilamino, alquil(C₁-C₆)sulfonilamino y alquil(C₁-C₆)sulfonilo,
- 10 b) heterociclo de 5 miembros, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes:
un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, ciano y haloalcoxi C₁-C₆, y
- c) heterociclo de 6 miembros, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes:
- 15 un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, ciano y haloalcoxi C₁-C₆).

[6] El compuesto de acuerdo con el apartado [5] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde un grupo representado por la fórmula general:

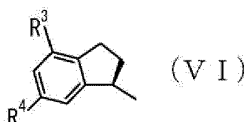
[Quim. 9]



20

es un grupo representado por la siguiente fórmula general:

[Quim. 10]



25 (en donde R³ y R⁴ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆ o ciano con la condición de que R³ y R⁴ no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo).

[7] El compuesto de acuerdo con el apartado [6] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A² es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes d1) y e):

- 30 d1) fenilo, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, ciano, amino, nitro, carboxi, alquil(C₁-C₆)carbonilamino, alquil(C₁-C₆)carbonilo, alquil(C₁-C₆)carbonilo y aralquil(C₇-C₁₀)oxicarbonilo, y
- 35 e) heterociclo, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, ciano, mono(di)alquil(C₁-C₆)amino, alquil(C₁-C₆)sulfanilo, amino, aralquil(C₇-C₁₀)oxicarbonilo, hidroxialquilo C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, morfolino y alquil(C₁-C₆)carbonilo.

40 [8] El compuesto de acuerdo con el apartado [7] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A¹ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes a2), b1) y c1):

45 a2) fenilo, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₆, ciano, amino, mono(di)alquil(C₁-C₆)amino y alcoxi C₁-C₆,

b1) tiazolilo, y

c1) un grupo seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo o pirazinilo, en donde cada anillo está insustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y ciano;

50

A² es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes d2) y e1):

d2) fenilo, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, ciano, alquil(C₁-C₆)carbonilo y amino, y e1) heterociclo, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano, mono(di)alquil(C₁-C₆)amino, alquil(C₁-C₆)sulfanilo, amino, hidroxilo-alquilo C₁-C₆ y alqueno C₂-C₆; y R³ y R⁴ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o ciano con la condición de que R³ y R⁴ no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo.

[9] El compuesto de acuerdo con el apartado [8] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A² es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes d2) y e2):

d2) fenilo, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, ciano, alquil(C₁-C₆)carbonilo y amino, y e2) un grupo seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, furazanilo y benzo[1,3]dioxolilo, en donde cada anillo está insustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano, mono(di)alquil(C₁-C₆)amino, alquil(C₁-C₆)sulfanilo, amino, hidroxilo-alquilo C₁-C₆ y alqueno C₂-C₆.

[10] El compuesto de acuerdo con el apartado [9] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A¹ es fenilo, piridilo o pirazinilo, en el que cada anillo está insustituido o sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, amino, mono(di)alquil(C₁-C₆)amino o hidroxilo;

A² es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes d3) y e3):

d3) fenilo, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y amino, y e3) un grupo seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, pirazolilo, isoxazolilo y benzo[1,3]dioxolilo, en donde cada anillo está insustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, mono(di)alquil(C₁-C₆)amino, alquil(C₁-C₆)sulfanilo, y amino, y R³ y R⁴ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o ciano con la condición de que R³ y R⁴ no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo.

[11] El compuesto de acuerdo con el apartado [9] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A¹ es fenilo, piridilo o pirazinilo, en el que cada anillo está insustituido o sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno o hidroxilo;

A² es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes d4) y e3):

d4) fenilo, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ y amino, y e3) un grupo seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, pirazolilo, isoxazolilo y benzo[1,3]dioxolilo, en donde cada anillo está insustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, mono(di)alquil(C₁-C₆)amino, alquil(C₁-C₆)sulfanilo, y amino, y R³ y R⁴ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o ciano con la condición de que R³ y R⁴ no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo.

[12] El compuesto de acuerdo con el apartado [1] seleccionado del siguiente grupo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]nicotinamida (Ejemplo 1-1);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-metoxiindan-1-il]nicotinamida (Ejemplo 1-6);

- N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]benzamida (Ejemplo 2-2LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-metoxilindan-1-il]benzamida (Ejemplo 2-4LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-ciclopropilindan-1-il]benzamida (Ejemplo 2-5LP);
5 *N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-difluorometoxiindan-1-il]benzamida (Ejemplo 2-11LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-difluorometoxiindan-1-il]nicotinamida (Ejemplo 2-26LP);
2-amino-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-difluorometoxiindan-1-il]nicotinamida (Ejemplo 2-27LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]nicotinamida (Ejemplo 2-31LP);
2-amino-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]nicotinamida (Ejemplo 2-33LP);
10 *N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4-fluoro-6-metoxiindan-1-il]nicotinamida (Ejemplo 2-39LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4-fluoro-6-metilindan-1-il]nicotinamida (Ejemplo 2-40LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida (Ejemplo 2-56LP);
N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzamida (Ejemplo 2-66LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]tiazol-5-carboxamida (Ejemplo 2-71LP);
N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]benzamida (Ejemplo 2-76LP);
15 *N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-5-fluornicotinamida (Ejemplo 2-86LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]benzamida (Ejemplo 2-221LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cianoindan-1-il]-2-hidroxibenzamida (Ejemplo 3-2);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*S*)-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]-2-hidroxibenzamida (Ejemplo 4-2);
2-amino-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]benzamida (Ejemplo 6-1);
20 *N*-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida (Ejemplo 12);
2-amino-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]nicotinamida (Ejemplo 1-3);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzamida (Ejemplo 2-6LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida (Ejemplo 2-23LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]-2-metoxinicotinamida (Ejemplo 2-36LP);
25 *N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]-2-metoxinicotinamida (Ejemplo 2-46LP);
N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]benzamida (Ejemplo 2-87LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida (Ejemplo 2-88LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metoxibenzamida (Ejemplo 2-89LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-2-cloro-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida (Ejemplo 2-93LP);
30 *N*-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-2-cloro-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzamida (Ejemplo 2-97LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-metilnicotinamida (Ejemplo 2-100LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-(metilamino)nicotinamida (Ejemplo 2-107LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (Ejemplo 2-111LP);
35 *N*-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metoxibenzamida (Ejemplo 2-118LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]-2-(metilsulfanil)nicotinamida (Ejemplo 2-125LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-(metilsulfanil)nicotinamida (Ejemplo 2-128LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida (Ejemplo 2-131LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida (Ejemplo 2-132LP);
40 *N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxamida (Ejemplo 2-133LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]-2-metilnicotinamida (Ejemplo 2-137LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-5-metiltiazol-4-carboxamida (Ejemplo 2-147LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-metilisoxazol-5-carboxamida (Ejemplo 2-150LP);
45 *N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-3-metilpiridin-2-carboxamida (Ejemplo 2-152LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-metilpirimidin-5-carboxamida (Ejemplo 2-154LP);
N-[(*R*)-carbamoil-(3-fluorofenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida (Ejemplo 2-161LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-3-metilisonicotinamida (Ejemplo 2-167LP);
N-[(*R*)-carbamoil-(3-hidroxifenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida (Ejemplo 2-168LP);
50 *N*-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzo[1,3]dioxol-4-carboxamida (Ejemplo 2-172LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzo[1,3]dioxol-4-carboxamida (Ejemplo 2-173LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-3-metilpirazin-2-carboxamida (Ejemplo 2-175LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]pirazin-2-carboxamida (Ejemplo 2-179LP);
55 *N*-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metoxinicotinamida (Ejemplo 2-180LP);
N-[(*RS*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*SR*)-5-cloro-7-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]benzamida (Ejemplo 2-252M);
N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida (Ejemplo 4-5, 19-1LP);
N-[(*R*)-carbamoilpirazin-2-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida (Ejemplo 4-8);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxi-3-metilbenzamida (Ejemplo 4-9);
60 *N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metoxinicotinamida (Ejemplo 11);
2-amino-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida (Ejemplo 13);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida (Ejemplo 14LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida (Ejemplo 15LP);
N-[(*R*)-carbamoil-(3-dimetilaminofenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida (Ejemplo 18-

13LP);
N-[(*R*)-carbamoil-(3-dimetilaminofenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxi-benzamida (Ejemplo 19-6LP);
N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxi-4-metilbenzamida (Ejemplo 19-12LP);
N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-fluoro-6-hidroxi-benzamida (Ejemplo 19-15LP);
N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-fluoro-2-hidroxi-benzamida (Ejemplo 19-16LP);
N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-4-cloro-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxi-benzamida (Ejemplo 19-17LP);
N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-3-fluoro-2-hidroxi-benzamida (Ejemplo 19-25LP);
N-[(*R*)-(3-aminofenil)carbamoilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida (Ejemplo 21-1);
N-[(*R*)-(3-aminofenil)carbamoilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxi-benzamida (Ejemplo 21-2);
N-[(*R*)-carbamoil(5-fluoropiridin-3-il)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxi-benzamida (Ejemplo 19-31LP); y
N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxi-3-metilbenzamida (Ejemplo 19-41LP).

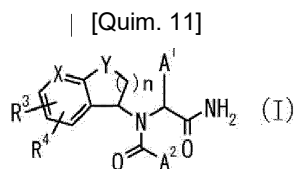
[13] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [12] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[14] La composición farmacéutica de acuerdo con el apartado [13], que es un agente para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un síntoma causado por hiperexcitabilidad o un trastorno de las neuronas aferentes.

[16] El uso del compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [12] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o un síntoma causado por hiperexcitabilidad o un trastorno de las neuronas aferentes.

En cuanto a otra realización,

[17] Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(en donde A¹ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes apartados aa) a cc):

aa) arilo C₆-C₁₀, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo y alquil(C₁-C₆)sulfonilo,

bb) heterociclo de 5 miembros, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆, y

cc) heterociclo de 6 miembros, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆);

A² es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes dd), ee) y f):

dd) arilo C₆-C₁₀, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, ciano, amino, nitro, carboxi y aralquil(C₇-C₁₀)oxicarbonilo,

ee) heterociclo, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, ciano, mono(di)alquil(C₁-C₆)amino, alquil(C₁-C₆)sulfanilo, amino, aralquil(C₇-C₁₀)oxicarbonilo, hidroxialquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, morfolino y alquil(C₁-C₆)carbonilo,

y

f) cicloalquilo C₃-C₆;
 X es CH o N;

Y es $-CR^1R^2-$ o un átomo de oxígeno;

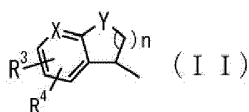
R^1 y R^2 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^3 y R^4 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , hidroxialcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalcoxi C_3-C_6 , alqueno C_2-C_6 o ciano con la condición de que cuando X es CH, y R^1 y R^2 son átomos de hidrógeno, R^3 y R^4 no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo; y n es 1 o 2.).

[18] El compuesto de acuerdo con el apartado [17] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es CH; y n es 1.

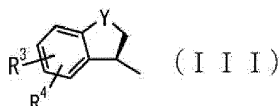
[19] El compuesto de acuerdo con el apartado [18] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde un grupo representado por la fórmula general:

[Quim. 12]



es un grupo representado por la siguiente fórmula general:

[Quim. 13]

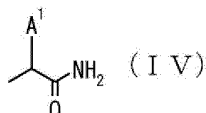


(en donde R^3 y R^4 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , hidroxialcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalcoxi C_3-C_6 , alqueno C_2-C_6 o ciano con la condición de que R^3 y R^4 no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo).

[20] El compuesto de acuerdo con el apartado [19] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es $-CR^1R^2-$.

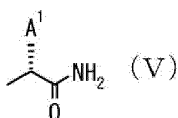
[21] El compuesto de acuerdo con el apartado [20] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde un grupo representado por la fórmula general:

[Quim. 14]



es un grupo representado por la siguiente fórmula general:

[Quim. 15]



(en donde A^1 es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes aa1), bb) o cc):

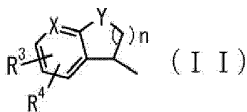
aa1) fenilo, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alcoxi(C_1-C_6)carbonilo y alquil(C_1-C_6)sulfonilo,

bb) heterociclo de 5 miembros, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halo-alquilo C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6 , y

cc) heterociclo de 6 miembros, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halo-alquilo C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6).

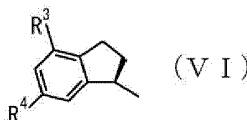
[22] El compuesto de acuerdo con el apartado [21] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde un grupo representado por la fórmula general:

[Quim. 16]



es un grupo representado por la siguiente fórmula general:

[Quim. 17]



(en donde R^3 y R^4 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , hidroxialcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_2-C_6 o ciano con la condición de que R^3 y R^4 no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo).

[23] El compuesto de acuerdo con el apartado [22] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A^2 es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes dd1) y ee):

dd1) fenilo, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxialcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , ciano, amino, nitro, carboxi y aralquil(C_7-C_{10})oxicarbonilo, y

ee) heterociclo, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , ciano, mono(di)alquil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)sulfanilo, amino, aralquil(C_7-C_{10})oxicarbonilo, hidroxialquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , morfolino y alquil(C_1-C_6)carbonilo.

[24] El compuesto de acuerdo con el apartado [23] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A^1 es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes aa2), bb1) y cc1):

aa2) fenilo, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C_1-C_6 , bb1) tiazolilo, y

cc1) un grupo seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo y pirazinilo, en donde cada anillo está insustituido o sustituido con 1 a 2 átomos de halógeno;

A^2 es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes dd2) y e1):

dd2) fenilo, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxialcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , ciano y amino, y

e1) heterociclo, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ciano, mono(di)alquil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)sulfanilo, amino, hidroxilo-alquilo C_1-C_6 y alqueno C_2-C_6 ; y

R^3 y R^4 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o ciano con la condición de que R^3 y R^4 no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo.

[25] El compuesto de acuerdo con el apartado [24] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A^2 es un grupo seleccionado del grupo que consiste en dd2) y e2):

dd2) fenilo, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxialcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , ciano y amino, y

e2) un grupo seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, furazanilo y a benzo[1,3]dioxolilo, en donde cada anillo está insustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ciano, mono(di)alquil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)sulfanilo, amino, hidroxilo-alquilo C_1-C_6 y alqueno C_2-C_6 .

[26] El compuesto de acuerdo con el apartado [25] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A¹ es fenilo, piridilo o pirazinilo, en el que cada anillo está insustituido o sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno o hidroxilo;

5 A² es un grupo seleccionado del grupo que consiste en d4) y e3):

d4) fenilo, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ y amino, y

10 e3) un grupo seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, pirazolilo, isoxazolilo y benzo[1,3]dioxolilo, en donde cada anillo está insustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, mono(di)alquil(C₁-C₆)amino, alquil(C₁-C₆)sulfanilo, y amino, y

15 R³ y R⁴ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o ciano con la condición de que R³ y R⁴ no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo.

20 [27] El compuesto de acuerdo con el apartado [17] seleccionado del siguiente grupo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-4,6-difluoroindan-1-il]nicotinamida (Ejemplo 1-1);
 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-metoxiindan-1-il]nicotinamida (Ejemplo 1-6);
 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-cloroindan-1-il]benzamida (Ejemplo 2-2LP);
 25 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-metoxilindan-1-il]benzamida (Ejemplo 2-4LP);
 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-ciclopropilindan-1-il]benzamida (Ejemplo 2-5LP);
 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-difluorometoxiindan-1-il]benzamida (Ejemplo 2-11LP);
 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-difluorometoxiindan-1-il]nicotinamida (Ejemplo 2-26LP);
 2-amino-N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-difluorometoxiindan-1-il]nicotinamida (Ejemplo 2-27LP);
 30 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-cloroindan-1-il]nicotinamida (Ejemplo 2-31LP);
 2-amino-N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-cloroindan-1-il]nicotinamida (Ejemplo 2-33LP);
 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-4-fluoro-6-metoxiindan-1-il]nicotinamida (Ejemplo 2-39LP);
 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-4-fluoro-6-metilindan-1-il]nicotinamida (Ejemplo 2-40LP);
 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida (Ejemplo 2-56LP);
 35 N-[(R)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzamida (Ejemplo 2-66LP);
 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-cloroindan-1-il]tiazol-5-carboxamida (Ejemplo 2-71LP);
 N-[(R)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(R)-4,6-difluoroindan-1-il]benzamida (Ejemplo 2-76LP);
 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-5-fluoronicotinamida (Ejemplo 2-86LP);
 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-4,6-difluoroindan-1-il]benzamida (Ejemplo 2-221LP);
 40 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-cianoindan-1-il]-2-hidroxibenzamida (Ejemplo 3-2);
 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(S)-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]-2-hidroxibenzamida (Ejemplo 4-2);
 2-amino-N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-4,6-difluoroindan-1-il]benzamida (Ejemplo 6-1);
 N-[(R)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida (Ejemplo 12);
 2-amino-N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-4,6-difluoroindan-1-il]nicotinamida (Ejemplo 1-3);
 45 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzamida (Ejemplo 2-6LP);
 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida (Ejemplo 2-23LP);
 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-4,6-difluoroindan-1-il]-2-metoxinicotinamida (Ejemplo 2-36LP);
 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-cloroindan-1-il]-2-metoxinicotinamida (Ejemplo 2-46LP);
 N-[(R)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(R)-6-cloroindan-1-il]benzamida (Ejemplo 2-87LP);
 50 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-cloroindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida (Ejemplo 2-88LP);
 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metoxibenzamida (Ejemplo 2-89LP);
 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-2-cloro-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida (Ejemplo 2-93LP);
 N-[(R)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-2-cloro-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzamida (Ejemplo 2-97LP);
 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-metilnicotinamida (Ejemplo 2-100LP);
 55 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-(metilamino)nicotinamida (Ejemplo 2-107LP);
 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida (Ejemplo 2-111LP);
 N-[(R)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metoxibenzamida (Ejemplo 2-118LP);
 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-cloroindan-1-il]-2-(metilsulfanil)nicotinamida (Ejemplo 2-125LP);
 60 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-(metilsulfanil)nicotinamida (Ejemplo 2-128LP);
 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-4,6-difluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida (Ejemplo 2-131LP);
 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-4,6-difluoroindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida (Ejemplo 2-132LP);
 N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxamida (Ejemplo 2-133LP);

5 *N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]-2-metilnicotinamida (Ejemplo 2-137LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-5-metiltiazol-4-carboxamida (Ejemplo 2-147LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-metilisoxazol-5-carboxamida (Ejemplo 2-150LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-3-metilpiridin-2-carboxamida (Ejemplo 2-152LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-metilpirimidin-5-carboxamida (Ejemplo 2-154LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida (Ejemplo 2-161LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-3-metilisonicotinamida (Ejemplo 2-167LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida (Ejemplo 2-168LP);
 10 *N*-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzo[1,3]dioxol-4-carboxamida (Ejemplo 2-172LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzo[1,3]dioxol-4-carboxamida (Ejemplo 2-173LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-3-metilpirazin-2-carboxamida (Ejemplo 2-175LP);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]pirazin-2-carboxamida (Ejemplo 2-179LP);
N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metoxinicotinamida (Ejemplo 2-180LP);
 15 *N*-[(*RS*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*SR*)-5-cloro-7-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]benzamida (Ejemplo 2-252M);
N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida (Ejemplo 4-5);
N-[(*R*)-carbamoilpirazin-2-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida (Ejemplo 4-8);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxi-3-metilbenzamida (Ejemplo 4-9);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metoxinicotinamida (Ejemplo 11);
 20 2-amino-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida (Ejemplo 13);
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida (Ejemplo 14LP); y
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida (Ejemplo 15LP).

25 [28] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [17] a [27] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[29] La composición farmacéutica de acuerdo con el apartado [28], que es un agente para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un síntoma causado por hiperexcitabilidad o un trastorno de las neuronas aferentes.

30 [31] El uso del compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [17] a [27] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o un síntoma causado por hiperexcitabilidad o un trastorno de las neuronas aferentes.

[Efectos de la invención]

35 El compuesto (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo exhiben un potente efecto inhibitor en, por ejemplo, una prueba de confirmación de efectos inhibidores sobre las sacudidas de perro mojado ("Wet-Dog Shake") inducidas por icilina, que es un método similar descrito en la publicación internacional Núm. WO2009/012430. Por lo tanto, el compuesto (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente
 40 aceptable del mismo es útil como agente para tratar o prevenir enfermedades o síntomas causados por hiperexcitabilidad o trastorno de neuronas aferentes.

[Realizaciones para llevar a cabo la invención]

45 Se definen los términos en la memoria descriptiva

El "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo. Es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro.

50 El término "alquilo C₁-C₆" significa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que puede ser ramificado. Los ejemplos de los mismos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, *n*-hexilo, isohexilo y similares.

55 El término "alcoxi C₁-C₆" significa alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que puede ser ramificado. Los ejemplos de los mismos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares.

60 El término "haloalquilo C₁-C₆" significa el anterior alquilo C₁-C₆ sustituido con 1 a 5 de los mismos o diferentes átomos de halógeno. Los ejemplos de los mismos incluyen monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-fluoropropilo, 2-fluoropropilo, 1-fluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 1,1-difluoropropilo, 1-fluorobutilo, 1-fluoropentilo, 1-fluorohexilo y similares.

El término "haloalcoxi C₁-C₆" significa el anterior alcoxi C₁-C₆ sustituido con 1 a 5 de los mismos o diferentes átomos

de halógeno. Los ejemplos de los mismos incluyen monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-cloroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 1,1-difluoroetoxi, 1,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2, 2-pentafluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 3-fluoropropoxi, 2-fluoropropoxi, 1-fluoropropoxi, 3,3-difluoropropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 1,1-difluoropropoxi, 4-fluorobutoxi, 5-fluoropentiloxi, 6-fluorohexiloxi y similares.

5 El término "hidroxialquilo C₁-C₆" significa el anterior alquilo C₁-C₆ sustituido con hidroxilo. Los ejemplos de los mismos incluyen hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 1-hidroxil-1,1-dimetilmetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxil-2-metilpropilo, 3-hidroxipropilo y similares.

10 El término "hidroxialcoxi C₁-C₆" significa el anterior alcoxi C₁-C₆ sustituido con hidroxilo. Los ejemplos de los mismos incluyen hidroximetoxi, 1-hidroxietoxi, 1-hidroxil-1,1-dimetilmetoxi, 2-hidroxietoxi, 2-hidroxil-2-metilpropoxi, 3-hidroxipropoxi y similares.

15 El término "arilo C₆-C₁₀" significa fenilo o naftilo.

El término "aralquil(C₇-C₁₀)oxicarbonilo" significa carbonilo sustituido con alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono sustituidos con fenilo. Los ejemplos de los mismos incluyen benciloxicarbonilo, feniloxicarbonilo, 1-feniletiloxicarbonilo, 3-fenilpropiloxicarbonilo, 4-fenilbutiloxicarbonilo, y similares.

20 El término "mono(di)alquil(C₁-C₆)amino" significa amino mono- o di-sustituido con el anterior alquilo C₁-C₆. Estos alquilo C₁-C₆ pueden ser diferentes en el caso de la di-sustitución.

25 El término "alquil(C₁-C₆)sulfanilo" significa un grupo representado por alquil(C₁-C₆)-S-. Los ejemplos de los mismos incluyen metilsulfanilo, etilsulfanilo, propilsulfanilo, isopropilsulfanilo, butilsulfanilo, isobutilsulfanilo, *sec*-butilsulfanilo, pentilsulfanilo, hexilsulfanilo y similares.

30 El término "alquil(C₁-C₆)sulfonilo" significa un grupo representado por alquil(C₁-C₆)-SO₂-. Los ejemplos los mismos incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, *sec*-butilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo, y similares.

El término "alquil(C₁-C₆)carbonilo" significa carbonilo sustituido con el alquilo C₁-C₆ anterior. Los ejemplos de los mismos incluyen acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, isobutilcarbonilo, butilcarbonilo, *sec*-butilcarbonilo, *terc*-butilcarbonilo, pentilcarbonilo, hexilcarbonilo y similares.

35 El término "alcoxi(C₁-C₆)carbonilo" significa carbonilo sustituido con el anterior alcoxi C₁-C₆. Los ejemplos de los mismos incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, butoxicarbonilo, *sec*-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo y similares.

40 El término "cicloalquilo C₃-C₆" significa hidrocarburo alicíclico saturado monocíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de los mismos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "cicloalcoxi C₃-C₆" significa alcoxi que tiene hidrocarburo alicíclico monocíclico saturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de los mismos incluyen ciclopropoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

45 El término "heterociclo" significa heterociclo de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 4 átomos seleccionados de un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno, ejemplos de los mismos incluyen heterociclo aromático tal como furilo, tienilo, pirrolilo, azepinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piranilo, piridilo, 1-oxidopiridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, furazanilo y similares, heterociclo insaturado tal como pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, dihidropiranilo, dihidrotiopiranilo, dihidropiridilo y similares, y heterociclo saturado tal como morfonilo, tiomorfonilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, tetrahidrofurano y similares. Además, el "heterociclo" anterior se puede fusionar con otros grupos cíclicos, los ejemplos de los mismos incluyen isobenzofuranilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, cromenilo, cromanonilo, xantenilo, fenoxatiinilo, indolizínilo, isoindolizínilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, carbazolilo, carbolinilo, acridinilo, isoindolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzotienilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazinilo, y similares.

60 Preferiblemente, los ejemplos del "heterociclo" de A² incluyen tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, furazanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o benzo[1,3]dioxolilo, más preferiblemente pirazolilo, tiazolilo, piridilo o benzo[1,3]dioxolilo.

Como "heterociclo de 5 miembros" de A¹, es preferible isoxazolilo o tiazolilo.

Como "heterociclo de 6 miembros" de A¹, es preferible piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, y es más preferible

piridilo, pirimidinilo o pirazinilo.

El término "aralquil(C₇-C₁₀)oxialcoxi C₁-C₆" significa el anterior alcoxi C₁-C₆ sustituido con alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con fenilo.

El término "alquenilo C₂-C₆" significa un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, que tiene al menos un doble enlace. Los ejemplos de los mismos incluyen vinilo, 2-propenilo, 1-propenilo, 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo, 1-buten-3-ilo, 1-buten-4-ilo, 2-buten-1-ilo, 2-buten-2-ilo, 1-penten-1-ilo, 1-penten-2-ilo, 1-penten-3-ilo, 2-penten-1-ilo, 2-penten-2-ilo, 2-penten-3-ilo, 1-hexen-1-ilo, 1-hexen-2-ilo, 1-hexen-3-ilo, 2-metil-1-propen-1-ilo, y similares.

El término "alquil(C₁-C₆)carbonilamino" significa amino sustituido con el alquil(C₁-C₆)carbonilo anterior.

El término "alquil(C₁-C₆)sulfonilamino" significa amino sustituido con el alquil(C₁-C₆)sulfonilo anterior.

El término "alcoxi(C₁-C₆)carbonilaminoalquilo C₁-C₆" significa el alquilo C₁-C₆ sustituido con amino anterior sustituido con alcoxi(C₁-C₆)carbonilo anterior.

El término "alquil(C₁-C₆)carboniloxi" significa carboniloxi sustituido con el alquilo C₁-C₆ anterior.

A continuación, la presente invención se describe con más detalle.

El compuesto (I) de la presente invención también incluye estereoisómeros tales como isómeros ópticos, isómeros geométricos y similares de los mismos.

El isómero óptico del compuesto (I) de la presente invención puede tener cualquiera de una configuración R y una configuración S en los respectivos átomos de carbono asimétricos. Además, cualquiera de sus isómeros ópticos y una mezcla de los isómeros ópticos están abarcados por la presente invención. Adicionalmente, en la mezcla de los cuerpos ópticos activos, los cuerpos racémicos que incluyen cantidades iguales de los isómeros ópticos respectivos también están abarcados dentro del alcance de la presente invención. En el caso en que el compuesto (I) de la presente invención sea un cuerpo racémico sólido o cristalino, el compuesto racémico, la mezcla racémica y la solución sólida racémica también están abarcados dentro del alcance de la presente invención.

En el caso en que existen isómeros geométricos del compuesto (I) de la presente invención, la presente invención incluye cualquiera de los isómeros geométricos.

Además, en caso de que existan tautómeros del compuesto (I) de la presente invención, la presente invención incluye cualquiera de los tautómeros.

El compuesto (I) de la presente invención se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con un método habitual, según sea necesario. Dicha sal se puede presentar como una sal de adición de ácido o una sal con una base.

Los ejemplos de la sal de adición de ácido pueden incluir sales de adición de ácido con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y sales de adición de ácido con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético ácido, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, carbónico ácido, ácido glutámico, ácido aspártico y similares.

Los ejemplos de la sal con una base pueden incluir sales con bases inorgánicas, tales como una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de calcio, una sal de magnesio y similares, y sales con bases orgánicas tales como piperidina, morfolina, pirrolidona, arginina, lisina y similares.

Además, el compuesto (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también incluye hidratos y solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como etanol y similares.

TRPM8 es un canal de cationes cuya expresión se observa en el ganglio de la raíz dorsal y el ganglio trigeminal. El inhibidor de TRPM8 reduce la cantidad de cationes que afluyen a las células a través de TRPM8 y, por tanto, suprime el aumento de la concentración de catión intracelular. En base a este mecanismo, el inhibidor de TRPM8 es útil como agente para tratar o prevenir los síntomas del tracto urinario inferior (STUI), en particular el síndrome de vejiga hiperactiva (SVH) y similares mediante la supresión de la actividad neuronal aferente hiperexcitada.

Adicionalmente, la actividad inhibidora de TRPM8 puede evaluarse mediante la eficacia que inhibe la acción de

sacudida de perro mojado que es inducida por la administración de Icilina, agonista de TRPM8. Además, se puede evaluar un efecto sobre la vejiga hiperactiva (SVH) mediante un alargamiento del intervalo de micción contra la vejiga hiperactiva inducida por ácido acético de acuerdo con un método descrito en J. Urol., 2001, 166, 1142.

5 En cuanto a otra realización de un compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención,

A¹ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes aa3), bb2) y cc2):

10 aa3) arilo C₆-C₁₀, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxil, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo y alquil(C₁-C₆)sulfonilo, b2) isoxazolilo o tiazolilo, y c2) heterociclo de 6 miembros, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆;

A² es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes dd), ee) y f):

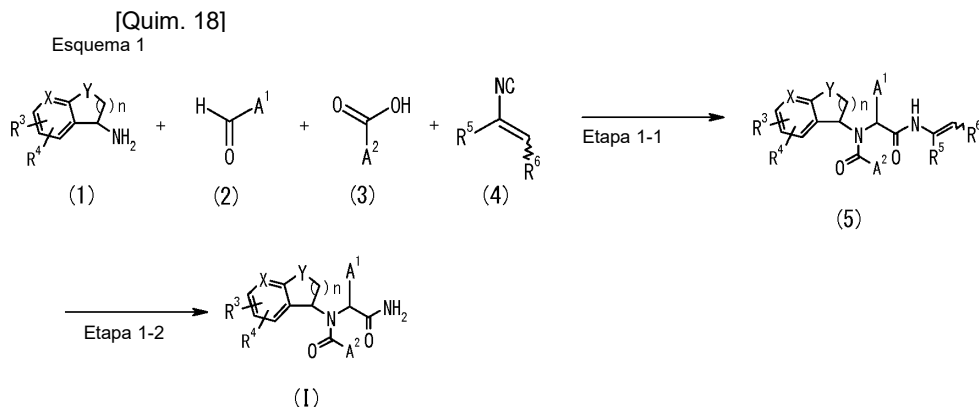
20 dd) arilo C₆-C₁₀, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxil, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, ciano, amino, nitro, carboxil y aralquil(C₇-C₁₀)oxicarbonilo, ee) heterociclo, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxil, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, ciano, mono(di)alquil(C₁-C₆)amino, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, amino, aralquil(C₇-C₁₀)oxicarbonilo, hidroalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, morfolino y alquil(C₁-C₆)carbonilo, y

f) cicloalquilo C₃-C₆;

30 X es CH o N;
Y es -CR¹R²- o un átomo de oxígeno;
R¹ y R² representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o alquilo C₁-C₆;
35 R³ y R⁴ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆ o ciano con la condición de que cuando X es CH, y R¹ y R² son átomos de hidrógeno, R³ y R⁴ no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo; y n es 1 o 2.

Métodos para producir el compuesto de la presente invención

45 El compuesto (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede preparar mediante un método mostrado a continuación o un método similar al mismo, o un método descrito en la bibliografía o un método similar al mismo.



50 (en donde, A¹, A², R¹ a R⁴, X, Y y n tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; R⁵ y R⁶ respectivamente representan un grupo alquilo C₁-C₆ o R⁵ y R⁶ se unen para formar un grupo representado por -(CH₂)_m-(CHR⁷)_m-(CH₂)_m-;

m es 1 o 2; y
R⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo fenilo.)

Etapa 1-1

5 El compuesto (5) se puede preparar permitiendo que el Compuesto (1), el Compuesto (2) y el Compuesto (3) reaccionen con el Compuesto (4) en un disolvente. Tal reacción es bien conocida por los expertos en la técnica como reacción de Ugi, y se puede preparar, por ejemplo, utilizando los métodos descritos por Domling A., Ugi I. en *Angewandte Chemie International Edition* 2000, 39, 3168-3210. La temperatura de reacción está entre -78°C y la temperatura de reflujo del disolvente, y el tiempo de reacción es habitualmente de 10 minutos a 6 días, que varía en función de un material de partida utilizado, el disolvente y la temperatura de reacción o similares.

Etapa 1-2

15 El compuesto (I) se puede preparar por hidrólisis del Compuesto (5) en un disolvente en condiciones ácidas. Los ejemplos del disolvente incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares. Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético y similares. La temperatura de reacción está entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, y el tiempo de reacción normalmente es de 10 minutos a 1 día, variando en función de un material de partida utilizado, el disolvente y la temperatura de reacción o similares.

20 Respectivamente, el Compuesto (2) y el Compuesto (3) pueden estar disponibles comercialmente, o pueden prepararse mediante un método descrito en la bibliografía o un método similar al mismo.

25 El compuesto (1) puede estar disponible comercialmente, y puede prepararse, por ejemplo, utilizando los métodos descritos por Jonathan A. Ellman y col., *Accounts of Chemical Research* 2002, 35, 984-995 o un método similar al mismo. El compuesto (4) puede estar disponible comercialmente, y puede prepararse, por ejemplo, utilizando los métodos descritos por W. Maison y col., en *Bioorganic Medicinal Chemistry* 2000, 8, 1343-1360 o un método similar al mismo.

30 Los esquemas mostrados anteriormente son ilustraciones de métodos para preparar el compuesto (I) de la presente invención o productos intermedios de producción de los mismos. Estos se pueden modificar de diversas maneras en esquemas que puedan ser entendidos fácilmente por los expertos en la técnica.

35 Además, cuando se requiere un grupo protector dependiendo del tipo del grupo funcional, las operaciones de introducción y eliminación se pueden llevar a cabo apropiadamente combinadas de acuerdo con métodos convencionales. Los ejemplos referentes al tipo de grupos protectores, introducción y eliminación pueden incluir los métodos descritos por Theodora W. Greene y Peter GM Wuts Eds., en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" cuarta edición, Wiley-Interscience, 2006.

40 El compuesto (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un producto intermedio de fabricación utilizado para preparar estos compuestos se pueden aislar/purificar, según sea necesario, por extracción con disolvente, cristalización/recristalización, cromatografía, cromatografía líquida preparativa de alta resolución, o similares, que son medios de aislamiento/purificación bien conocidos por un experto en la técnica del campo relevante.

45 Una composición farmacéutica que comprende el compuesto (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo se usa en diversas formas de dosificación de acuerdo con el uso. Los ejemplos de tales formas de dosificación incluyen polvos, gránulos, gránulos finos, jarabes secos, comprimidos, cápsulas, inyectables, líquidos, ungüentos, supositorios, emplastos, fórmulas sublinguales y similares, que se administran por vía oral o parenteral.

50 Estas composiciones farmacéuticas pueden prepararse mezclando o diluyendo/disolviendo apropiadamente con aditivos farmacéuticos apropiados tales como un excipiente, un disgregante, un aglutinante, un lubricante, un diluyente, un agente tamponador, un agente de tonicidad, un conservante, un agente humectante, un emulsionante, un dispersante, un estabilizante, un auxiliar de solubilización y similares mediante un método conocido públicamente de acuerdo con la forma de dosificación. Además, cuando el compuesto (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se utilizan combinados con agentes distintos del inhibidor de TRPM8, las composiciones farmacéuticas se pueden preparar formulando los ingredientes activos respectivos simultáneamente o por separado de la misma manera como se describió anteriormente.

60 El compuesto (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo exhiben potentes efectos inhibidores basados en su inhibición de TRPM8 en la prueba de confirmación de los efectos inhibidores sobre las sacudidas de perro mojado inducidas por icilina. Por consiguiente, un producto farmacéutico que comprende el compuesto (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como

ingrediente activo se pueden usar como agente para tratar o prevenir enfermedades o síntomas causados por la activación de TRPM8.

5 "Una enfermedad o un síntoma causado por la activación de TRPM8" significa una enfermedad o un síntoma causado por hiperexcitabilidad o un trastorno de las neuronas aferentes.

Los ejemplos de "una enfermedad o síntoma causados por hiperexcitabilidad o un trastorno de neuronas aferentes" incluyen ansiedad, depresión, síntomas del tracto urinario inferior (STUI), algi, trastorno circulatorio, picazón, sensación de hormigueo, urticaria y similares.

10 "Síntomas del tracto urinario inferior (STUI)" significa el síntoma causado por una disfunción del tracto urinario inferior y similares, y los ejemplos de "disfunción del tracto urinario inferior" incluyen vejiga hiperactiva, hiperactividad del detrusor, nicturia, cistitis como cistitis intersticial y similares, prostatitis tal como prostatitis crónica y similares, síndrome de vejiga dolorosa, síndrome de vejiga hipersensible, incontinencia urinaria, hiperplasia prostática benigna, anquiluretria y similares.

15 Los ejemplos de "trastorno circulatorio" incluyen rinitis inducida por frío, enfermedad de Raynaud y similares.

20 El compuesto (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también se pueden usar apropiadamente combinados con al menos un agente distinto del inhibidor de TRPM8.

Los ejemplos del agente que puede usarse combinados con el compuesto (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen un agente analgésico opioide, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), un sedante barbitúrico, un fármaco de benzodiazepina que tiene propiedades sedantes, un 25 bloqueador de H₁ que tiene propiedades sedantes, un sedante, un relajante del músculo esquelético, un antagonista del receptor NMDA, un modulador de los receptores adrenérgicos α , un antidepresivo tricíclico, un fármaco anticonvulsivo, un antagonista de taquiquinas (antagonista NK), un antagonista de receptores muscarínicos, un inhibidor selectivo de COX-2, un analgésico de alquitrán de hulla, un agente neuroléptico, un agonista de TRPV1, un inhibidor de TRPV1, un bloqueador beta, un agente anestésico local, un corticosteroide, un agonista del receptor 5-HT, un antagonista del receptor 5-HT_{2A}, un analgésico colinérgico, un inhibidor de PDE5, un inhibidor de PDE9, un 30 ligando α 28, un cannabinoide, un antagonista del receptor 1 metabotrópico de glutamato (antagonista de mGluR1), un antagonista del receptor 5 metabotrópico de glutamato (antagonista de mGluR5), un inhibidor de la recaptación de serotonina, un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina, un inhibidor de óxido nítrico sintasa inducible (inhibidor de iNOS), un inhibidor de acetilcolinesterasa (inhibidor de AChE), un antagonista de EP4, un antagonista de leucotrieno B4, un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un 35 bloqueador de canales de sodio, un antagonista de 5-HT3, un agente quimioterapéutico, un antagonista de EP1, un agonista del adrenoceptor β 3, un inhibidor de TRPA1, un inhibidor de TRPV3, un inhibidor de TRPV4, un inhibidor del canal de calcio tipo T, un inhibidor de ASIC, un inhibidor de P2X, un inhibidor de Trk, un inhibidor de FAAH, una toxina botulínica, un inhibidor de la 5 α -reductasa, un anticuerpo anti-NGF, un modulador de NGF, un depresor de la 40 producción de IgE, un inhibidor de la histamina H2, un protector de la mucosa vesical, un regulador de la actividad NOS, un relajante muscular de la vejiga, un inhibidor de la recaptación de GABA, un regulador del receptor GABA, un inhibidor de GABA aminotransferasa y similares.

45 Además, los ejemplos concretos del agente que se usa combinado se ilustran a continuación, pero el contenido de la presente invención no se limita a los mismos. Además, los ejemplos de los compuestos concretos incluyen una forma libre de los mismos y otras sales farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de "un modulador de adrenoceptor α " pueden incluir doxazosina, tamsulosina, silodosina, clonidina, guanfacina, dexmedetomidina, modafinilo, tizanidina, moxonidina y similares.

50 Los ejemplos de "un antagonista del receptor muscarínico" pueden incluir oxibutinina, tolterodina, propiverina, darifenacina, solifenacina, temiverina, bromuro de ipratropio, trospio, propantelina, temiverina, imidafenacina, fesoterodina y similares.

55 Los ejemplos de "antagonista de EP1" pueden incluir GSK-269984A, ONO-8539 y similares.

Los ejemplos de "un agonista de los receptores adrenérgicos β 3" pueden incluir mirabegron, solabegron, TRK-380 y similares.

60 Los ejemplos de "un protector de la mucosa de la vejiga" pueden incluir polisulfato de pentosano, ácido hialurónico, sulfato de condroitina y similares.

Cuando el compuesto (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran combinados con uno o más de los agentes descritos anteriormente, la presente invención incluye todos los métodos

de administración siguientes 1) a 5):

- 1) administración simultánea mediante una preparación combinada,
- 2) administración simultánea por la misma vía de administración como una formulación separada,
- 3) administración simultánea por una vía de administración diferente como una formulación separada,
- 4) administración en diferentes momentos por la misma vía de administración que una formulación separada, y
- 5) administración en diferentes momentos por una vía de administración diferente como una formulación separada.

Además, en el caso de la administración en diferentes momentos como una formulación separada como en 4) o 5), el orden de administración del compuesto (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y los agentes descritos anteriormente que son administrados combinados no está particularmente limitado.

Además, los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden administrar apropiadamente combinados con uno o más de los agentes descritos anteriormente para lograr un efecto ventajoso que es igual o mayor que un efecto aditivo en la prevención o el tratamiento de las enfermedades descritas anteriormente. Alternativamente, en comparación con un caso en el que se administran solos, la cantidad utilizada se puede reducir, o se puede mitigar el efecto secundario del agente o agentes sin el inhibidor de TRPM8 utilizado conjuntamente, o el efecto secundario del agente o los agentes sin el inhibidor de TRPM8 utilizado en conjunto puede evitarse o mitigarse.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar sistémica o localmente, y por vía oral o parenteral (nasal, pulmonar, intravenosa, rectal, subcutánea, intramuscular, transdérmica y similares).

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se emplea para la terapia efectiva, la cantidad de administración del ingrediente activo, que es el compuesto (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se determina apropiadamente dependiendo de la edad, el sexo, y el peso del paciente, el alcance de la enfermedad y la terapia y similares. Por ejemplo, en el caso de administración oral, puede administrarse apropiadamente en el intervalo de aproximadamente 6 a 3000 mg por día para un adulto (considerado como un peso corporal de 60 kg), en una porción o en varias porciones divididas. La dosis diaria como agente de administración oral es preferiblemente de 10 a 1000 mg, y más preferiblemente de 60 a 600 mg. Por ejemplo, en el caso de la administración parenteral, puede administrarse apropiadamente en el intervalo de aproximadamente 0,6 a 300 mg por día para un adulto, en una porción o en varias porciones divididas. La dosis diaria como agente de administración parenteral es preferiblemente de 1 a 100 mg, y más preferiblemente de 6 a 60 mg. Además, la cantidad de administración del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es el ingrediente activo del inhibidor de TRPM8 de la presente invención se puede reducir de acuerdo con la cantidad de administración de agentes distintos del inhibidor de TRPM8.

A continuación, la presente invención se ilustra en detalle con referencia a Ejemplos, Ejemplos de Referencia y Ejemplos de Ensayo, pero el alcance de la presente invención no está limitado a los mismos.

Entre los símbolos utilizados en cada uno de los Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Tablas, Ej. Ref. significa Número de Ejemplo de Referencia, Ej. Núm. significa Número de Ejemplo, Estruct. significa una fórmula estructural química, RMN H^1 significa un espectro de resonancia magnética nuclear de protón, $CDCl_3$ significa cloroformo-d, y $DMSO-d_6$ significa dimetilsulfóxido- d_6 , CD_3OD significa metanol- d_4 . Adicionalmente, ESI-MS significa espectrometría de masas de ionización por electrospray. RT significa tiempo de retención de cromatografía líquida de alto rendimiento. Cuando se separó/purificó una mezcla de dos diastereómeros utilizando cromatografía en columna de fase normal, producto de baja polaridad significa un primer compuesto eluido, producto de alta polaridad significa un último compuesto eluido. Al final del número de ejemplo, LP significa producto de baja polaridad, HP significa producto de alta polaridad, y M significa una mezcla de isómeros ópticos. $[\alpha]_D$ significa rotación óptica específica.

En cada ejemplo de referencia, la irradiación de microondas utilizó Biotage Initiator.

En cada ejemplo, se realizó cromatografía líquida de alta resolución y análisis de espectrometría de masas en las siguientes condiciones.

Aparato: aparato Q-TOF Accurate-Mass 6520 (Agilent)
 Columna: Inertsil ODS-4 (GL-science) 2,1 x 50 mm, 3 μm
 Velocidad de flujo: 0,75 ml/min.
 Gradiente:

[Tabla 1]

Tiempo (minutos)	HCO ₂ H/H ₂ O al 0,1%	HCO ₂ H/MeCN al 0.1%
0	80	20
5	10	90
6	10	90

[Ejemplos]

5 Ejemplo de Referencia 1

16-ciclopropilindan-1-ona

10 A una suspensión de 6-bromoindan-1-ona (0,60 g), monohidrato de ácido ciclopropilborónico (0,47 g), triciclohexilfosfina (0,081 g) y fosfato de tripotasio (2,11 g) en tolueno (10 mL) y agua destilada (0,5 mL) se le añadió acetato de paladio (II) (0,064 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 150°C bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación se filtró. El producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano = 0/100 a 20/80) para proporcionar el compuesto del título (0,462 g).

15 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 0,68-0,75 (2H, m), 0,95-1,05 (2H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,64-2,73 (2H, m), 3,05-3,13 (2H, m), 7,34-7,38 (2H, m), 7,40-7,43 (1H, m).

20 Ejemplo de Referencia 1-2

6-Ciclopropil-4-fluoroindan-1-ona

25 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 1-1 utilizando la sustancia de partida correspondiente. Los datos del espectro del compuesto del título se muestran a continuación, y la fórmula estructural se muestra en la Tabla 2.

30 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 0,69-0,76 (2H, m), 0,99-1,07 (2H, m), 1,90-1,98 (1H, m), 2,67-2,75 (2H, m), 3,05-3,13 (2H, m), 7,02 (1H, dd, J = 1,3, 9,9 Hz), 7,24 (1H, d, J = 1,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 2

35 4-Fluoro-6-vinilindan-1-ona

40 Una mezcla de 6-bromo-4-fluoroindan-1-ona (0,36 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,182 g), tributilvinilestaño (600 µL) y tolueno (6 mL) se agitó durante la noche a reflujo. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla se le añadieron una solución acuosa de 0,5 moles/L de fluoruro de potasio y acetato de etilo, y la mezcla se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente. La materia insoluble se eliminó mediante filtración a través de un lecho de Celite. La capa orgánica del producto filtrado se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano = 0/100 a 15/85) para proporcionar el compuesto del título (0,235 g). La fórmula estructural se muestra en la Tabla 2.

45 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,72-2,77 (2H, m), 3,11-3,17 (2H, m), 5,37 (1H, d, J = 10,8 Hz), 5,81 (1H, d, J = 17,5 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 10,8, 17,5 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 1,2, 9,8 Hz), 7,56-7,59 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 3-1

50 Hidrocloruro de (*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-ilamina

55 A una solución de 6-cloro-4-fluoroindan-1-ona (0,43 g) en tolueno (5 mL) se les añadieron (*R*)-*terc*-butilsulfonamida (0,29 g) y ortotitanato de tetraetilo (0,79 g), y la mezcla se agitó durante 23 horas a 60°C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla de dos capas obtenida se agitó vigorosamente. La materia insoluble se eliminó mediante filtración a través de un lecho de Celite. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con tolueno. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano = 14/86 a 35/65)

para proporcionar (*R*)-*N*-(6-cloro-4-fluoroindan-1-ilideno)-*terc*-butil sulfinaida (0,18 g). A una solución de (*R*)-*N*-(6-cloro-4-fluoroindan-1-ilideno)-*terc*-butil sulfinaida (0,32 g) en tetrahidrofurano (5,4 mL) se añadieron agua (0,11 mL) y borohidruo sódico (0,13 g) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura, y durante 45 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano = 19/81 a 40/60) para proporcionar (*R*)-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-*terc*-butil sulfinaida (0,26 g). A una solución de (*R*)-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-*terc*-butil sulfinaida (0,39 g) en metanol (3,4 mL) se añadió una solución de 4 moles/L de hidrógeno cloruro en 1,4-dioxano (1,0 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se añadió diisopropiléter (aproximadamente 20 mL) gota a gota a la mezcla de reacción, y la sal precipitada se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (0,26 g). La fórmula estructural se muestra en la Tabla 2.

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 1,98-2,11 (1H, m), 2,44-2,59 (1H, m), 2,83-2,93 (1H, m), 3,00-3,11 (1H, m), 4,74-4,81 (1H, m), 7,44 (1H, dd, $J = 1,6, 9,0$ Hz), 7,51-7,55 (1H, m), 8,25-8,55 (3H, m).

Ejemplos de referencia 3-2 a 3-6

Los ejemplos de referencia 3-2 a 3-6 se sintetizaron de manera similar a la del Ejemplo de Referencia 3-1 utilizando los materiales de partida correspondientes. Los datos del espectro del Ejemplo de Referencia 3-2 a 3-6 se muestran a continuación, y las fórmulas estructurales se muestran en la Tabla 2.

Ejemplo de Referencia 3-2

Hidrocloruro de (*R*)-4-fluoroindan-1-ilamina

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 1,95-2,15 (1H, m), 2,40-2,60 (1H, m), 2,80-3,00 (1H, m), 3,00-3,15 (1H, m), 4,70-4,80 (1H, m), 7,10-7,25 (1H, m), 7,30-7,55 (2H, m), 8,20-8,70 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 3-3

Hidrocloruro de (*R*)-5-fluoroindan-1-ilamina

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 1,95-2,10 (1H, m), 2,40-2,60 (1H, m), 2,80-2,95 (1H, m), 3,00-3,15 (1H, m), 4,60-4,75 (1H, m), 7,05-7,25 (2H, m), 7,55-7,70 (1H, m), 8,20-8,65 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 3-4

Hidrocloruro de (*R*)-4,6-difluoroindan-1-ilamina

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 1,95-2,15 (1H, m), 2,40-2,60 (1H, m), 2,80-2,95 (1H, m), 2,95-3,10 (1H, m), 4,76 (1H, dd, $J = 7,0$ Hz), 7,20-7,40 (2H, m), 8,15-8,60 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 3-5

Hidrocloruro de (*R*)-3,3-dimetilindan-1-ilamina

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 1,17 (3H, s), 1,38 (3H, s), 1,83 (1H, dd, $J = 8,5, 13,3$ Hz), 2,38 (1H, dd, $J = 7,5, 13,3$ Hz), 4,75-4,81 (1H, m), 7,27-7,40 (3H, m), 7,54-7,61 (1H, m), 8,47 (3H, s ancho).

Ejemplo de Referencia 3-6

Hidrocloruro de (*R*)-6-ciclopropilindan-1-ilamina

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 0,55-0,72 (2H, m), 0,90-1,00 (2H, m), 1,86-2,03 (2H, m), 2,37-2,52 (1H, m), 2,74- 2,87 (1H, m), 2,92-3,05 (1H, m), 4,60-4,67 (1H, m), 7,08 (1H, dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,29 (1H, s), 8,33 (3H, s ancho).

Ejemplo de Referencia 4-1

(*R*)-*N*-[(*R*)-6-Ciclopropil-4-fluoroindan-1-il]-*terc*-butil sulfinaida

A una solución de 6-ciclopropil-4-fluoroindan-1-ona (0,083 g) y (*R*)-*terc*-butil sulfinaida (0,053 g) en tetrahidrofurano (1 mL) se le añadió ortotitanato de tetraetilo (180 μ L) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante un día a reflujo. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 0°C y se añadió borohidruo de sodio (0,017 g). La mezcla se agitó

durante 0,5 horas enfriando con hielo, y durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y metanol, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación se filtró. El producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano = 2/8 a 1/1) para proporcionar el compuesto del título (0,032 g). La fórmula estructural se muestra en la Tabla 2.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,61-0,73 (2H, m), 0,91-1,00 (2H, m), 1,23 (9H, s), 1,84-1,94 (1H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 2,40-2,54 (1H, m), 2,71-2,82 (1H, m), 2,93-3,03 (1H, m), 3,39 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,80-4,90 (1H, m), 6,62 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 7,10 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 4-2

(*R*)-*N*-[(*R*)-4-Fluoro-6-vinilindan-1-il]-*tert*-butilsulfonamida

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 4-1 utilizando la sustancia de partida correspondiente. Los datos del espectro del compuesto del título se muestran a continuación, y la fórmula estructural se muestra en la Tabla 2.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,24 (9H, s), 1,98-2,09 (1H, m), 2,45-2,57 (1H, m), 2,75-2,87 (1H, m), 2,97-3,08 (1H, m), 3,42 (1H, d, $J = 6,2$ Hz), 4,85-4,95 (1H, m), 5,26 (1H, d, $J = 10,9$ Hz), 5,74 (1H, d, $J = 17,6$ Hz), 6,68 (1H, dd, $J = 10,9, 17,6$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 7,40 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 5

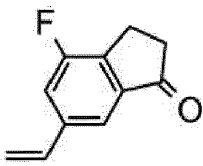
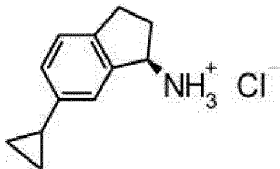
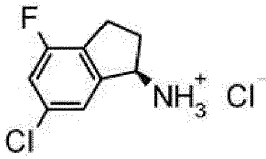
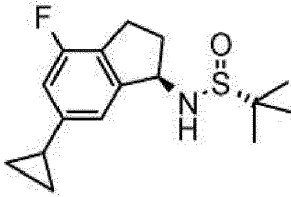
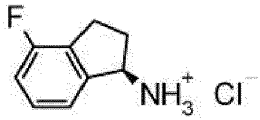
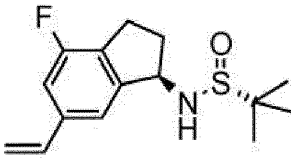
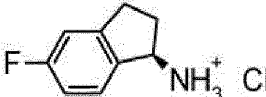
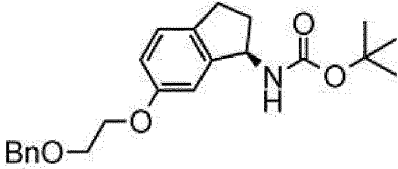
Éster *tert*-butílico de ácido [(*R*)-6-(2-benciloxietoxi)indan-1-il]carbámico

A una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido *N*-[(*R*)-6-hidroxiindan-1-il]carbámico (0,148 g), carbonato de cesio (0,386 g) y yoduro sódico (0,018 g) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se le añadió (2-bromoetoximetil)benceno (117 μL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas a 70°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió agua, y esta se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano = 1/9 a 9/1) para proporcionar el compuesto del título (0,20 g). La fórmula estructural se muestra en la Tabla 2.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,49 (9H, s ancho), 1,71-1,85 (1H, m), 2,50-2,64 (1H, m), 2,69-2,95 (2H, m), 3,75-3,86 (2H, m), 4,08-4,20 (2H, m), 4,58-4,77 (3H, m), 5,06-5,21 (1H, m), 6,81 (1H, dd, $J = 2,4, 8,3$ Hz), 6,88 (1H, m), $J = 1,9$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,24-7,42 (5H, m).

[Tabla 2]

Ej. Ref.	Estruct.	Ej. Ref.	Estruct.
1-1		3-4	
1-2		3-5	

Ej. Ref.	Estruct.	Ej. Ref.	Estruct.
2		3-6	
3-1		4-1	
3-2		4-2	
3-3		5	

Ejemplo 1-1N-[(R)-Carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-4,6-difluoroindan-1-il] nicotinamida

5 A una solución de (R)-4,6-difluoroindan-1-ilamina (0,1 g) en metanol (1 mL) se le añadió benzaldehído (0,063 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 60°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y a la mezcla se le añadieron ácido nicotínico (0,073 g) e isocianuro de 4-fenilciclohexen-1-ilo (0,108 g). La mezcla se agitó durante la noche a 60°C, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron tetrahidrofurano (3 mL), agua (12 mL) y una solución de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (440 L), y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol:acetato de etilo/*n*-hexano = 0/70/30 a 0/100/0 a 20/80/0) para proporcionar el compuesto del título (0,076 g). La fórmula estructural se muestra en la Tabla 3.

15 RT: 2,727 (min.)
EM (ESI, m/z): 406,1371 (M-H)⁻
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,69-1,90 (1H, m), 1,93-2,15 (1H, m), 2,42-2,90 (2H, m), 4,54-4,88 (1H, ancho), 5,28-5,70 (3H, m), 6,65-6,79 (1H, m), 7,34-7,66 (7H, m), 7,77-7,97 (1H, m), 8,64-8,73 (1H, m), 8,82 (1H, s ancho).

20 Ejemplos 1-2 a 1-6

Los Ejemplos 1-2 a 1-6 se sintetizaron de una manera similar a la del Ejemplo 1-1 utilizando los materiales de partida correspondientes. Los datos de espectro de los Ejemplos 1-2 a 1-6 se muestran a continuación, y las fórmulas estructurales se muestran en la Tabla 3.

Ejemplo 1-2

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cianoindan-1-il]nicotinamida

- 5 RT (min.): 2356
 EM (ESI, m/z): 395,1513 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,74-2,19 (2H, m), 2,57-2,90 (2H, m), 4,56-5,78 (4H, m), 7,21-7,61 (8H, m), 7,81-7,92 (1H, m), 8,19-8,37 (1H, m), 8,64-8,75 (1H, m), 8,81 (1H, s).

10 Ejemplo 1-3

2-Amino-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il] nicotinamida

- 15 RT (min.): 2,161
 EM (ESI, m/z): 421,1480 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,61-1,82 (1H, m), 1,92-2,18 (1H, m), 2,43-2,80 (2H, m), 4,50-4,80 (1H, ancho), 5,23-5,62 (5H, m), 6,62-6,78 (2H, m), 7,35-7,55 (7H, m), 8,13 (1H, dd, J = 1,9, 5,0Hz).

20 Ejemplo 1-4

2-Amino-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cianoindan-1-il]nicotinamida

- 25 RT (min.): 1,813
 EM (ESI, m/z): 410,1621 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,63-1,86 (1H, m), 1,93-2,20 (1H, m), 2,58-2,90 (2H, m), 4,46-4,77 (1H, ancho), 5,08-5,81 (5H, m), 6,65-6,75 (1H, m), 7,35-7,62 (8H, m), 8,14 (1H, dd, J = 1,5,5,1Hz), 8,21 (1H, s ancho).

Ejemplo 1-5

- 30 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-trifluorometilindan-1-il] nicotinamida

- RT (min.): 2,964
 EM (ESI, m/z): 438,1435 (M-H)⁻
 35 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,76-1,94 (1H, m), 2,5-2,20 (1H, m), 2,58-2,90 (2H, m), 4,55-4,97 (1H, ancho), 5,20-5,81 (3H, m), 7,20-7,63 (8H, m), 7,78-7,97 (1H, m), 8,26 (1H, s ancho), 8,62-8,73 (1H, m), 8,82 (1H, s ancho).

Ejemplo 1-6

- 40 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-metoxiindan-1-il]nicotinamida

- RT (min.): 2,432
 EM (ESI, m/z): 400,1663 (M-H)⁻
 45 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,67-1,82 (1H, m), 1,97-2,09 (1H, m), 2,47-2,75 (2H, m), 3,89 (3H, s), 4,66-4,82 (1H, ancho), 5,28-5,67 (3H, m), 6,81-6,88 (1H, m), 7,07 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,34-7,54 (6H, m), 7,60-7,65 (1H, m), 7,90-7,96 (1H, m), 8,69 (1H, dd, J = 1,6, 5,0Hz), 8,86-8,89 (1H, m).

Ejemplo 2-1

- 50 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-5-cloroindan-1-il]benzamida

N-[(*S*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-5-cloroindan-1-il]benzamida

- 55 A una solución de hidrocloruro de (*R*)-5-cloroindan-1-ilamina (0,05 g) en metanol (1 mL) se le añadieron trietilamina (35 mL) y benzaldehído (0,026 g), y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a 50°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y a la mezcla se le añadieron ácido benzoico (0,03 g) e isocianuro de 4-fenilciclohexen-1-ilo (0,045 g). La mezcla se agitó durante 3 días a 50°C, a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron tetrahydrofurano (2 mL), agua (5 mL) y una solución de 4 moles/litro de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (185 µL), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano = 55/45 a 75/25 a 100/0) para proporcionar *N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-5-cloroindan-1-il]benzamida (Ejemplo 2-1LP, 0,040 g) como producto de baja polaridad y *N*-[(*S*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-5-cloroindan-1-il]benzamida (Ejemplo

2-1HP, 0,023 g) como producto de alta polaridad. Las fórmulas estructurales se muestran en la Tabla 4.

Ejemplo 2-1LP

5 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-5-cloroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,627

EM (ESI, m/z): 403,1217 (M-H)⁻

10 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,64-1,88 (1H, m), 1,95-2,15 (1H, m), 2,46-2,84 (2H, m), 4,63 (1H, s ancho), 5,20-5,90 (3H, m), 7,15 (1H, s ancho), 7,25-7,65 (11H, m), 7,91 (1H, d, J=8,0Hz).

Ejemplo 2-1HP

15 *N*-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-5-cloroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,534

EM (ESI, m/z): 403,1219 (M-H)⁻

20 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,34-2,53 (1H, m), 2,58-2,86 (2H, m), 2,98-3,15 (1H, m), 4,35-4,53 (1H, m), 5,31-6,05 (3H, m), 6,51-6,70 (1H, m), 6,78 (1H, dd, J=1,8, 8,2Hz), 7,16 (1H, s ancho), 7,27-7,63 (10H, m).

Ejemplos 2-2 a 2-260

25 Los Ejemplos 2-2 a 2-260 se sintetizaron de una manera similar a la del Ejemplo 2-1 utilizando las sustancias de partida correspondientes. Los datos del espectro de los Ejemplos 2-2 a 2-260 se muestran a continuación, y las fórmulas estructurales se muestran en las Tablas 4 a 28.

Ejemplo 2-2LP

30 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,583

EM (ESI, m/z): 403,1219 (M-H)⁻

35 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,70-1,86 (1H, m), 2,00-2,14 (1H, m), 2,48-2,78 (2H, m), 4,66 (1H, s), 5,23-5,93 (3H, m), 7,09 (1H, d, J=7,8Hz), 7,17-7,65 (11H, m), 7,97 (1H, s).

Ejemplo 2-2HP

40 *N*-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,447

EM (ESI, m/z): 403,1213 (M-H)⁻

45 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,35-2,56 (1H, m), 2,59-2,83 (2H, m), 2,95-3,13 (1H, m), 4,40 (1H, s ancho), 5,31-5,92 (3H, m), 6,49-6,64 (1H, m), 7,04-7,14 (2H, m), 7,27-7,63 (10H, m).

Ejemplo 2-3LP

50 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4-trifluorometilindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,760

EM (ESI, m/z): 437,1482 (M-H)⁻

55 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-1,90 (1H, m), 2,00-2,20 (1H, m), 2,60-2,85 (1H, m), 2,85-3,05 (1H, m), 4,63 (1H, s ancho), 5,20-5,85 (3H, m), 7,30-7,65 (12H, m), 8,15-8,30 (1H, m).

Ejemplo 2-3HP

60 *N*-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4-trifluorometilindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,641

EM (ESI, m/z): 437,1483 (M-H)⁻

60 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,40-2,60 (1H, m), 2,60-2,80 (1H, m), 2,80-3,00 (1H, m), 3,15-3,35 (1H, m), 4,30-4,55 (1H, m), 5,25-5,90 (3H, m), 6,75-6,95 (2H, m), 7,20-7,35 (4H, m), 7,35-7,50 (5H, m), 7,50-7,65 (2H, m).

Ejemplo 2-4LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-metoxiindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,332

EM (ESI, m/z): 399,1711 (M-H)⁻

5 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-1,82 (1H, m), 1,96-2,11 (1H, m), 2,46-2,75 (2H, m), 3,90 (3H, s), 4,69 (1H, s ancho), 5,20-5,90 (3H, m), 6,78-6,87 (1H, m), 7,06 (1H, d, J=8,3Hz), 7,24-7,67 (11H, m).

Ejemplo 2-5LP

10 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-ciclopropilindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,803

EM (ESI, m/z): 409,1919 (M-H)⁻

15 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 0,74-1,06 (4H, m), 1,63-1,82 (1H, m), 1,91-2,11 (2H, m), 2,44-2,76 (2H, m), 4,65 (1H, s ancho), 5,19-5,98 (3H, m), 6,97-7,09 (2H, m), 7,29-7,68 (11H, m).

Ejemplo 2-5HP

20 *N*-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-ciclopropilindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,653

EM (ESI, m/z): 409,1913 (M-H)⁻

25 RMN H¹ (CDCl₃) δ: -0,03-0,09 (1H, m), 0,26-0,36 (1H, m), 0,61-0,79 (2H, m), 1,46-1,59 (1H, m), 2,29-2,47 (1H, m), 2,56-2,78 (2H, m), 2,93-3,08 (1H, m), 4,45 (1H, s ancho), 5,25-5,95 (3H, m), 6,35 (1H, s ancho), 6,89 (1H, dd, J=1,3, 8,0Hz), 7,02-7,08 (1H, m), 7,27-7,66 (10H, m).

Ejemplo 2-6LP

30 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,720

EM (ESI, m/z): 421,1130 (M-H)⁻

35 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-1,90 (1H, m), 1,90-2,20 (1H, m), 2,40-2,65 (1H, m), 2,65-2,90 (1H, m), 4,66 (1H, s ancho), 5,20-5,85 (3H, m), 6,75-7,05 (1H, m), 7,25-7,90 (11H, m).

Ejemplo 2-6HP

N-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzamida

40 RT (min.): 3,595

EM (ESI, m/z): 421,1129 (M-H)⁻

45 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,35-2,60 (1H, m), 2,60-2,90 (2H, m), 2,95-3,25 (1H, m), 4,30-4,50 (1H, m), 5,20-5,90 (3H, m), 6,25-6,45 (1H, m), 6,83 (1H, d, J=8,3Hz), 7,25-7,60 (10H, m).

Ejemplo 2-7LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4-cloroindan-1-il]benzamida

50 RT (min.): 3,627

EM (ESI, m/z): 403,1217 (M-H)⁻

55 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-1,87 (1H, m), 1,99-2,16 (1H, m), 2,47-2,64 (1H, m), 2,74-2,92 (1H, m), 4,65 (1H, s ancho), 5,19-5,98 (3H, m), 7,23-7,62 (12H, m), 7,83-7,95 (1H, m).

Ejemplo 2-7HP

60 *N*-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4-cloroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,526

EM (ESI, m/z): 403,1216 (M-H)⁻

60 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,34-3,23 (4H, m), 4,47 (1H, s ancho), 5,31-5,93 (3H, m), 6,52-6,68 (1H, m), 6,74-6,80 (1H, m), 7,11 (1H, d, J=7,9Hz), 7,23-7,63 (10H, m).

Ejemplo 2-8LP

ES 2 645 847 T3

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4-cloro-6-fluoroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,779

EM (ESI, m/z): 421,1115 (M-H)⁻

5 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-1,90 (1H, m), 1,90-2,15 (1H, m), 2,40-2,65 (1H, m), 2,65-2,85 (1H, m), 4,50-4,80 (1H, m), 5,20-5,85 (3H, m), 6,85-7,10 (1H, m), 7,25-7,80 (11H, m).

Ejemplo 2-8HP

10 *N*-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4-cloro-6-fluoroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,609

EM (ESI, m/z): 421,1121 (M-H)⁻

15 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,40-2,60 (1H, m), 2,60-2,85 (2H, m), 2,95-3,20 (1H, m), 4,35-4,55 (1H, m), 5,30-5,90 (3H, m), 6,10-6,35 (1H, m), 6,75-6,95 (1H, m), 7,25-7,60 (10H, m).

Ejemplo 2-9LP

20 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*S*)-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]benzamida

RT (min.): 2,882

EM (ESI, m/z): 371,1406 (M-H)⁻

25 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 4,12 (1H, dd, J=5,3, 10,2Hz), 4,26 (1H, s ancho), 4,66 (1H, s ancho), 5,28-5,88 (3H, m), 6,78 (1H, d, J=8,1Hz), 6,93-7,04 (1H, m), 7,19-7,73 (12H, m).

Ejemplo 2-9HP

N-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*S*)-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]benzamida

30 RT (min.): 2,900

EM (ESI, m/z): 371,1402 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 4,48-4,61 (2H, m), 5,13-5,22 (1H, m), 5,43-5,70 (3H, m), 6,51 (1H, t, J=7,5Hz), 6,68 (1H, s ancho), 6,80 (1H, d, J=8,2Hz), 7,07-7,54 (11H, m).

35 Ejemplo 2-10LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-5-cloro-6-metoxiindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,671

40 EM (ESI, m/z): 433,1329 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,60-1,80 (1H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,45-2,70 (2H, m), 4,03 (3H, s), 4,55-4,70 (1H, m), 5,20-5,75 (3H, m), 7,17 (1H, s), 7,30-7,65 (10H, m), 7,75 (1H, s ancho).

Ejemplo 2-11LP

45 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-difluorometoxiindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,562

EM (ESI, m/z): 435,1535 (M-H)⁻

50 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,75-1,95 (1H, m), 2,05-2,25 (1H, m), 2,50-2,85 (2H, m), 4,55-4,70 (1H, m), 5,25-5,65 (2H, m), 5,80-6,10 (1H, m), 6,67 (1H, dd, J=74,6, 74,6Hz), 6,95-7,20 (2H, m), 7,30-7,65 (10H, m), 7,65-7,75 (1H, m).

Ejemplo 2-11HP

55 *N*-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-difluorometoxiindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,351

EM (ESI, m/z): 435,1527 (M-H)⁻

60 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,40-2,60 (1H, m), 2,65-2,85 (2H, m), 3,00-3,15 (1H, m), 4,35-4,50 (1H, m), 5,30-5,90 (4H, m), 6,30-6,45 (1H, m), 6,87 (1H, dd, J=2,0, 8,0Hz), 7,14 (1H, d, J=8,3Hz), 7,25-7,65 (10H, m).

Ejemplo 2-12LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-5,6-difluoroindan-1-il]benzamida

ES 2 645 847 T3

RT (min.): 3,469

EM (ESI, m/z): 405,1423 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,68-1,86 (1H, m), 1,99-2,19 (1H, m), 2,46-2,79 (2H, m), 4,55-4,77 (1H, ancho), 5,21-5,94 (3H, m), 6,83-7,01 (1H, m), 7,32-7,62 (10H, m) 7,71-7,88 (1H, m).

5

Ejemplo 2-12HP

N-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-5,6-difluoroindan-1-il]benzamida

10 RT (min.): 3,330

EM (ESI, m/z): 405,1424 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,36-2,56 (1H, m), 2,62-2,81 (2H, m), 2,94-3,15 (1H, m), 4,35-4,47 (1H, ancho), 5,32-5,87 (3H, m), 6,29-6,48 (1H, m), 6,88-7,00 (1H, m), 7,27-7,40 (5H, m) 7,41-7,60 (5H, m).

15 Ejemplo 2-13LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cianoindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,144

20 EM (ESI, m/z): 394,1567 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,16-2,24 (2H, m), 2,56-3,22 (2H, m), 4,48-5,95 (4H, m), 7,12-7,64 (12H, m), 8,15-8,34 (1H, m).

Ejemplo 2-14LP

25 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4-difluorometoxiindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,470

EM (ESI, m/z): 435,1531 (M-H)⁻

30 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-1,85 (1H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,45-2,65 (1H, m), 2,75-2,90 (1H, m), 4,66 (1H, s ancho), 5,20-6,00 (3H, m), 6,49 (1H, dd, J=74,0, 74,0Hz), 6,95-7,10 (1H, m), 7,30-7,65 (11H, m), 7,80-7,90 (1H, m).

Ejemplo 2-14HP

N-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4-difluorometoxiindan-1-il]benzamida

35

RT (min.): 3,382

EM (ESI, m/z): 435,1533 (M-H)⁻

40 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,35-2,55 (1H, m), 2,60-2,85 (2H, m), 3,05-3,25 (1H, m), 4,40-4,55 (1H, m), 5,30-6,00 (3H, m), 6,49 (1H, dd, J=73,9, 73,9Hz), 6,55-6,65 (1H, m), 6,75-6,95 (2H, m), 7,20-7,65 (10H, m).

40

Ejemplo 2-15LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*S*)-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]benzamida

45 RT (min.): 3,292

EM (ESI, m/z): 405,1019 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 3,61-5,90 (6H, m), 6,65 (1H, d, J=8,6Hz), 7,05-7,19 (1H, m), 7,36-7,80 (11H, m).

Ejemplo 2-15HP

50

N-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*S*)-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]benzamida

RT (min.): 3,215

EM (ESI, m/z): 405,1016 (M-H)⁻

55 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 4,45-4,65 (2H, m), 5,07-5,21 (1H, m), 5,42-5,72 (3H, m), 6,51 (1H, s ancho), 6,65-6,74 (1H, m), 7,03 (1H, d, J=8,2Hz), 7,13-7,53 (10H, m).

Ejemplo 2-16LP

60 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-etilindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,752

EM (ESI, m/z): 397,1924 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,29 (3H, t, J= 7,6Hz), 1,66-1,87 (1H, m), 1,97-2,13 (1H, m), 2,49-2,80 (4H, m), 4,67 (1H, s

ES 2 645 847 T3

ancho), 5,20-6,05 (3H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,30-7,53 (8H, m), 7,57-7,65 (2H, m), 7,77 (1H, s ancho).

Ejemplo 2-17LP

5 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-metilindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,516

EM (ESI, m/z): 383,1769 (M-H)⁻

10 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-1,82 (1H, m), 1,98-2,11 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,48-2,78 (2H, m), 4,67 (1H, s ancho), 5,38-5,98 (3H, m), 7,02-7,12 (2H, m), 7,30-7,53 (8H, m), 7,58-7,66 (2H, m), 7,74 (1H, s ancho).

Ejemplo 2-18LP

15 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4-metilindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,493

EM (ESI, m/z): 383,1766 (M-H)⁻

20 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,66-1,83 (1H, m), 2,00-2,13 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,41-2,77 (2H, m), 4,70 (1H, s ancho), 5,21-6,01 (3H, m), 7,09 (1H, d, J= 7,2Hz), 7,22-7,29 (1H, m), 7,31-7,64 (10H, m), 7,77 (1H, d, J= 7,2Hz).

Ejemplo 2-19LP

N-[(*R*)-6-Bromoindan-1-il]-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]benzamida

25 RT (min.): 3,654

EM (ESI, m/z): 447,0716 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,68-1,86 (1H, m), 1,97-2,14 (1H, m), 2,46-2,77 (2H, m), 4,66 (1H, s ancho), 5,25-5,94 (3H, m), 6,98-7,07 (1H, m), 7,30-7,63 (11H, m), 8,11 (1H, s ancho).

30 Ejemplo 2-20LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-trifluorometilindan-1-il]benzamida

35 RT (min.): 3,737

EM (ESI, m/z): 437,1487 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,77-1,94 (1H, m), 2,06-2,26 (1H, m), 2,59-2,92 (2H, m), 4,56-4,74 (1H, m), 5,22-6,03 (3H, m), 7,17-7,65 (12H, m), 8,23 (1H, s ancho).

Ejemplo 2-21LP

40 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-trifluorometoxiindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,822

EM (ESI, m/z): 453,1434 (M-H)⁻

45 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,75-1,95 (1H, m), 2,00-2,20 (1H, m), 2,50-2,85 (2H, m), 4,55-4,80 (1H, m), 5,20-6,00 (3H, m), 7,05-7,20 (2H, m), 7,30-7,65 (10H, m), 7,85 (1H, s ancho).

Ejemplo 2-22LP

50 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]-2-nitrobenzamida

RT (min.): 3,534

EM (ESI, m/z): 450,1273 (M-H)⁻

55 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-1,85 (1H, m), 2,05-2,20 (1H, m), 2,35-2,50 (1H, m), 2,65-2,80 (1H, m), 4,63 (1H, s), 5,05-5,20 (1H, m), 5,35-5,50 (2H, m), 6,65-6,80 (1H, m), 7,35-7,85 (9H, m), 8,25 (1H, d, J=8,2Hz).

Ejemplo 2-23LP

60 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida

RT (min.): 2,937

EM (ESI, m/z): 422,1074 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,70-1,90 (1H, m), 1,95-2,20 (1H, m), 2,40-2,65 (1H, m), 2,65-2,90 (1H, m), 4,55-4,90 (1H, m), 5,25-5,75 (3H, m), 6,90-7,10 (1H, m), 7,30-7,55 (6H, m), 7,70-7,95 (2H, m), 8,65-8,75 (1H, m), 8,82 (1H, s ancho).

Ejemplo 2-23HP

N-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida

5 RT (min.): 2,767
EM (ESI, m/z): 422,1077 (M-H)⁻
RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,40-2,65 (1H, m), 2,65-2,85 (2H, m), 3,00-3,20 (1H, m), 4,30-4,55 (1H, m), 5,30-5,70 (3H, m), 6,20-6,40 (1H, m), 6,85 (1H, d, J=8,3Hz), 7,25-7,45 (6H, m), 7,80-7,95 (1H, m), 8,71 (1H, dd, J=1,6, 4,9Hz), 8,75-8,85 (1H, s ancho).

10 Ejemplo 2-24LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*S*)-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]nicotinamida

15 RT (min.): 2,486
EM (ESI, m/z): 406,0972 (M-H)⁻
RMN H¹ (CDCl₃) δ: 4,05-4,20 (2H, m), 5,00-5,90 (4H, m), 6,40-6,80 (1H, m), 7,00-7,95 (9H, m), 8,45-8,90 (2H, m).

20 Ejemplo 2-24HP

N-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*S*)-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]nicotinamida

25 RT (min.): 2,507
EM (ESI, m/z): 406,0960 (M-H)⁻
RMN H¹ (CDCl₃) δ: 4,40-5,80 (5H, m), 6,35-6,80 (2H, m), 7,06 (1H, d, J=1,7, 8,6Hz), 7,15-7,60 (7H, m), 7,65-7,90 (1H, m), 8,60-8,75 (2H, m).

Ejemplo 2-25LP

30 2-Amino-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*S*)-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]nicotinamida

35 RT (min.): 1,824
EM (ESI, m/z): 421,1071 (M-H)⁻
RMN H¹ (CDCl₃) δ: 4,01 (1H, dd, J=4,7, 10,1Hz), 5,35-5,65 (5H, m), 6,65-6,75 (2H, m), 7,16-7,23 (1H, m), 7,40-7,58 (6H, m), 7,70-7,72 (1H, m), 8,14 (1H, dd, J=1,8, 5,1Hz).

Ejemplo 2-26LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-difluorometoxiindan-1-il]nicotinamida

40 RT (min.): 2,778
EM (ESI, m/z): 436,1476 (M-H)⁻
RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,75-1,90 (1H, m), 2,05-2,20 (1H, m), 2,55-2,80 (2H, m), 4,55-4,85 (1H, m), 5,25-5,90 (3H, m), 6,65 (1H, dd, J=74,1, 74,1Hz), 6,95-7,20 (2H, m), 7,35-7,55 (6H, m), 7,75 (1H, s ancho), 7,85-7,95 (1H, m), 8,65-8,75 (1H, m), 8,84 (1H, s ancho).

Ejemplo 2-27LP

50 2-Amino-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-difluorometoxiindan-1-il]nicotinamida

55 RT (min.): 2,243
EM (ESI, m/z): 451,1583 (M-H)⁻
RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,40-1,90 (1H, m), 1,95-2,20 (1H, m), 2,50-2,80 (2H, m), 4,50-4,75 (1H, m), 5,30-5,60 (5H, m), 6,58 (1H, dd, J=74,1, 74,1Hz), 6,68 (1H, dd, J=5,0, 7,3Hz), 6,95-7,10 (1H, m), 7,16 (1H, d, J=8,2Hz), 7,35-7,55 (6H, m), 7,70 (1H, s ancho), 8,12 (1H, dd, J=1,8, 5,0Hz).

Ejemplo 2-28LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*S*)-5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]benzamida

60 RT (min.): 3,030
EM (ESI, m/z): 389,1307 (M-H)⁻
RMN H¹ (CDCl₃) δ: 4,10-5,84 (6H, m), 6,60-6,99 (2H, m), 7,32-7,66 (11H, m).

Ejemplo 2-28HP

N-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*S*)-5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]benzamida

- 5 RT (min.): 2,979
 EM (ESI, m/z): 389,1305 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 4,50-4,65 (1H, m), 5,11-5,23 (1H, m), 5,40-5,66 (3H, m), 6,25-6,36 (1H, m), 6,66-6,84 (2H, m), 7,17-7,34 (4H, m), 7,43-7,50 (6H, m).

10 Ejemplo 2-29LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*S*)-5,7-difluoro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]benzamida

- 15 RT (min.): 3,239
 EM (ESI, m/z): 407,1211 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 4,16-5,86 (6H, m), 6,64-6,81 (1H, m), 7,16-7,68 (11H, m).

Ejemplo 2-29HP

- 20 *N*-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*S*)-5,7-difluoro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]benzamida

RT (min.): 3,165
 EM (ESI, m/z): 407,1208 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 4,60-6,20 (6H, m), 6,60-6,68 (1H, m), 7,24-7,50 (11H, m).

25 Ejemplo 2-30LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4-fluoro-6-metoxiindan-1-il]benzamida

- 30 RT (min.): 3,499
 EM (ESI, m/z): 417,1614 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,66-1,81 (1H, m), 1,99-2,11 (1H, m), 2,41-2,53 (1H, m), 2,69-2,79 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,67 (1H, s ancho), 5,30-5,78 (3H, m), 6,54 (1H, d, J=10,5Hz), 7,33-7,52 (9H, m), 7,56-7,61 (2H, m).

35 Ejemplo 2-30HP

N-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4-fluoro-6-metoxiindan-1-il]benzamida

- 40 RT (min.): 3,301
 EM (ESI, m/z): 417,1618 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,39-2,51 (1H, m), 2,61-2,77 (2H, m), 2,99-3,11 (1H, m), 3,28 (3H, s), 4,47 (1H, s ancho), 5,37-5,54 (2H, m), 5,73 (1H, ancho), 5,95 (1H, s ancho), 6,40 (1H, dd, J=2,0, 10,4Hz), 7,28-7,39 (5H, m), 7,42-7,48 (3H, m), 7,53-7,59 (2H, m).

45 Ejemplo 2-31LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]nicotinamida

- 50 RT (min.): 2,732
 EM (ESI, m/z): 404,1171 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,70-1,90 (1H, m), 1,90-2,15 (1H, m), 2,50-2,80 (2H, m), 4,55-4,90 (1H, m), 5,20-5,75 (3H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,15-7,30 (1H, m), 7,30-7,55 (6H, m), 7,85-8,05 (2H, m), 8,60-8,75 (1H, m), 8,84 (1H, s ancho).

Ejemplo 2-31HP

- 55 *N*-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]nicotinamida

- 60 RT (min.): 2,606
 EM (ESI, m/z): 404,1170 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,40-2,60 (1H, m), 2,65-2,85 (2H, m), 2,95-3,15 (1H, m), 4,30-4,60 (1H, m), 5,25-5,75 (3H, m), 6,40-6,60 (1H, m), 7,10 (2H, s), 7,25-7,45 (6H, m), 7,80-7,95 (1H, m), 8,70 (1H, dd, J=1,5, 4,8Hz), 8,83 (1H, s ancho).

Ejemplo 2-32LP

N-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-4,6-difluoroindan-1-il]pirimidin-5-carboxamida

RT (min.): 2,715

EM (ESI, m/z): 407,1326 (M-H)⁻

5 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,70-1,91 (1H, m), 1,94-2,14 (1H, m), 2,44-2,90 (2H, m), 4,45-5,00 (1H, ancho), 5,25-5,77 (3H, m), 6,63-6,86 (1H, m), 7,25-7,78 (6H, m), 8,77-9,02 (2H, m), 9,22-9,36 (1H, m).

Ejemplo 2-33LP

10 2-Amino-*N*-[*(R)*-carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloroindan-1-il]nicotinamida

RT (min.): 2,166

EM (ESI, m/z): 419,1276 (M-H)⁻

15 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,45-1,80 (1H, m), 1,90-2,15 (1H, m), 2,45-2,75 (2H, m), 4,55-4,80 (1H, m), 5,25-5,65 (5H, m), 6,67 (1H, dd, J=5,1, 7,3Hz), 7,10 (1H, d, J=8,0Hz), 7,20-7,30 (1H, m), 7,35-7,55 (6H, m), 7,87 (1H, s ancho), 8,12 (1H, dd, J=1,7, 5,0Hz).

Ejemplo 2-34LP

20 *N*-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-4,6-difluoroindan-1-il]pirazin-2-carboxamida

RT (min.): 2,944

EM (ESI, m/z): 407,1323 (M-H)⁻

25 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ: 1,20-1,40 (1H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,45-2,65 (1H, m), 2,80-2,95 (1H, m), 5,05-5,15 (1H, m), 5,54 (1H, s), 6,85-7,00 (1H, m), 7,20-7,55 (9H, m), 8,65-8,95 (2H, m).

Ejemplo 2-35LP

30 *N*-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-4-fluoro-6-metilindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,586

EM (ESI, m/z): 401,1671 (M-H)⁻

35 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,68-1,82 (1H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 2,39-2,56 (4H, m), 2,71-2,82 (1H, m), 4,65 (1H, s ancho), 5,25-5,85 (3H, m), 6,78 (1H, d, J=9,6Hz), 7,25-7,63 (11H, m).

Ejemplo 2-35HP

N-[*(S)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-4-fluoro-6-metilindan-1-il]benzamida

40 RT (min.): 3,544

EM (ESI, m/z): 401,1669 (M-H)⁻ RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,93 (3H, s), 2,39-2,76 (3H, m), 3,02-3,14 (1H, m), 4,39 (1H, s ancho), 5,35-5,55 (2H, m), 5,67-5,79 (1H, m), 6,19 (1H, s ancho), 6,62 (1H, d, J=9,9Hz), 7,25-7,33 (4H, m), 7,42-7,47 (3H, m), 7,53-7,61 (2H, m).

45 Ejemplo 2-36LP

N-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-4,6-difluoroindan-1-il]-2-metoxinicotinamida

RT (min.): 3,204

50 EM (ESI, m/z): 436,1478 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,69-2,27 (2H, m), 2,44-3,08 (2H, m), 3,93-4,12 (3H, m), 4,49-4,85 (1H, m), 5,15-6,05 (3H, m), 6,51-6,79 (1H, m), 6,88-7,10 (1H, m), 7,30-7,88 (7H, m), 8,17-8,33 (1H, m).

Ejemplo 2-37LP

55 *N*-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-fluoroindan-1-il]nicotinamida

RT (min.): 2,492

EM (ESI, m/z): 388,1465 (M-H)⁻

60 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,69-1,88 (1H, m), 1,97-2,13 (1H, m), 2,46-2,78 (2H, m), 4,61-4,86 (1H, ancho), 5,28-5,75 (3H, m), 6,89-7,02 (1H, m), 7,05-7,16 (1H, m), 7,33-7,55 (6H, m), 7,66-7,79 (1H, m), 7,83-7,95 (1H, m), 8,69 (1H, dd, J=1,5, 4,9Hz), 8,80-8,89 (1H, m).

Ejemplo 2-38LP

2-Amino-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-fluoroindan-1-il]nicotinamida

RT (min.): 1,979

5 EM (ESI, m/z): 403,1574 (M-H)⁻RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,50-2,11 (2H, m), 2,43-2,75 (2H, m), 4,54-4,79 (1H, ancho), 5,30-5,62 (5H, m), 6,67 (1H, dd, J=5,0, 7,4Hz), 6,93-7,00 (1H, m), 7,09-7,15 (1H, m), 7,36-7,54 (6H, m), 7,59-7,64 (1H, m), 8,12 (1H, dd, J=1,7, 5,0Hz).

10 Ejemplo 2-39LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4-fluoro-6-metoxiindan-1-il]nicotinamida

RT (min.): 2,674

15 EM (ESI, m/z): 418,1569 (M-H)⁻RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,67-1,81 (1H, m), 1,97-2,10 (1H, m), 2,42-2,55 (1H, m), 2,68-2,80 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,72 (1H, s ancho), 5,32-5,61 (3H, m), 6,56 (1H, d, J=10,5Hz), 7,34-7,53 (7H, m), 7,86-7,95 (1H, m), 8,67-8,72 (1H, m), 8,86 (1H, s).

20 Ejemplo 2-39HP

N-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4-fluoro-6-metoxiindan-1-il]nicotinamida

RT (min.): 2,479

25 EM (ESI, m/z): 418,1570 (M-H)⁻RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,43-2,55 (1H, m), 2,64-2,80 (2H, m), 2,98-3,11 (1H, m), 3,26 (3H, s), 4,50 (1H, ancho), 5,37-5,62 (3H, m), 5,88 (1H, s), 6,41 (1H, dd, J=2,0, 10,4Hz), 7,30-7,44 (6H, m), 7,85-7,92 (1H, m), 8,69-8,73 (1H, m), 8,84 (1H, s).

30 Ejemplo 2-40LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4-fluoro-6-metilindan-1-il]nicotinamida

RT (min.): 2,744

35 EM (ESI, m/z): 402,1620 (M-H)⁻RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,69-1,83 (1H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,45-2,57 (1H, m), 2,70-2,83 (1H, m), 4,72 (1H, s ancho), 5,33-5,64 (3H, m), 6,79 (1H, d, J=9,7Hz), 7,35-7,60 (7H, m), 7,91 (1H, d, J=7,8Hz), 8,69 (1H, dd, J=1,6, 4,9Hz), 8,86 (1H, s).

40 Ejemplo 2-40HP

N-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4-fluoro-6-metilindan-1-il]nicotinamida

RT (min.): 2,672

45 EM (ESI, m/z): 402,1621 (M-H)⁻RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,92 (3H, s), 2,40-2,58 (1H, m), 2,65-2,81 (2H, m), 3,00-3,15 (1H, m), 4,42 (1H, ancho), 5,37-5,64 (3H, m), 6,14 (1H, s), 6,63 (1H, d, J=9,8Hz), 7,25-7,44 (6H, m), 7,86-7,92 (1H, m), 8,70 (1H, dd, J=1,7, 4,9Hz), 8,83 (1H, s).

50 Ejemplo 2-41LP

2-Amino-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*S*)-5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]nicotinamida

RT (min.): 1,545

55 EM (ESI, m/z): 405,1367 (M-H)⁻RMN H¹ (CDCl₃) δ: 4,01 (1H, dd, J=4,6, 10,2Hz), 4,07-4,85 (1H, m), 5,35-5,64 (4H, m), 6,65-6,78 (2H, m), 6,90-7,01 (1H, m), 7,39-7,60 (7H, m), 8,15 (1H, dd, J=1,7, 5,1Hz).

Ejemplo 2-42LP

60

2-Amino-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*S*)-5,7-difluoro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]nicotinamida

RT (min.): 1,848

EM (ESI, m/z): 423,1271 (M-H)⁻

ES 2 645 847 T3

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 4,07-4,80 (2H, m), 5,30-5,65 (4H, m), 6,67-6,87 (2H, m), 7,30-7,60 (7H, m), 8,13-8,17 (1H, m).

Ejemplo 2-43LP

5 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]piridin-2-carboxamida

RT (min.): 3,085

EM (ESI, m/z): 406,1373 ($M-H$)⁻

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,66-3,18 (4H, m), 4,69-6,24 (4H, m), 6,48-6,78 (1H, m), 6,97-8,06 (9H, m), 8,56-8,64 (1H, m).

10

Ejemplo 2-44LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]piridazin-4-carboxamida

15 RT (min.): 2,633

EM (ESI, m/z): 407,1318 ($M-H$)⁻

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,68-1,89 (1H, m), 1,95-2,13 (1H, m), 2,45-2,88 (2H, m), 4,48-5,76 (4H, m), 6,56-6,84 (1H, m), 7,37-7,72 (7H, m), 9,21-9,42 (2H, m).

20 Ejemplo 2-45LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]-6-metoxinicotinamida

RT (min.): 3,324

25 EM (ESI, m/z): 436,1470 ($M-H$)⁻

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,72-1,93 (1H, m), 1,95-2,20 (1H, m), 2,47-2,94 (2H, m), 3,97 (3H, s), 4,50-5,94 (4H, m), 6,64-6,77 (1H, ancho), 6,80 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,31-7,68 (6H, m), 7,74-7,86 (1H, m), 8,43 (1H, d, $J=1,7$ Hz).

Ejemplo 2-46LP

30

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]-2-metoxinicotinamida

RT (min.): 3,261

EM (ESI, m/z): 434,1276 ($M-H$)⁻

35 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,65-1,85 (1H, m), 1,85-2,25 (1H, m), 2,45-2,80 (2H, m), 3,95-4,10 (3H, m), 4,55-4,90 (1H, m), 5,10-6,20 (3H, m), 6,90-7,15 (2H, m), 7,15-7,30 (1H, m), 7,30-8,05 (7H, m), 8,22 (1H, dd, $J=1,8, 5,0$ Hz).

Ejemplo 2-47LP

40 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]isonicotinamida

RT (min.): 2,620

EM (ESI, m/z): 406,1370 ($M-H$)⁻

45 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,68-1,86 (1H, m), 1,93-2,12 (1H, m), 2,43-2,85 (2H, m), 4,50-5,05 (1H, m), 5,24-5,77 (3H, m), 6,53-6,80 (1H, m), 7,20-7,66 (8H, m), 8,66-8,80 (2H, m).

Ejemplo 2-48LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]nicotinamida

50

RT (min.): 2,804

EM (ESI, m/z): 418,1329 ($M-H$)⁻

55 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,34-1,64 (2H, m), 1,66-1,83 (2H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 4,65 (1H, s ancho), 4,99-5,10 (1H, m), 5,28-5,69 (2H, m), 7,01 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,17-7,23 (1H, m), 7,35-7,45 (4H, m), 7,47-7,55 (2H, m), 7,89-7,95 (1H, m), 8,22 (1H, d, $J=1,3$ Hz), 8,70 (1H, dd, $J=1,6, 4,9$ Hz), 8,86 (1H, d, $J=1,6$ Hz).

Ejemplo 2-48HP

N-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]nicotinamida

60

RT (min.): 2,701

EM (ESI, m/z): 418,1324 ($M-H$)⁻

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,37-1,68 (1H, m), 1,90-2,07 (1H, m), 2,14-2,35 (2H, m), 2,58-2,83 (2H, m), 4,45 (1H, s ancho), 4,99-5,09 (1H, m), 5,34-5,72 (2H, m), 6,77 (1H, s ancho), 6,93-7,02 (2H, m), 7,22-7,43 (6H, m), 7,83-7,91 (1H, m),

8,70 (1H, dd, J=1,5, 4,9Hz), 8,81-8,85 (1H, m).

Ejemplo 2-49LP

5 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]benzamida

RT (min.): 3,691

EM (ESI, m/z): 417,1379 (M-H)⁻

10 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,32-1,55 (2H, m), 1,70-1,84 (2H, m), 2,54-2,63 (2H, m), 4,62 (1H, s ancho), 5,07-5,18 (1H, m), 5,24-5,99 (2H, m), 7,00 (1H, d, J=8,2Hz), 7,16-7,22 (1H, m), 7,32-7,61 (10H, m), 8,13-8,18 (1H, m).

Ejemplo 2-49HP

15 *N*-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]benzamida

RT (min.): 3,583

EM (ESI, m/z): 417,1376 (M-H)⁻

20 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,40-1,53 (1H, m), 1,89-2,02 (1H, m), 2,13-2,33 (2H, m), 2,56-2,67 (1H, m), 2,70-2,83 (1H, m), 4,42 (1H, s ancho), 5,07-5,17 (1H, m), 5,31-5,93 (2H, m), 6,85 (1H, s ancho), 6,93-7,02 (2H, m), 7,28-7,32 (5H, m), 7,42-7,46 (3H, m), 7,53-7,57 (2H, m).

Ejemplo 2-50LP

25 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]tiofeno-2-carboxamida

RT (min.): 3,682

EM (ESI, m/z): 427,0689 (M-H)⁻

30 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,80-2,40 (2H, m), 2,55-2,70 (1H, m), 2,80-3,00 (1H, m), 4,40-6,30 (4H, m), 6,90-7,05 (1H, m), 7,07 (1H, dd, J=3,8, 5,0Hz), 7,30-7,50 (6H, m), 7,52 (1H, dd, J=1,0, 5,0Hz), 7,65-7,85 (1H, m).

Ejemplo 2-51LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]tiazol-5-carboxamida

35 RT (min.): 3,173

EM (ESI, m/z): 428,0639 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,75-2,30 (2H, m), 2,50-2,70 (1H, m), 2,75-3,00 (1H, m), 4,50-6,05 (4H, m), 6,85-7,10 (1H, m), 7,30-7,55 (5H, m), 7,65-7,90 (1H, m), 8,20 (1H, s ancho), 8,92 (1H, s).

40 Ejemplo 2-52LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-isopropoxiindan-1-il]nicotinamida

45 RT (min.): 2,840

EM (ESI, m/z): 428,1983 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,34-1,42 (6H, m), 1,69-1,82 (1H, m), 1,96-2,07 (1H, m), 2,44-2,73 (2H, m), 4,60-4,85 (2H, m), 5,29-5,66 (3H, m), 6,77-6,86 (1H, m), 7,02-7,10 (1H, m), 7,33-7,62 (7H, m), 7,86-7,97 (1H, m), 8,64-8,72 (1H, m), 8,84-8,92 (1H, m).

50 Ejemplo 2-53LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-isopropoxiindan-1-il]benzamida

55 RT (min.): 3,742

EM (ESI, m/z): 427,2028 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,34-1,43 (6H, m), 1,67-1,81 (1H, m), 1,97-2,08 (1H, m), 2,45-2,71 (2H, m), 4,61-4,76 (2H, m), 5,24-5,84 (3H, m), 6,77-6,84 (1H, m), 7,05 (1H, d, J=8,1Hz), 7,30-7,64 (11H, m).

Ejemplo 2-54LP

60 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-6-ciano-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]nicotinamida

RT (min.): 3,276

EM (ESI, m/z): 431,1326 (M-H)⁻

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,67-2,16 (2H, m), 2,44-2,90 (2H, m), 4,50-5,85 (4H, m), 6,62-6,84 (1H, m), 7,37-8,09 (8H, m), 8,79-8,95 (1H, m).

Ejemplo 2-55LP

- 5 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]tiazol-5-carboxamida
- RT (min.): 2,959
EM (ESI, *m/z*): 412,0941 (*M-H*)⁻
- 10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,77-1,98 (1H, m), 2,00-2,30 (1H, m), 2,54-2,69 (1H, m), 2,77-2,96 (1H, m), 4,37-5,14 (1H, m), 5,19-6,08 (3H, m), 6,55-6,88 (1H, m), 7,33-7,70 (6H, m), 8,17-8,24 (1H, m), 8,93 (1H, s).

Ejemplo 2-56LP

- 15 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida
- RT (min.): 2,502
EM (ESI, *m/z*): 388,1467 (*M-H*)⁻
- 20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,68-1,88 (1H, m), 1,97-2,15 (1H, m), 2,47-2,66 (1H, m), 2,72-2,92 (1H, m), 4,60-4,83 (1H, ancho), 5,29-5,73 (3H, m), 6,91-7,04 (1H, m), 7,29-7,55 (7H, m), 7,78 (1H, d, *J*=7,7Hz), 7,91 (1H, d, *J*=7,7Hz), 8,65-8,73 (1H, m), 8,80-8,90 (1H, m).

Ejemplo 2-57LP

- 25 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]tiazol-2-carboxamida
- RT (min.): 3,495
EM (ESI, *m/z*): 412,0940 (*M-H*)⁻
- 30 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,55-3,19 (4H, m), 4,50-5,90 (2H, m), 6,50-7,10 (2H, m), 7,32-7,68 (8H, m), 7,85-8,00 (1H, m).

Ejemplo 2-58LP

- N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4-cloro-6-fluoroindan-1-il]nicotinamida
- 35 RT (min.): 2,986
EM (ESI, *m/z*): 422,1078 (*M-H*)⁻
- RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,70-1,90 (1H, m), 1,95-2,15 (1H, m), 2,40-2,65 (1H, m), 2,65-2,85 (1H, m), 4,50-5,80 (4H, m), 6,85-7,10 (1H, m), 7,20-7,95 (8H, m), 8,65-8,75 (1H, m), 8,81 (1H, s ancho).

Ejemplo 2-59LP

2-Amino-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]tiazol-5-carboxamida

- 45 RT (min.): 2,752
EM (ESI, *m/z*): 443,0751 (*M-H*)⁻
- RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,75-2,35 (2H, m), 2,45-2,75 (1H, m), 2,75-3,00 (1H, m), 4,20-6,30 (6H, m), 6,85-7,10 (1H, m), 7,10-7,80 (7H, m).

Ejemplo 2-60LP

- 50 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]tiazol-4-carboxamida
- RT (min.): 3,294
EM (ESI, *m/z*): 428,0643 (*M-H*)⁻
- 55 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,45-2,05 (1H, m), 2,10-2,45 (1H, m), 2,55-2,75 (1H, m), 2,75-3,20 (1H, m), 4,50-7,05 (4H, m), 7,10-7,85 (7H, m), 8,18 (1H, s ancho), 8,75-8,95 (1H, m).

Ejemplo 2-61LP

- 60 2-Amino-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]tiazol-5-carboxamida
- RT (min.): 2,540
EM (ESI, *m/z*): 427,1046 (*M-H*)⁻
- RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,78-2,36 (2H, m), 2,51-2,73 (1H, m), 2,80-2,95 (1H, m), 4,33-5,00 (1H, m), 5,21-6,30 (5H, m),

6,56-6,84 (1H, m), 7,31-7,58 (7H, m).

Ejemplo 2-62LP

5 Éster bencílico de ácido *N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]tereftalámico

RT (min.): 4,269

EM (ESI, m/z): 539,1791 (M-H)⁻

10 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,63-2,12 (2H, m), 2,37-3,13 (2H, m), 4,50-5,07 (1H, m), 5,13-5,71 (5H, m), 6,53-6,73 (1H, m), 7,23-7,67 (13H, m), 8,08-8,22 (2H, m).

Ejemplo 2-63LP

15 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]tiofeno-3-carboxamida

RT (min.): 3,586

EM (ESI, m/z): 427,0690 (M-H)⁻

20 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,70-2,25 (2H, m), 2,45-2,65 (1H, m), 2,70-3,00 (1H, m), 4,50-5,95 (4H, m), 6,85-7,10 (1H, m), 7,20-7,90 (9H, m).

Ejemplo 2-64LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-5-fluorotiofeno-2-carboxamida

25 RT (min.): 3,923

EM (ESI, m/z): 445,0597 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,22-1,34 (1H, m), 1,81-1,95 (1H, m), 2,56-2,69 (1H, m), 2,85-2,96 (1H, m), 4,10-6,30 (4H, m), 6,47 (1H, dd, J=1,4, 4,2Hz), 6,94-7,03 (1H, m), 7,11-7,16 (1H, m), 7,34-7,43 (5H, m), 7,70-7,78 (1H, m).

30 Ejemplo 2-64HP

N-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-5-fluorotiofeno-2-carboxamida

RT (min.): 3,747

35 EM (ESI, m/z): 445,0596 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,63-2,94 (3H, m), 3,13-3,23 (1H, m), 4,28-6,48 (4H, m), 6,49 (1H, dd, J=1,4, 4,2Hz), 6,85-6,90 (1H, m), 7,13-7,18 (1H, m), 7,20-7,35 (6H, m).

Ejemplo 2-65LP

40 2-Amino-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida

RT (min.): 1,997

EM (ESI, m/z): 403,1575 (M-H)⁻

45 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,60-1,77 (1H, m), 1,97-2,16 (1H, m), 2,50-2,82 (2H, m), 4,52-4,82 (1H, ancho), 5,24-5,64 (5H, m), 6,67 (1H, dd, J=5,0, 7,4Hz), 6,93-7,01 (1H, m), 7,25-7,55 (7H, m), 7,67 (1H, d, J=7,4Hz), 8,12 (1H, d, J=1,8, 5,0Hz).

Ejemplo 2-66LP

50 *N*-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 2,520

EM (ESI, m/z): 422,1078 (M-H)⁻

55 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,74-1,94 (1H, m), 2,10-2,31 (1H, m), 2,48-2,68 (1H, m), 2,76-2,96 (1H, m), 4,63-4,77 (1H, m), 5,34-6,14 (3H, m), 6,95-7,06 (1H, m), 7,32-7,59 (6H, m), 7,70 (1H, s ancho), 7,85-8,02 (1H, m), 8,56-8,72 (2H, m).

Ejemplo 2-66HP

60 *N*-[(*S*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 2,275

EM (ESI, m/z): 422,1079 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,42-3,20 (4H, m), 4,37-4,48 (1H, m), 5,41-5,92 (3H, m), 6,86-6,92 (1H, m), 7,28-7,34 (1H, m),

7,43-7,60 (6H, m), 7,86-7,94 (1H, m), 8,30-8,38 (1H, m), 8,56-8,63 (1H, m).

Ejemplo 2-67LP

5 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]isotiazol-5-carboxamida

RT (min.): 3,228

EM (ESI, m/z): 412,0937 (M-H)⁻

10 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,71-1,93 (1H, m), 2,05-2,34 (1H, m), 2,48-2,66 (1H, m), 2,71-2,96 (1H, m), 4,45-5,90 (4H, m), 6,54-6,88 (1H, m), 7,32-7,65 (7H, m), 8,48 (1H, s ancho).

Ejemplo 2-68LP

15 *N*-[(*R*)-Carbamoilpiridin-2-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,223

EM (ESI, m/z): 422,1075 (M-H)⁻

20 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,90-2,09 (1H, m), 2,21-2,37 (1H, m), 2,50-2,69 (1H, m), 2,80-3,11 (1H, m), 4,66-5,95 (4H, m), 6,83-7,09 (1H, m), 7,40-7,83 (9H, m), 8,49-8,65 (1H, m).

Ejemplo 2-69LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]piridin-2-carboxamida

25 RT (min.): 3,300

EM (ESI, m/z): 422,1077 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,60-2,10 (1H, m), 2,15-2,40 (1H, m), 2,45-3,20 (2H, m), 4,70-6,30 (3H, m), 6,80-7,00 (1H, m), 7,30-7,60 (7H, m), 7,60-8,00 (3H, m), 8,55-8,65 (1H, m).

30 Ejemplo 2-70LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-4-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzamida

35 RT (min.): 2,385

EM (ESI, m/z): 422,1077 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,87-2,96 (4H, m), 4,56-4,73 (1H, ancho), 5,29-6,33 (3H, m), 6,94-7,09 (1H, m), 7,34-7,66 (8H, m), 8,62-8,68 (2H, m).

Ejemplo 2-71LP

40 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]tiazol-5-carboxamida

RT (min.): 2,972

EM (ESI, m/z): 410,0736 (M-H)⁻

45 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,75-1,95 (1H, m), 2,00-2,30 (1H, m), 2,55-2,90 (2H, m), 4,50-4,90 (1H, m), 5,20-6,00 (3H, m), 7,05-7,30 (2H, m), 7,35-7,50 (5H, m), 7,90-8,00 (1H, m), 8,15-8,30 (1H, m), 8,92 (1H, s).

Ejemplo 2-72LP

50 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]tiofeno-3-carboxamida

RT (min.): 3,440

EM (ESI, m/z): 409,0783 (M-H)⁻

55 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,70-1,95 (1H, m), 1,95-2,20 (1H, m), 2,50-2,85 (2H, m), 4,55-4,80 (1H, m), 5,20-5,95 (3H, m), 7,05-7,30 (2H, m), 7,30-7,65 (7H, m), 7,71 (1H, s ancho), 7,90-8,05 (1H, m).

Ejemplo 2-73LP

60 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]piridin-2-carboxamida

RT (min.): 3,112

EM (ESI, m/z): 404,1172 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,55-2,05 (1H, m), 2,15-2,40 (1H, m), 2,50-3,20 (2H, m), 4,60-5,25 (1H, m), 5,40-6,25 (3H, m), 7,00-7,25 (2H, m), 7,25-8,30 (9H, m), 8,61 (1H, d, J=4,6Hz).

Ejemplo 2-74LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]tiazol-4-carboxamida

- 5 RT (min.): 3,116
 EM (ESI, m/z): 410,0738 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,45-2,05 (1H, m), 2,10-2,50 (1H, m), 2,55-3,20 (2H, m), 4,50-5,35 (1H, m), 5,35-6,85 (3H, m), 6,95-8,25 (9H, m), 8,75-8,95 (1H, m).

10 Ejemplo 2-75LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]tiazol-2-carboxamida

- 15 RT (min.): 3,711
 EM (ESI, m/z): 428,0640 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,50-2,05 (1H, m), 2,10-2,45 (1H, m), 2,45-3,20 (2H, m), 4,50-7,10 (4H, m), 7,25-8,25 (9H, m).

Ejemplo 2-76LP

- 20 *N*-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]benzamida

- RT (min.): 2,302
 EM (ESI, m/z): 406,1371 (M-H)⁻
 25 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,74-1,92 (1H, m), 2,12-2,29 (1H, m), 2,50-2,66 (1H, m), 2,75-2,95 (1H, m), 4,59-4,84 (1H, m), 5,28-6,16 (3H, m), 6,62-6,83 (1H, m), 7,32-7,61 (7H, m), 7,86-8,04 (1H, m), 8,51-8,74 (2H, m).

Ejemplo 2-77LP

- 30 *N*-[(*R*)-Carbamoilpiridin-2-ilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]benzamida

- RT (min.): 3,011
 EM (ESI, m/z): 406,1373 (M-H)⁻
 35 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,90-2,04 (1H, m), 2,21-2,37 (1H, m), 2,50-2,68 (1H, m), 2,76-2,95 (1H, m), 4,69-4,86 (1H, m), 5,27-5,68 (2H, m), 6,61-6,79 (1H, m), 7,16-7,85 (10H, m), 8,54-8,62 (1H, m).

Ejemplo 2-77HP

N-[(*S*)-Carbamoilpiridin-2-ilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]benzamida

- 40 RT (min.): 2,800
 EM (ESI, m/z): 406,1374 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,33-2,78 (3H, m), 2,95-3,14 (1H, m), 4,69-4,84 (1H, m), 5,40-5,72 (2H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 6,95-7,06 (1H, m), 7,16-7,83 (9H, m), 8,49-8,60 (1H, m).

45 Ejemplo 2-78LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-2-ilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]nicotinamida

- 50 RT (min.): 2,141
 EM (ESI, m/z): 407,1324 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,87-2,06 (1H, m), 2,22-2,40 (1H, m), 2,52-2,69 (1H, m), 2,78-2,95 (1H, m), 4,75-4,95 (1H, m), 5,39-5,68 (2H, m), 6,61-6,80 (1H, m), 7,20-7,90 (6H, m), 7,92-8,08 (1H, m), 8,53-8,65 (1H, m), 8,66-8,81 (1H, m), 8,93 (1H, s ancho).

55 Ejemplo 2-79LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]tiazol-2-carboxamida

- 60 RT (min.): 3,543
 EM (ESI, m/z): 410,0736 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,45-2,00 (1H, m), 2,15-2,45 (1H, m), 2,55-3,15 (2H, m), 4,60-5,90 (2H, m), 6,95-7,65 (11H, m), 7,80-8,00 (1H, m).

Ejemplo 2-80LP

ES 2 645 847 T3

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]isonicotinamida

RT (min.): 2,829

EM (ESI, m/z): 422,1075 (M-H)⁻

5 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,30-3,20 (4H, m), 4,35-5,70 (4H, m), 6,80-7,90 (9H, m), 8,65-8,80 (2H, m).

Ejemplo 2-81LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]nicotinamida

10

RT (min.): 1,447

EM (ESI, m/z): 407,1326 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,71-1,92 (1H, m), 2,08-2,27 (1H, m), 2,47-2,66 (1H, m), 2,74-2,94 (1H, m), 4,46-4,95 (1H, m), 5,33-5,84 (3H, m), 6,65-6,84 (1H, m), 7,35-7,62 (3H, m), 7,79-8,08 (2H, m), 8,57-8,91 (4H, m).

15

Ejemplo 2-82LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]isotiazol-5-carboxamida

20

RT (min.): 3,444

EM (ESI, m/z): 428,0640 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,70-1,95 (1H, m), 2,00-2,25 (1H, m), 2,50-2,65 (1H, m), 2,70-2,95 (1H, m), 4,50-5,90 (4H, m), 6,85-7,10 (1H, m), 7,30-7,90 (7H, m), 8,48 (1H, s).

25 Ejemplo 2-83LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida

30

RT (min.): 1,774

EM (ESI, m/z): 423,1029 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,70-1,90 (1H, m), 2,05-2,30 (1H, m), 2,45-2,70 (1H, m), 2,70-2,95 (1H, m), 4,65-4,90 (1H, m), 5,30-5,85 (3H, m), 6,95-7,10 (1H, m), 7,25-7,50 (2H, m), 7,70-8,05 (3H, m), 8,60-8,85 (4H, m).

35 Ejemplo 2-84LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-5-fluorotiofeno-2-carboxamida

40

RT (min.): 2,650

EM (ESI, m/z): 446,0547 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,85-1,98 (1H, m), 2,06-2,41 (1H, m), 2,64-2,78 (1H, m), 2,90-3,04 (1H, m), 4,41-6,23 (4H, m), 6,49 (1H, dd, J=1,4, 4,2Hz), 7,04 (1H, d, J=8,5Hz), 7,15-7,19 (1H, m), 7,35 (1H, dd, J=4,8, 8,0Hz), 7,67 (1H, s), 7,84-7,90 (1H, m), 8,59-8,64 (2H, m).

45 Ejemplo 2-85LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-2-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida

50

RT (min.): 2,381

EM (ESI, m/z): 423,1031 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,87-3,16 (4H, m), 4,52-5,86 (3H, m), 6,79-8,09 (8H, m), 8,44-8,98 (3H, m).

Ejemplo 2-86LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-5-fluoronicotinamida

55

RT (min.): 3,319

EM (ESI, m/z): 440,0983 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,72-2,17 (2H, m), 2,44-2,86 (2H, m), 4,58-5,82 (4H, m), 6,87-7,09 (1H, m), 7,30-7,90 (7H, m), 8,50-8,70 (2H, m).

60

Ejemplo 2-87LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 2,318

EM (ESI, m/z): 404,1171 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,70-1,95 (1H, m), 2,10-2,30 (1H, m), 2,55-2,70 (1H, m), 2,70-2,90 (1H, m), 4,60-4,80 (1H, m), 5,20-6,30 (3H, m), 7,05-7,20 (1H, m), 7,20-7,30 (1H, m), 7,30-7,40 (1H, m), 7,40-7,50 (3H, m), 7,50-7,65 (2H, m), 7,80-7,90 (1H, m), 7,90-8,05 (1H, m), 8,55-8,70 (2H, m).

Ejemplo 2-88LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida

RT (min.): 3,052

EM (ESI, m/z): 424,0892 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-2,20 (2H, m), 2,45-2,90 (5H, m), 4,50-4,90 (1H, m), 5,20-5,70 (3H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,20-7,50 (6H, m), 7,90 (1H, s), 8,76 (1H, s).

Ejemplo 2-89LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metoxibenzamida

RT (min.): 3,654

EM (ESI, m/z): 451,1227 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,70-1,90 (1H, m), 1,95-2,25 (1H, m), 2,40-3,10 (2H, m), 3,85-3,95 (3H, m), 4,50-6,35 (4H, m), 6,80-7,15 (3H, m), 7,20-7,80 (8H, m).

Ejemplo 2-90LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]ciclohexilcarboxamida

RT (min.): 4,058

EM (ESI, m/z): 427,1595 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,05-3,04 (15H, m), 4,31-6,60 (4H, m), 6,90-7,06 (1H, m), 7,25-7,85 (6H, m).

Ejemplo 2-91LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-6-trifluorometilnicotinamida

RT (min.): 3,845

EM (ESI, m/z): 490,0953 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,69-1,87 (1H, m), 1,95-2,12 (1H, m), 2,45-3,15 (2H, m), 4,58-5,78 (4H, m), 6,84-7,06 (1H, m), 7,37-7,56 (5H, m), 7,69-7,88 (2H, m), 7,98-8,11 (1H, m), 8,89 (1H, s ancho).

Ejemplo 2-91HP

N-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-6-trifluorometilnicotinamida

RT (min.): 3,694

EM (ESI, m/z): 490,0953 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,46-2,61 (1H, m), 2,69-2,83 (2H, m), 3,02-3,17 (1H, m), 4,47 (1H, s ancho), 5,27-5,57 (3H, m), 6,26 (1H, s ancho), 6,86 (1H, d, J=8,3Hz), 7,25-7,43 (5H, m), 7,79 (1H, d, J=8,0Hz), 8,00-8,08 (1H, m), 8,89 (1H, s ancho).

Ejemplo 2-92LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-5,7-difluoroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,970

EM (ESI, m/z): 405,1422 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,00-2,30 (1H, m), 2,30-2,65 (1H, m), 2,65-2,90 (1H, m), 2,90-3,15 (1H, m), 4,40-4,80 (1H, m), 5,00-6,20 (2H, m), 6,60-6,80 (2H, m), 6,90-7,15 (1H, m), 7,25-7,55 (8H, m), 7,55-7,65 (2H, m).

Ejemplo 2-92HP

N-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-5,7-difluoroindan-1-il]benzamida

ES 2 645 847 T3

RT (min.): 3,259

EM (ESI, m/z): 405,1422 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,40-2,60 (1H, m), 2,65-3,00 (2H, m), 3,15-3,40 (1H, m), 4,28 (1H, s ancho), 5,40-5,90 (3H, m), 6,10-6,20 (1H, m), 6,65-6,75 (1H, m), 7,15-7,30 (5H, m), 7,40-7,50 (3H, m), 7,55-7,65 (2H, m).

5

Ejemplo 2-93LP

N-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-2-cloro-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida

10 RT (min.): 3,441

EM (ESI, m/z): 456,0688 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,72-1,86 (1H, m), 2,25-2,60 (2H, m), 2,75-3,13 (1H, m), 4,56 (1H, s ancho), 5,13-5,26 (1H, m), 5,34-5,50 (2H, m), 6,86-7,04 (1H, m), 7,34-7,94 (8H, m), 8,41-8,50 (1H, m).

15 Ejemplo 2-94LP

N-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-trifluorometilnicotinamida

20 RT (min.): 3,722

EM (ESI, m/z): 490,0951 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,67-2,15 (2H, m), 2,43-3,11 (2H, m), 4,56 (1H, s), 5,03-5,20 (1H, m), 5,31-5,53 (2H, m), 6,85-7,05 (1H, m), 7,35-8,14 (8H, m), 8,78-8,82 (1H, m).

25 Ejemplo 2-95LP

N-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloroindan-1-il]isotiazol-5-carboxamida

RT (min.): 3,551

EM (ESI, m/z): 410,0735 (M-H)⁻

30 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,45-2,00 (1H, m), 2,15-2,45 (1H, m), 2,55-3,15 (2H, m), 4,60-5,90 (2H, m), 6,90-7,65 (11H, m), 7,80-8,00 (1H, m).

Ejemplo 2-96LP

35 *N*-[*(S)*-Carbamoiltiazol-2-ilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,358

EM (ESI, m/z): 428,0639 (M-H)⁻

40 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,85-2,04 (1H, m), 2,18-2,33 (1H, m), 2,48-2,67 (1H, m), 2,84-2,99 (1H, m), 4,94-5,07 (1H, m), 5,36-5,66 (2H, m), 6,83-7,05 (2H, m), 7,38-7,91 (8H, m).

Ejemplo 2-97LP

N-[*(R)*-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-2-cloro-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzamida

45

RT (min.): 2,778

EM (ESI, m/z): 456,0686 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,66-2,96 (4H, m), 4,55-5,70 (4H, m), 6,80-7,07 (1H, m), 7,30-8,81 (9H, m).

50 Ejemplo 2-98LP

N-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-3-cloro-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]isonicotinamida

RT (min.): 3,402

55 EM (ESI, m/z): 456,0687 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,71-3,17 (4H, m), 4,52-5,82 (4H, m), 6,83-7,07 (1H, m), 7,30-7,88 (7H, m), 8,50-8,80 (2H, m).

Ejemplo 2-99LP

60 *N*-[*(R)*-Carbamoil-(2-clorofenil)metil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida

RT (min.): 3,170

EM (ESI, m/z): 456,0685 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,60-3,18 (4H, m), 4,80-5,80 (4H, m), 6,79-7,01 (1H, m), 7,28-8,02 (7H, m), 8,57-8,89 (2H, m).

Ejemplo 2-100LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-metilnicotinamida

- 5 RT (min.): 2,796
 EM (ESI, m/z): 436,1237 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,68-2,17 (2H, m), 2,40-2,62 (4H, m), 2,71-3,14 (1H, m), 4,58-5,11 (1H, m), 5,19-5,28 (1H, m), 5,36-5,53 (2H, m), 6,86-7,03 (1H, m), 7,17-7,60 (6H, m), 7,71-7,90 (1H, m), 8,48-8,72 (2H, m).

10 Ejemplo 2-101LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-4-cloro-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida

- 15 RT (min.): 3,312
 EM (ESI, m/z): 456,0687 (M-H)⁻
 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ: 1,30-1,44 (1H, m), 2,01-2,21 (1H, m), 2,48-2,66 (1H, m), 2,83-2,94 (1H, m), 4,92-5,00 (0,5H, m), 5,22-5,30 (1H, m), 5,40 (0,5H, s), 7,10-7,17 (1H, m), 7,35-7,81 (9H, m), 8,33 (0,5H, s), 8,62-8,68 (1H, m), 8,90 (0,5H, s).

20 Ejemplo 2-102LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-etoxinicotinamida

- 25 RT (min.): 3,596
 EM (ESI, m/z): 466,1339 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,47 (3H, t, J=7,1Hz), 1,65-1,90 (1H, m), 2,10-2,30 (1H, m), 2,40-2,65 (1H, m), 2,65-3,10 (1H, m), 4,30-4,70 (3H, m), 5,20-5,80 (3H, m), 6,80-7,05 (2H, m), 7,30-7,90 (7H, m), 8,15-8,30 (1H, m).

30 Ejemplo 2-103LP

N-[(*R*)-Carbamoil-(2-fluorofenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida

- 35 RT (min.): 3,039
 EM (ESI, m/z): 440,0982 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,69-3,21 (4H, m), 4,82-5,82 (4H, m), 6,78-8,00 (8H, m), 8,62-8,86 (2H, m).

Ejemplo 2-104LP

- 40 Éster bencílico de ácido 5-{*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]carbamoil}piridin-2-carboxílico

- 45 RT (min.): 3,976
 EM (ESI, m/z): 556,1451 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,64-2,11 (2H, m), 2,40-2,87 (2H, m), 4,56-5,71 (6H, m), 6,80-7,10 (1H, m), 7,28-8,28 (13H, m), 8,85-8,99 (1H, m).

Ejemplo 2-105LP

- 50 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-3-cloro-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]piridin-2-carboxamida

- RT (min.): 3,500
 EM (ESI, m/z): 456,0688 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,61-3,17 (4H, m), 4,66-6,08 (4H, m), 6,78-7,01 (1H, m), 7,22-7,90 (8H, m), 8,48-8,62 (1H, m).

55 Ejemplo 2-106LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-6-metoxinicotinamida

- 60 RT (min.): 3,510
 EM (ESI, m/z): 452,1181 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,68-2,23 (2H, m), 2,43-2,95 (2H, m), 3,97 (3H, s), 4,38-4,95 (1H, m), 5,22-5,88 (3H, m), 6,80 (1H, d, J=8,6Hz), 6,89-7,06 (1H, m), 7,31-7,53 (5H, m), 7,69-7,90 (2H, m), 8,38-8,48 (1H, m).

Ejemplo 2-106HP

N-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-6-metoxinicotinamida

RT (min.): 3,366

EM (ESI, m/z): 452,1187 (M-H)⁻

5 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,48-2,83 (3H, m), 3,03-3,19 (1H, m), 3,97 (3H, s), 4,22-4,63 (1H, m), 5,32-5,83 (3H, m), 6,18-6,53 (1H, m), 6,75-6,89 (2H, m), 7,18-7,49 (5H, m), 7,73-7,85 (1H, m), 8,33-8,46 (1H, m).

Ejemplo 2-107LP

10 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-(metilamino)nicotinamida

RT (min.): 2,362

EM (ESI, m/z): 451,1341 (M-H)⁻

15 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,62-2,14 (2H, m), 2,45-2,83 (2H, m), 3,00-3,13 (3H, m), 4,48-4,82 (1H, m), 5,19-5,67 (3H, m), 6,00-6,31 (1H, m), 6,57 (1H, dd, J=5,1, 7,2Hz), 6,91-7,05 (1H, m), 7,34-7,68 (7H, m), 8,20 (1H, dd, J=1,7, 5,1Hz).

Ejemplo 2-107HP

20 *N*-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-(metilamino)nicotinamida

RT (min.): 2,357

EM (ESI, m/z): 451,1343 (M-H)⁻

25 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,49-2,90 (3H, m), 2,99-3,15 (4H, m), 4,21-4,56 (1H, m), 5,32-5,66 (3H, m), 5,89-6,32 (1H, m), 6,56 (1H, dd, J=5,1, 7,3Hz), 6,81 (1H, dd, J=1,3, 8,6Hz), 7,25-7,43 (7H, m), 8,20 (1H, dd, J=1,7, 5,1Hz).

Ejemplo 2-108LP

30 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-trifluorometilnicotinamida

RT (min.): 3,616

EM (ESI, m/z): 490,0952 (M-H)⁻

35 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-3,13 (4H, m), 4,56-4,78 (1H, m), 5,05-5,20 (1H, m), 5,30-6,03 (2H, m), 6,85-7,05 (1H, m), 7,33-7,56 (5H, m), 7,60-7,93 (2H, m), 8,76-9,10 (2H, m).

Ejemplo 2-109LP

40 *N*-[(*R*)-Carbamoil-(5-fluoropiridin-3-il)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,217

EM (ESI, m/z): 440,0984 (M-H)⁻

45 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,71-2,00 (1H, m), 2,13-2,40 (1H, m), 2,50-3,02 (2H, m), 4,64-4,86 (1H, m), 5,34-6,35 (3H, m), 6,92-7,08 (1H, m), 7,42-7,87 (7H, m), 8,40-8,56 (2H, m).

Ejemplo 2-110LP

50 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-carboxamida

RT (min.): 2,970

EM (ESI, m/z): 462,1140 (M-H)⁻

55 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,61-3,13 (4H, m), 4,40-6,40 (4H, m), 6,86-7,14 (1H, m), 7,36-8,22 (8H, m), 8,80-9,30 (2H, m).

Ejemplo 2-111LP

60 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida

RT (min.): 3,737

EM (ESI, m/z): 463,1227 (M-H)⁻

65 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,76-2,33 (2H, m), 2,45-2,90 (2H, m), 3,20-3,35 (2H, m), 4,56-6,17 (6H, m), 6,80-7,02 (2H, m), 7,19-7,72 (8H, m).

Ejemplo 2-112LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-4-cloroindan-1-il]nicotinamida RT (min.): 1,615

EM (ESI, m/z): 405,1139 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,68-1,86 (1H, m), 2,07-2,23 (1H, m), 2,57-2,72 (1H, m), 2,79-2,99 (1H, m), 4,66-4,92 (1H, m), 5,26-5,91 (3H, m), 7,24-7,45 (4H, m), 7,77-8,05 (3H, m), 8,62-8,74 (3H, m), 8,81-8,87 (1H, m).

5 Ejemplo 2-113LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-fluorobenzamida

RT (min.): 2,623

10 EM (ESI, m/z): 440,0983 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,74-1,89 (1H, m), 2,17-2,40 (1H, m), 2,54-2,67 (1H, m), 2,79-2,93 (1H, m), 4,57-4,87 (1H, m), 5,33-6,10 (3H, m), 6,98-7,04 (1H, m), 7,14-7,21 (1H, m), 7,24-7,68 (5H, m), 7,90-8,03 (1H, m), 8,59-8,72 (2H, m).

Ejemplo 2-114LP

15

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-metoxinicotinamida

RT (min.): 2,295

20 EM (ESI, m/z): 452,1177 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,68-2,21 (2H, m), 2,38-3,09 (2H, m), 3,89-4,03 (3H, m), 4,44-5,89 (4H, m), 6,80-7,05 (2H, m), 7,24-7,89 (6H, m), 8,40-8,66 (2H, m).

Ejemplo 2-115LP

25 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-carboxamida

RT (min.): 2,250

EM (ESI, m/z): 461,1184 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,69-3,14 (4H, m), 4,45-6,60 (4H, m), 6,83-7,10 (1H, m), 7,27-8,00 (10H, m), 8,40-8,56 (1H, m).

30

Ejemplo 2-116LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroximetilnicotinamida

35 RT (min.): 2,665

EM (ESI, m/z): 452,1184 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,69-1,82 (1H, m), 2,00-2,18 (1H, m), 2,45-3,12 (2H, m), 4,55-5,71 (6H, m), 6,85-7,04 (1H, m), 7,25-7,87 (8H, m), 8,59-8,67 (1H, m).

40 Ejemplo 2-117LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilbenzamida

RT (min.): 2,788

45 EM (ESI, m/z): 436,1235 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,68-1,81 (1H, m), 2,03-2,22 (1H, m), 2,37-2,58 (4H, m), 2,77-3,17 (1H, m), 4,61-4,70 (1H, m), 5,23-5,96 (3H, m), 6,85-7,03 (1H, m), 7,20-7,49 (5H, m), 7,61-7,82 (1H, m), 7,97-8,15 (1H, m), 8,51-8,74 (2H, m).

Ejemplo 2-118LP

50

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metoxibenzamida

RT (min.): 2,518

55 EM (ESI, m/z): 452,1183 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,75-1,91 (1H, m), 2,09-2,32 (1H, m), 2,52-2,67 (1H, m), 2,79-3,13 (1H, m), 3,90-3,97 (3H, m), 4,68-4,77 (1H, m), 5,31-6,75 (3H, m), 6,84-7,10 (3H, m), 7,25-7,58 (4H, m), 7,89-8,02 (1H, m), 8,50-8,76 (2H, m).

Ejemplo 2-119LP

60 *N*-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-trifluorometilbenzamida

RT (min.): 3,003

EM (ESI, m/z): 490,0953 (M-H)⁻

RMN H¹ (DMSO-*d*₆) δ: 1,22-2,22 (2H, m), 2,46-2,70 (1H, m), 2,82-2,94 (1H, m), 4,94-5,28 (1H, m), 5,31-5,36 (1H, m),

7,10-7,56 (5H, m), 7,63-8,03 (5H, m), 8,39-8,73 (2H, m).

Ejemplo 2-120LP

5 *N*-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-etilbenzamida

RT (min.): 3,028

EM (ESI, m/z): 450,1387 (M-H)⁻

10 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,28-1,35 (3H, m), 1,66-1,83 (1H, m), 2,01-2,25 (1H, m), 2,45-2,59 (1H, m), 2,70-3,14 (3H, m), 4,61-4,69 (1H, m), 5,18-6,04 (3H, m), 6,85-7,03 (1H, m), 7,19-7,84 (6H, m), 7,98-8,13 (1H, m), 8,53-8,73 (2H, m).

Ejemplo 2-121LP

15 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

RT (min.): 2,761

EM (ESI, m/z) 439,0979 (M-H)⁻

20 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,35-2,14 (2H, m), 2,51-2,64 (1H, m), 2,73-3,07 (1H, m), 5,04-6,35 (4H, m), 6,77-7,03 (2H, m), 7,35-7,79 (7H, m), 11,52 (1H, ancho).

Ejemplo 2-122LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-cianobenzamida

25 RT (min.): 2,498

EM (ESI, m/z): 447,1031 (M-H)⁻

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ: 1,29-2,14 (2H, m), 2,42-2,69 (1H, m), 2,84-2,97 (1H, m), 5,05-5,42 (2H, m), 7,11-8,09 (10H, m), 8,48-8,73 (2H, m).

30 Ejemplo 2-123LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-trifluorometoxibenzamida

RT (min.): 3,072

35 EM (ESI, m/z): 506,0900 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-1,97 (1H, m), 2,13-2,24 (1H, m), 2,48-2,66 (1H, m), 2,77-3,16 (1H, m), 4,57-5,00 (1H, m), 5,20-5,78 (3H, m), 6,85-7,05 (1H, m), 7,32-7,77 (6H, m), 7,87-8,11 (1H, m), 8,59-8,69 (2H, m).

Ejemplo 2-124LP

40 *N*-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-5-metoxiindan-1-il]nicotinamida RT (min.): 0,998

EM (ESI, m/z): 401,1626 (M-H)⁻

45 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,69-1,83 (1H, m), 2,08-2,25 (1H, m), 2,57-2,87 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,71-4,83 (1H, m), 5,24-6,05 (3H, m), 6,72-6,76 (1H, m), 6,86-6,91 (1H, m), 7,34-7,42 (2H, m), 7,73 (1H, d, J=8,4Hz), 7,87-7,94 (1H, m), 7,96-8,05 (1H, m), 8,60-8,73 (3H, m), 8,83-8,88 (1H, m).

Ejemplo 2-125LP

50 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]-2-(metilsulfanil)nicotinamida

RT (min.): 3,518

EM (ESI, m/z): 450,1050 (M-H)⁻

55 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-1,90 (1H, m), 2,10-2,35 (1H, m), 2,45-2,75 (5H, m), 4,45-4,90 (1H, m), 5,10-5,65 (3H, m), 7,00-7,15 (2H, m), 7,20-7,30 (1H, m), 7,30-7,80 (6H, m), 7,95 (1H, s), 8,49 (1H, dd, J=1,6, 4,9Hz).

Ejemplo 2-126LP

60 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]imidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida

RT (min.): 2,961

EM (ESI, m/z): 462,1148 (M-H)⁻

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ: 1,19-1,36 (1H, m), 1,91-2,07 (1H, m), 2,42-2,64 (1H, m), 2,78-2,95 (1H, m), 5,06-5,17 (1H, m), 6,63 (1H, s), 7,08-7,15 (1H, m), 7,33-7,64 (8H, m), 7,96-8,01 (1H, m), 8,46 (1H, s), 8,60-8,67 (1H, m), 9,14 (1H, s).

Ejemplo 2-127LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida

- 5 RT (min.): 2,574
 EM (ESI, m/z): 464,1186 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,82-2,00 (1H, m), 2,26-2,43 (1H, m), 2,56-2,71 (1H, m), 2,80-2,96 (1H, m), 3,20-3,38 (2H, m), 4,60-4,86 (3H, m), 5,30-5,80 (2H, m), 6,87-7,07 (2H, m), 7,22-7,57 (5H, m), 7,85-7,98 (1H, m), 8,50-8,75 (2H, m).

10 Ejemplo 2-128LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-(metilsulfanil)nicotinamida

- 15 RT (min.): 3,627
 EM (ESI, m/z): 468,0959 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,70-1,90 (1H, m), 2,10-2,45 (1H, m), 2,45-2,60 (1H, m), 2,65 (3H, s), 2,65-3,15 (1H, m), 4,40-4,95 (1H, m), 5,00-5,75 (3H, m), 6,80-7,15 (2H, m), 7,35-7,85 (7H, m), 8,45-8,55 (1H, m).

20 Ejemplo 2-129LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxinicotinamida

- 25 RT (min.): 2,598
 EM (ESI, m/z): 438,1035 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,35-2,00 (2H, m), 2,15-3,15 (3H, m), 4,70-5,20 (1H, m), 5,35-5,65 (1H, m), 6,05-6,80 (2H, m), 6,80-7,05 (1H, m), 7,25-7,85 (9H, m).

Ejemplo 2-130LP

- 30 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metiltiazol-4-carboxamida

- RT (min.): 3,464
 EM (ESI, m/z): 442,0805 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,59-3,24 (7H, m), 4,44-7,06 (4H, m), 7,12-8,06 (8H, m).

35 Ejemplo 2-131LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

- 40 RT (min.): 2,495
 EM (ESI, m/z): 420,1532 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,56-2,22 (2H, m), 2,34-3,18 (5H, m), 4,46-5,68 (4H, m), 6,55-6,86 (1H, m), 7,14-7,83 (8H, m), 8,51-8,65 (1H, m).

45 Ejemplo 2-132LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida

- 50 RT (min.): 3,005
 EM (ESI, m/z): 426,1101 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,61-2,23 (2H, m), 2,44-2,95 (5H, m), 4,43-4,90 (1H, m), 5,27-5,84 (3H, m), 6,57-6,86 (1H, m), 7,28-7,81 (6H, m), 8,77 (1H, s).

55 Ejemplo 2-133LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metil-2*H*-pirazol-3-carboxamida

- 60 RT (min.): 3,183
 EM (ESI, m/z): 425,1189 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,68-2,25 (2H, m), 2,51-3,10 (2H, m), 3,86-4,18 (3H, m), 4,50-6,00 (4H, m), 6,46 (1H, s ancho), 6,80-7,11 (1H, m), 7,29-7,85 (7H, m).

Ejemplo 2-134LP

ES 2 645 847 T3

N-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-3-metil-3*H*-imidazol-4-carboxamida

RT (min.): 2,272

EM (ESI, m/z): 425,1193 (M-H)⁻

5 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,75-2,36 (2H, m), 2,51-3,00 (2H, m), 3,86 (3H, s ancho), 4,30-6,50 (4H, m), 6,88-7,07 (1H, m), 7,33-7,85 (8H, m).

Ejemplo 2-135LP

10 *N*-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-5-metilisoxazol-4-carboxamida

RT (min.): 3,377

EM (ESI, m/z): 426,1032 (M-H)⁻

15 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,69-2,25 (2H, m), 2,40-3,04 (5H, m), 4,38-5,10 (1H, m), 5,16-5,90 (3H, m), 6,87-7,13 (1H, m), 7,30-7,53 (5H, m), 7,61-7,87 (1H, m), 8,26 (1H, s ancho).

Ejemplo 2-136LP

20 *N*-[*(R)*-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-2-cloro-*N*-[*(R)*-6-cloroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 2,567

EM (ESI, m/z): 438,0787 (M-H)⁻

25 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-1,99 (1H, m), 2,11-2,34 (1H, m), 2,53-2,90 (2H, m), 4,60-4,85 (1H, m), 5,17-5,80 (3H, m), 7,07-8,22 (9H, m), 8,56-8,74 (2H, m).

Ejemplo 2-137LP

N-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

30 RT (min.): 2,483

EM (ESI, m/z): 418,1332 (M-H)⁻

35 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,60-1,85 (1H, m), 1,90-2,15 (1H, m), 2,40-2,60 (1H, m), 2,60-2,85 (4H, m), 4,55-4,80 (1H, m), 5,19 (1H, dd, J=8,6, 8,6Hz), 5,25-5,65 (2H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,15-7,30 (2H, m), 7,30-7,90 (6H, m), 7,90-8,05 (1H, m), 8,50-8,65 (1H, m).

Ejemplo 2-138LP

N-[*(R)*-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloroindan-1-il]-2-metoxibenzamida

40 RT (min.): 2,331

EM (ESI, m/z): 434,1285 (M-H)⁻

45 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,70-1,90 (1H, m), 2,05-2,30 (1H, m), 2,55-2,70 (1H, m), 2,70-2,85 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,72 (1H, s), 5,20-5,80 (2H, m), 5,90-6,95 (1H, m), 6,97 (1H, d, J=8,4Hz), 7,06 (1H, ddd, J=0,7, 7,5, 7,5Hz), 7,11 (1H, dd, J=8,0, 17,4Hz), 7,15-7,50 (4H, m), 7,68 (1H, s), 7,90-8,05 (1H, m), 8,50-8,80 (2H, m).

Ejemplo 2-139LP

N-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-etilnicotinamida

50 RT (min.): 3,006

EM (ESI, m/z): 450,1399 (M-H)⁻

55 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,35-1,45 (3H, m), 1,67-1,83 (1H, m), 1,97-2,08 (1H, m), 2,43-3,21 (4H, m), 4,53-4,72 (1H, m), 5,16-5,57 (3H, m), 6,84-7,04 (1H, m), 7,16-7,86 (8H, m), 8,58-8,66 (1H, m).

Ejemplo 2-140LP

N-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-vinilnicotinamida

60 RT (min.): 3,366

EM (ESI, m/z): 448,1238 (M-H)⁻

65 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,64-1,85 (1H, m), 1,91-2,13 (1H, m), 2,40-3,18 (2H, m), 4,50-4,98 (1H, m), 5,13-5,78 (4H, m), 6,48-6,63 (1H, m), 6,85-7,87 (10H, m), 8,60-8,69 (1H, m).

Ejemplo 2-141LP

ES 2 645 847 T3

N-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-metiloxazol-5-carboxamida

RT (min.): 3,196

EM (ESI, m/z): 426,1034 (M-H)⁻

5 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,82-2,32 (2H, m), 2,46 (3H, s ancho), 2,54-3,05 (2H, m), 4,46-5,27 (1H, m), 5,30-6,19 (3H, m), 6,84-7,05 (1H, m), 7,33-7,52 (5H, m), 7,54-7,87 (2H, m).

Ejemplo 2-142LP

10 *N*-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2,4-dimetiltiazol-5-carboxamida

RT (min.): 3,333

EM (ESI, m/z): 456,0961 (M-H)⁻

15 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,67-1,93 (1H, m), 1,94-2,23 (1H, m), 2,45-2,96 (8H, m), 4,37-5,93 (4H, m), 6,87-7,08 (1H, m), 7,33-7,52 (5H, m), 7,63-7,79 (1H, m).

Ejemplo 2-143LP

20 *N*-Óxido de 2-{*N*-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]carbamoil}piridina

RT (min.): 2,727

EM (ESI, m/z): 438,1036 (M-H)⁻

25 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,75-2 (1H, m), 2,40-3,20 (3H, m), 4,60-6,00 (4H, m), 6,85-7,10 (1H, m), 7,25-7,70 (9H, m), 8,20-8,35 (1H, m).

Ejemplo 2-144LP

N-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-8-carboxamida

30 RT (min.): 2,221

EM (ESI, m/z): 461,1193 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,90-3,20 (4H, m), 4,76-5,97 (3H, m), 6,78-6,99 (2H, m), 7,22-7,48 (5H, m), 7,49-7,82 (4H, m), 8,15-8,28 (1H, m).

35 Ejemplo 2-145LP

N-Óxido de 3-{*N*-[*(R)*-carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]carbamoil}piridina

RT (min.): 2,536

40 EM (ESI, m/z): 438,1030 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-1,85 (1H, m), 1,90-2,15 (1H, m), 2,45-3,20 (2H, m), 4,50-5,90 (4H, m), 6,80-7,20 (1H, m), 7,25-7,55 (7H, m), 7,60-7,90 (1H, m), 8,15-8,30 (1H, m), 8,36 (1H, s).

Ejemplo 2-146LP

45 *N*-[*(R)*-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida

RT (min.): 2,101

EM (ESI, m/z): 443,0758 (M-H)⁻

50 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,69-1,89 (1H, m), 1,99-2,29 (1H, m), 2,54-2,69 (4H, m), 2,80-2,97 (1H, m), 4,52-4,97 (1H, m), 5,32-5,75 (3H, m), 6,97-7,06 (1H, m), 7,39 (1H, dd, J=4,8, 8,0Hz), 7,69 (1H, s ancho), 7,85-8,00 (1H, ancho), 8,59-8,71 (2H, m), 8,78 (1H, s).

Ejemplo 2-147LP

55 *N*-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-5-metiltiazol-4-carboxamida

RT (min.): 3,225

EM (ESI, m/z): 442,0803 (M-H)⁻

60 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,69-1,92 (1H, m), 1,95-2,23 (1H, m), 2,47-2,70 (4H, m), 2,71-3,00 (1H, m), 4,45-4,91 (1H, m), 5,22-5,77 (3H, m), 6,85-7,08 (1H, m), 7,32-7,54 (5H, m), 7,72 (1H, s ancho), 8,77 (1H, s).

Ejemplo 2-148LP

ES 2 645 847 T3

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-5-metiloxazol-4-carboxamida

RT (min.): 3,435

EM (ESI, m/z): 426,1031 (M-H)⁻

5 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,80-3,19 (7H, m), 4,26-6,11 (2H, m), 6,40-8,11 (10H, m).

Ejemplo 2-149LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-6-morfolin-4-ilnicotinamida

10

RT (min.): 3,170

EM (ESI, m/z): 507,1618 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,76-2,25 (2H, m), 2,47-2,97 (2H, m), 3,54-3,64 (4H, m), 3,75-3,86 (4H, m), 4,42-6,08 (3H, m), 6,64 (1H, d, J=8,8Hz), 6,90-7,03 (1H, m), 7,30-7,51 (6H, m), 7,70-7,82 (2H, m), 8,45 (1H, d, J=2,0Hz).

15

Ejemplo 2-149HP

N-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-6-morfolin-4-ilnicotinamida

20

RT (min.): 3,004

EM (ESI, m/z): 507,1613 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,48-2,81 (3H, m), 3,05-3,17 (1H, m), 3,56-3,63 (4H, m), 3,78-3,86 (4H, m), 4,27-4,71 (1H, m), 5,34-5,98 (3H, m), 6,19-6,51 (1H, m), 6,65 (1H, d, J=8,9Hz), 6,82-6,88 (1H, m), 7,27-7,37 (5H, m), 7,74 (1H, dd, J=2,1, 8,9Hz), 8,42 (1H, d, J=2,1Hz).

25

Ejemplo 2-150LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-metilisoxazol-5-carboxamida

30

RT (min.): 3,507

EM (ESI, m/z): 426,1034 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,85-2,30 (5H, m), 2,50-2,67 (1H, m), 2,81-3,06 (1H, m), 4,82-5,92 (4H, m), 6,80-7,00 (1H, m), 7,34-7,72 (6H, m), 7,93-8,25 (1H, m).

35

Ejemplo 2-151LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]-3-metilpiridin-2-carboxamida

40

RT (min.): 3,205

EM (ESI, m/z): 418,1330 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,70-1,95 (1H, m), 2,10-2,30 (1H, m), 2,45-2,60 (4H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 4,65-4,95 (1H, m), 5,17 (1H, dd, J=8,5, 8,5Hz), 5,25-5,95 (2H, m), 7,00-7,50 (6H, m), 7,50-7,65 (3H, m), 7,92 (1H, s ancho), 8,40-8,50 (1H, m).

45

Ejemplo 2-152LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-3-metilpiridin-2-carboxamida

50

RT (min.): 3,372

EM (ESI, m/z): 436,1240 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,70-2,00 (1H, m), 2,10-2,40 (1H, m), 2,40-3,20 (5H, m), 4,60-5,90 (4H, m), 6,80-7,00 (1H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,25-7,70 (6H, m), 7,76 (1H, s), 8,40-8,50 (1H, m).

55

Ejemplo 2-153LP

N-[(*R*)-Carbamoil-(2-metilfenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida

60

RT (min.): 3,165

EM (ESI, m/z): 436,1241 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,79-3,13 (7H, m), 4,76-5,08 (1H, m), 5,26-5,73 (3H, m), 6,79-7,00 (1H, m), 7,17-7,50 (5H, m), 7,60-7,99 (2H, m), 8,54-8,90 (2H, m).

Ejemplo 2-154LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-metilpirimidin-5-carboxamida

RT (min.): 2,937

EM (ESI, m/z): 437,1192 (M-H)⁻

5 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,68-1,84 (1H, m), 1,95-2,13 (1H, m), 2,44-2,92 (5H, m), 4,54-4,87 (1H, m), 5,09-5,62 (3H, m), 6,95-7,06 (1H, m), 7,38-7,61 (5H, m), 7,78 (1H, s), 8,50-8,80 (1H, m), 9,05-9,20 (1H, m).

Ejemplo 2-155LP

10 *N*-[(*R*)-Carbamoil-(3-metilfenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

RT (min.): 2,965

EM (ESI, m/z): 450,1399 (M-H)⁻

15 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,38-1,87 (1H, m), 1,94-2,14 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,41-3,13 (5H, m), 4,52-5,00 (1H, m), 5,14-5,68 (3H, m), 6,84-7,40 (6H, m), 7,51-7,83 (2H, m), 8,52-8,60 (1H, m).

Ejemplo 2-156LP

20 *N*-[(*R*)-Carbamoil-(4-metilfenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

RT (min.): 2,975

EM (ESI, m/z): 450,1395 (M-H)⁻

25 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,39-1,88 (1H, m), 1,94-2,14 (1H, m), 2,35-2,41 (3H, m), 2,42-2,55 (1H, m), 2,61-3,13 (4H, m), 4,49-5,62 (4H, m), 6,84-7,02 (1H, m), 7,13-7,28 (3H, m), 7,34-7,82 (4H, m), 8,51-8,60 (1H, m).

Ejemplo 2-157LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida

30 RT (min.): 3,951

EM (ESI, m/z): 502,1156 (M-H)⁻

35 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-2,20 (2H, m), 2,50-2,85 (2H, m), 4,55-4,90 (3H, m), 5,25-5,80 (3H, m), 6,92 (1H, d, J=8,5Hz), 7,05-7,15 (1H, m), 7,15-7,30 (1H, m), 7,30-7,55 (5H, m), 7,88 (1H, dd, J=2,0, 8,6Hz), 7,97 (1H, s ancho), 8,37-8,45 (1H, m).

Ejemplo 2-158LP

3-Amino-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]pirazin-2-carboxamida

40 RT (min.): 2,928

EM (ESI, m/z): 420,1241 (M-H)⁻

45 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,70-1,95 (1H, m), 2,05-2,35 (1H, m), 2,50-2,90 (2H, m), 4,55-4,95 (1H, m), 5,30-5,95 (5H, m), 7,08 (1H, d, J=8,0Hz), 7,10-7,25 (1H, m), 7,30-7,55 (5H, m), 7,70-7,95 (2H, m), 7,95-8,15 (1H, m).

Ejemplo 2-159LP

N-[(*R*)-Carbamoil-(2-fluorofenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

RT (min.): 2,815

50 EM (ESI, m/z): 454,1144 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,40-2,20 (2H, m), 2,40-3,20 (5H, m), 4,85-5,65 (4H, m), 6,80-8,10 (8H, m), 8,50-8,60 (1H, m).

Ejemplo 2-160LP

55 *N*-[(*R*)-Carbamoil-(2-trifluorometilfenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

RT (min.): 3,031

EM (ESI, m/z): 504,1114 (M-H)⁻

60 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,40-1,75 (1H, m), 1,80-2,10 (1H, m), 2,35-2,55 (1H, m), 2,55-2,85 (4H, m), 4,80-5,60 (4H, m), 6,90-7,05 (1H, m), 7,15-7,30 (1H, m), 7,50-7,90 (5H, m), 8,15-8,40 (1H, m), 8,50-8,70 (1H, m).

Ejemplo 2-161LP

N-[(*R*)-Carbamoil-(3-fluorofenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

RT (min.): 2,836

EM (ESI, m/z): 454,1147 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,64-1,83 (1H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,45-2,87 (5H, m), 4,53-4,74 (1H, m), 5,21 (1H, t, J=8,7Hz), 5,37-5,67 (2H, m), 6,86-7,82 (8H, m), 8,54-8,62 (1H, m).

5

Ejemplo 2-162LP

N-[(*R*)-Carbamoil-(4-fluorofenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

10 RT (min.): 2,839

EM (ESI, m/z): 454,1147 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,40-1,85 (1H, m), 1,96-2,13 (1H, m), 2,44-3,16 (5H, m), 4,52-4,96 (1H, m), 5,16-5,66 (3H, m), 6,86-7,34 (4H, m), 7,46-7,81 (4H, m), 8,53-8,62 (1H, m).

15 Ejemplo 2-163LP

N-[(*R*)-Carbamoil-(3-metoxifenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

RT (min.): 2,785

20 EM (ESI, m/z): 466,1347 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,68-1,88 (1H, m), 1,97-2,15 (1H, m), 2,42-3,16 (5H, m), 3,82 (3H, s), 4,50-4,99 (1H, m), 5,15-5,62 (3H, m), 6,77-7,40 (6H, m), 7,51-7,83 (2H, m), 8,53-8,61 (1H, m).

Ejemplo 2-164LP

25

N-[(*R*)-Carbamoil-(4-metoxifenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

RT (min.): 2,760

30 EM (ESI, m/z): 466,1347 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,42-1,90 (1H, m), 1,94-2,11 (1H, m), 2,42-3,14 (5H, m), 3,84 (3H, s), 4,46-4,95 (1H, m), 5,13-5,60 (3H, m), 6,84-7,03 (3H, m), 7,14-7,81 (5H, m), 8,52-8,61 (1H, m).

Ejemplo 2-165LP

35 *N*-[(*R*)-Carbamoil-(3-trifluorometilfenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

RT (min.): 3,239

40 EM (ESI, m/z): 504,1115 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,61-1,75 (1H, m), 2,03-2,14 (1H, m), 2,46-2,58 (1H, m), 2,61-2,87 (4H, m), 4,65-4,83 (1H, m), 5,23 (1H, t, J=8,7Hz), 5,33-5,70 (2H, m), 6,99-7,05 (1H, m), 7,20-7,30 (1H, m), 7,48-7,94 (6H, m), 8,55-8,63 (1H, m).

Ejemplo 2-166LP

N-[(*R*)-Carbamoil-(4-trifluorometilfenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

45

RT (min.): 3,298

EM (ESI, m/z): 504,1113 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,62-1,77 (1H, m), 2,03-2,15 (1H, m), 2,46-2,58 (1H, m), 2,61-3,15 (4H, m), 4,62-4,98 (1H, m), 5,15-5,73 (3H, m), 6,86-7,30 (2H, m), 7,41-7,83 (6H, m), 8,54-8,64 (1H, m).

50

Ejemplo 2-167LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-3-metilisonicotinamida

55 RT (min.): 2,769

EM (ESI, m/z): 436,1235 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,67-1,84 (1H, m), 1,92-2,12 (1H, m), 2,35-3,12 (5H, m), 4,52-4,72 (1H, m), 5,09-5,62 (3H, m), 6,83-7,65 (7H, m), 7,69-7,87 (1H, m), 8,50-8,60 (2H, m).

60 Ejemplo 2-168LP

N-[(*R*)-Carbamoil-(3-hidroxifenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

RT (min.): 2,314

EM (ESI, m/z): 452,1191 (M-H)⁻
 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ: 1,36-1,57 (1H, m), 2,02-2,15 (1H, m), 2,35-2,69 (4H, m), 2,85-2,97 (1H, m), 4,93-5,30 (2H, m), 6,66-7,49 (8H, m), 7,57-7,86 (2H, m), 8,51-8,59 (1H, m), 9,65 (1H, ancho).

5 Ejemplo 2-169LP

N-[*(R)*-Carbamoil-(4-hidroxifenil)metil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

RT (min.): 2,212

10 EM (ESI, m/z): 452,1178 (M-H)⁻
 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ: 1,31-1,51 (1H, m), 1,98-2,10 (1H, m), 2,35-2,68 (4H, m), 2,84-2,95 (1H, m), 4,91-5,27 (2H, m), 6,75-6,86 (2H, m), 7,02-7,17 (3H, m), 7,25-7,90 (5H, m), 8,50-8,58 (1H, m), 9,68 (1H, ancho).

15 Ejemplo 2-170LP

N-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-metilfurazan-3-carboxamida

RT (min.): 3,830

20 EM (ESI, m/z): 427,0986 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,80-3,05 (7H, m), 5,06-5,87 (4H, m), 6,76-6,97 (1H, m), 7,40-7,55 (5H, m), 7,58-7,67 (1H, m).

Ejemplo 2-171 LP

N-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-cianonicotinamida

25 RT (min.): 3,372
 EM (ESI, m/z): 447,1035 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,78-1,91 (1H, m), 2,12-2,33 (1H, m), 2,45-3,16 (2H, m), 4,50-5,64 (4H, m), 6,85-7,02 (1H, m), 7,36-7,66 (6H, m), 7,72-8,12 (2H, m), 8,72-8,81 (1H, m).

30 Ejemplo 2-172LP

N-[*(R)*-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzo[1,3]dioxol-4-carboxamida

35 RT (min.): 2,594
 EM (ESI, m/z): 466,0982 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,79-1,99 (1H, m), 2,21-2,42 (1H, m), 2,58-2,71 (1H, m), 2,79-2,98 (1H, m), 4,65-4,82 (1H, m), 5,37-5,78 (2H, m), 5,98-6,36 (3H, m), 6,85-7,08 (4H, m), 7,31-7,39 (1H, m), 7,49-7,62 (1H, m), 7,82-7,97 (1H, m), 8,55-8,70 (2H, m).

40 Ejemplo 2-173LP

N-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzo[1,3] dioxol-4-carboxamida

45 RT (min.): 3,674
 EM (ESI, m/z): 465,1034 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,69-1,92 (1H, m), 2,10-2,31 (1H, m), 2,50-2,63 (1H, m), 2,71-2,89 (1H, m), 4,56-5,95 (4H, m), 5,98-6,12 (2H, m), 6,81-7,03 (4H, m), 7,29-7,80 (6H, m).

50 Ejemplo 2-174LP

N-[*(R)*-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[*(R)*-5-metoxiindan-1-il]-2-metilnicotinamida

RT (min.): 0,838

55 EM (ESI, m/z): 415,1781 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,61-1,76 (1H, m), 2,01-2,14 (1H, m), 2,51-2,87 (5H, m), 3,80 (3H, s), 4,61-4,80 (1H, m), 5,14-5,83 (3H, m), 6,70-6,76 (1H, m), 6,84-6,91 (1H, m), 7,17-7,24 (1H, m), 7,32-8,22 (4H, m), 8,50-8,73 (3H, m).

Ejemplo 2-175LP

60 *N*-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-3-metilpirazin-2-carboxamida

RT (min.): 3,170

EM (ESI, m/z): 437,1194 (M-H)⁻

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,80-2,30 (2H, m), 2,40-2,55 (1H, m), 2,60-2,85 (4H, m), 5,10-5,25 (1H, m), 5,35-5,80 (2H, m), 6,85-7,00 (1H, m), 7,35-7,50 (4H, m), 7,50-7,60 (2H, m), 7,77 (1H, s), 8,30-8,60 (2H, m).

Ejemplo 2-176LP

5 N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-N-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida

RT (min.): 4,092

EM (ESI, m/z): 491,1551 ($M-H$)⁻

10 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,29-1,65 (6H, m), 1,76-1,94 (1H, m), 2,12-2,36 (1H, m), 2,47-2,66 (1H, m), 2,73-2,88 (1H, m), 2,94-3,14 (2H, m), 4,58-4,77 (1H, m), 5,24-6,33 (3H, m), 6,87-7,01 (2H, m), 7,17-7,23 (1H, m), 7,28-7,76 (7H, m).

Ejemplo 2-177LP

15 Éster metílico de ácido 3-[(*R*)-carbamoil-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-(2-metilpiridin-3-carbonil)amino]metil]benzoico

RT (min.): 2,776

EM (ESI, m/z): 494,1296 ($M-H$)⁻

20 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,60-1,78 (1H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 2,43-2,56 (1H, m), 2,62-2,87 (4H, m), 3,94 (3H, m), 4,63-4,85 (1H, m), 5,26-5,76 (3H, m), 6,92-7,27 (2H, m), 7,43-7,92 (4H, m), 7,95-8,27 (2H, m), 8,54-8,64 (1H, m).

Ejemplo 2-177HP

25 Éster metílico de ácido 3-[(*S*)-carbamoil-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-(2-metilpiridin-3-carbonil)amino]metil]benzoico

RT (min.): 2,513

EM (ESI, m/z): 494,1294 ($M-H$)⁻

30 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 2,30-3,23 (7H, m), 3,93 (3H, m), 4,35-4,45 (1H, m), 5,06-5,76 (3H, m), 6,80-8,14 (8H, m), 8,60 (1H, dd, $J=1,6, 5,0$ Hz).

Ejemplo 2-178LP

35 N-[(*R*)-Carbamoil-(3-metanosulfonilfenil)metil]-N-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

RT (min.): 2,342

EM (ESI, m/z): 514,1018 ($M-H$)⁻

40 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,40-1,80 (1H, m), 2,05-2,25 (1H, m), 2,45-2,90 (5H, m), 3,10 (3H, s), 4,70-4,90 (1H, m), 5,25 (1H, dd, $J=8,5, 8,5$ Hz), 5,30-6,10 (2H, m), 6,99-7,06 (1H, m), 7,20-7,32 (1H, m), 7,53-8,22 (6H, m), 8,55-8,67 (1H, m).

Ejemplo 2-179LP

45 N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-N-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]pirazin-2-carboxamida

RT (min.): 3,081

EM (ESI, m/z): 423,1028 ($M-H$)⁻

50 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,85-2,30 (2H, m), 2,45-2,70 (1H, m), 2,70-3,15 (1H, m), 4,50-6,70 (4H, m), 6,80-7,05 (1H, m), 7,30-7,85 (6H, m), 8,40-9,20 (3H, m).

Ejemplo 2-180LP

55 N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metoxinicotinamida

RT (min.): 2,219

EM (ESI, m/z): 453,1144 ($M-H$)⁻

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,70-3,10 (4H, m), 3,97-4,10 (3H, m), 4,60-6,50 (4H, m), 6,95-8,75 (9H, m).

60 Ejemplo 2-181LP

3-Amino-N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-N-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]pirazin-2-carboxamida

RT (min.): 3,074

EM (ESI, m/z): 438,1146 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,70-2,35 (2H, m), 2,45-3,20 (2H, m), 4,50-6,00 (6H, m), 6,85-7,00 (1H, m), 7,35-7,55 (6H, m), 7,80-7,92 (1H, m), 7,95-8,13 (1H, m).

5 Ejemplo 2-182LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida

RT (min.): 4,158

10 EM (ESI, m/z): 477,0856 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,79-2,35 (2H, m), 2,54-3,06 (2H, m), 4,39-4,97 (1H, m), 5,26-6,33 (3H, m), 6,84-7,09 (1H, m), 7,32-7,54 (7H, m), 7,64 (1H, s), 7,77-7,91 (3H, m).

Ejemplo 2-183LP

15

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]naftalen-2-carboxamida

RT (min.): 4,087

20 EM (ESI, m/z): 471,1290 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,73-2,22 (2H, m), 2,35-2,87 (2H, m), 4,45-5,88 (4H, m), 6,83-7,04 (1H, m), 7,34-7,99 (12H, m), 8,05 (1H, s).

Ejemplo 2-184LP

25 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]quinolin-3-carboxamida

RT (min.): 3,463

EM (ESI, m/z): 472,1243 (M-H)⁻

30 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,73-2,22 (2H, m), 2,37-3,17 (2H, m), 4,50-5,89 (4H, m), 6,80-7,09 (1H, m), 7,35-7,69 (6H, m), 7,75-7,98 (3H, m), 8,14 (1H, d, J=8,6Hz), 8,37 (1H, s), 9,09 (1H, s).

Ejemplo 2-185LP

35 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]isoquinolin-4-carboxamida

RT (min.): 3,206

EM (ESI, m/z): 472,1239 (M-H)⁻

40 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,73-1,82 (1H, m), 2,10-2,18 (1H, m), 2,38-2,48 (1H, m), 2,69-2,76 (1H, m), 4,70 (1H, ancho), 5,50 (2H, ancho), 5,23-5,27 (1H, m), 6,93-6,96 (1H, m), 7,43-7,75 (7H, m), 7,93-8,04 (2H, m), 8,52-8,57 (2H, m), 9,31 (1H, ancho).

Ejemplo 2-186LP

45 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]naftalen-1-carboxamida

RT (min.): 4,078

EM (ESI, m/z): 471,1294 (M-H)⁻

50 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,67-1,75 (1H, m), 2,00-2,08 (1H, m), 2,28-2,41 (1H, m), 2,28-2,41 (1H, m), 2,64-2,70 (1H, m), 4,67 (1H, ancho), 5,19-5,28 (2H, m), 6,90-6,92 (1H, m), 7,34-7,92 (12H, m), 8,48-8,51 (1H, m).

Ejemplo 2-187LP

4-Amino-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]tiazol-5-carboxamida

55 RT (min.): 3,131

EM (ESI, m/z): 443,0761 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,82-3,08 (4H, m), 4,45-6,40 (6H, m), 6,94-7,05 (1H, m), 7,30-7,56 (5H, m), 7,64 (1H, s), 8,56 (1H, s).

60 Ejemplo 2-187HP

4-Amino-*N*-[(*S*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]tiazol-5-carboxamida

RT (min.): 3,009

EM (ESI, m/z): 443,0759 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,67-2,97 (3H, m), 3,12-3,27 (1H, m), 4,33-4,60 (1H, m), 5,34-5,56 (1H, ancho), 5,92-6,23 (3H, m), 6,39-6,56 (1H, ancho), 6,87 (1H, dd, J=1,5, 8,6Hz), 7,24-7,45 (6H, m), 8,58 (1H, s).

5 Ejemplo 2-188LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metoxi-3-metilbenzamida

RT (min.): 3,939

10 EM (ESI, m/z): 465,1397 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,63-3,18 (7H, m), 3,69-4,01 (3H, m), 4,55-5,96 (4H, m), 6,80-7,89 (bajo, m).

Ejemplo 2-189LP

15 *N*-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-5-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

RT (min.): 0,979

EM (ESI, m/z): 403,1590 (M-H)⁻

20 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,62-1,80 (1H, m), 2,01-2,16 (1H, m), 2,54-2,88 (5H, m), 4,56-4,83 (1H, m), 5,17-5,89 (3H, m), 6,86-6,94 (1H, m), 6,98-7,07 (1H, m), 7,18-7,24 (1H, m), 7,32-8,23 (4H, m), 8,50-8,74 (3H, m).

Ejemplo 2-190LP

25 *N*-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-5-fluoroindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida

RT (min.): 1,527

EM (ESI, m/z): 409,1151 (M-H)⁻

30 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,68-1,83 (1H, m), 2,10-2,27 (1H, m), 2,60-2,89 (5H, m), 4,59-4,85 (1H, m), 5,24-5,79 (3H, m), 6,89-6,94 (1H, m), 6,99-7,06 (1H, m), 7,35-7,40 (1H, m), 7,75-7,81 (1H, m), 7,94-8,00 (1H, m), 8,61 (1H, d, J=2,3Hz), 8,64 (1H, dd, J=1,5, 4,8Hz), 8,78 (1H, s).

Ejemplo 2-191LP

35 *N*-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-5-fluoroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 2,057

EM (ESI, m/z): 388,1475 (M-H)⁻

40 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,74-1,90 (1H, m), 2,11-2,28 (1H, m), 2,60-2,89 (2H, m), 4,62-4,82 (1H, m), 5,21-6,25 (3H, m), 6,85-6,94 (1H, m), 6,96-7,07 (1H, m), 7,32-7,39 (1H, m), 7,41-7,50 (3H, m), 7,53-7,61 (2H, m), 7,77-7,84 (1H, m), 7,91-8,00 (1H, m), 8,61 (1H, dd, J=1,6, 4,8Hz), 8,65 (1H, d, J=2,3Hz).

Ejemplo 2-192LP

45 *N*-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cianoindan-1-il]benzamida

RT (min.): 1,908

EM (ESI, m/z): 395,1525 (M-H)⁻

50 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,67-1,78 (1H, m), 1,84-1,94 (1H, m), 2,20-2,28 (1H, m), 2,86-2,95 (1H, m), 4,66 (1H, ancho), 5,43-6,11 (3H, m), 7,34-7,55 (8H, m), 8,17 (1H, s), 8,62 (3H, ancho).

Ejemplo 2-192HP

N-[(*S*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cianoindan-1-il]benzamida

55 RT (min.): 1,749

EM (ESI, m/z): 395,1524 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,51-2,60 (1H, m), 2,68-2,77 (1H, m), 2,85-2,93 (1H, m), 3,18-3,26 (1H, m), 4,33-4,41 (1H, m), 5,53-5,74 (3H, m), 6,89 (1H, ancho), 7,31-7,57 (8H, m), 7,91-7,93 (1H, m), 8,21 (1H, ancho), 8,61-8,62 (1H, m).

60 Ejemplo 2-193LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-fluoroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 2,078

ES 2 645 847 T3

EM (ESI, m/z): 388,1474 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,78-1,92 (1H, m), 2,13-2,27 (1H, m), 2,56-2,68 (1H, m), 2,71-2,89 (1H), 4,63-4,80 (1H, m), 5,26-6,25 (3H, m), 6,92-7,03 (1H, m), 7,09-7,17 (1H, m), 7,32-7,37 (1H, m), 7,42-7,50 (3H, m), 7,53-7,62 (3H, m), 7,91-8,02 (1H, m), 8,59-8,68 (2H, m).

5

Ejemplo 2-193HP

N-[(*S*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-fluoroindan-1-il]benzamida

10 RT (min.): 1,895

EM (ESI, m/z): 388,1473 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,43-2,54 (1H, m), 2,62-2,83 (2H, m), 3,05-3,16 (1H, m), 4,41-4,57 (1H, m), 5,35-5,73 (2H, m), 5,83-6,18 (1H, m), 6,35-6,53 (1H, m), 6,85-6,91 (1H, m), 7,13-7,19 (1H, m), 7,25-7,31 (1H, m), 7,44-7,50 (3H, m), 7,52-7,59 (2H, m), 7,87-7,93 (1H, m), 8,30 (1H, s), 8,53-8,58 (1H, m).

15

Ejemplo 2-194LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-fluoroindan-1-il]nicotinamida

20 RT (min.): 1,139

EM (ESI, m/z): 389,1429 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,75-1,88 (1H, m), 2,09-2,23 (1H, m), 2,56-2,86 (2H, m), 4,64-4,94 (1H, m), 5,28-5,95 (3H, m), 6,93-7,04 (1H, m), 7,09-7,19 (1H, m), 7,34-7,44 (2H, m), 7,58-7,68 (1H, m), 7,84-8,07 (2H, m), 8,60-8,73 (3H, m), 8,83 (1H, s).

25

Ejemplo 2-195LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida RT (min.): 0,987

30 EM (ESI, m/z): 403,1586 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,66-1,81 (1H, m), 2,04-2,14 (1H, m), 2,52-2,85 (5H, m), 4,56-4,83 (1H, m), 5,07-5,90 (3H, m), 6,93-7,04 (1H, m), 7,10-7,25 (2H, m), 7,32-8,25 (4H, m), 8,50-8,75 (3H, m).

35 Ejemplo 2-196LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-fluoroindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida

RT (min.): 1,539

EM (ESI, m/z): 409,1147 (M-H)⁻

40 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,73-1,83 (1H, m), 2,08-2,27 (1H, m), 2,60-2,85 (5H, m), 4,57-4,95 (1H, m), 5,24-5,86 (3H, m), 6,95-7,04 (1H, m), 7,12-7,19 (1H, m), 7,34-7,40 (1H, m), 7,53-7,60 (1H, m), 7,90-8,04 (1H, m), 8,61 (1H, d, J=2,2Hz), 8,64 (1H, dd, J=1,3, 4,8Hz), 8,78 (1H, s).

45 Ejemplo 2-197LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cianoindan-1-il]-2-metilnicotinamida RT (min.): 0,834

EM (ESI, m/z): 410,1634 (M-H)⁻

50 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,71-1,80 (1H, m), 2,09-2,16 (1H, m), 2,65-2,86 (5H, m), 4,59-4,70 (1H, m), 5,26 (1H, t, J = 8,6 Hz), 5,37-5,79 (2H, m), 7,21-7,80, (5H, m), 8,00-8,25 (2H, m), 8,59-8,67 (3H, m).

Ejemplo 2-198LP

N-[(*R*)-Carbamoil-(2-metilpiridin-3-il)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzamida

55

RT (min.): 2,367

EM (ESI, m/z): 436,1249 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,00-3,22 (7H, m), 4,65-5,78 (4H, m), 6,75-8,16 (9H, m), 8,49-8,61 (1H, m).

60 Ejemplo 2-199LP

N-[(*R*)-Carbamoil-(2-metilpiridin-3-il)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

RT (min.): 1,566

ES 2 645 847 T3

EM (ESI, m/z): 451,1357 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,38-1,62 (1H, m), 1,93-2,08 (1H, m), 2,24-2,88 (8H, m), 4,76-5,06 (1H, m), 5,14-5,62 (3H, m), 6,96-7,07 (1H, m), 7,17-7,34 (2H, m), 7,48-7,88 (2H, m), 8,02-8,29 (1H, m), 8,51-8,66 (2H, m).

5 Ejemplo 2-200LP

N-[*(R)*-Carbamoil-(6-metilpiridin-3-il)metil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 2,317

10 EM (ESI, m/z): 436,1246 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,75-1,99 (1H, m), 2,06-2,30 (1H, m), 2,40-2,96 (5H, m), 4,53-4,82 (1H, m), 5,21-6,07 (3H, m), 6,88-7,24 (2H, m), 7,39-7,60 (5H, m), 7,64-7,93 (2H, m), 8,39-8,60 (1H, m).

Ejemplo 2-201LP

15

N-[*(R)*-Carbamoil-(6-metilpiridin-3-il)metil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida

RT (min.): 1,643

20 EM (ESI, m/z): 437,1196 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,75-1,93 (1H, m), 2,05-2,23 (1H, m), 2,48-2,93 (5H, m), 4,53-4,93 (1H, m), 5,28-5,81 (3H, m), 6,91-7,08 (1H, m), 7,23 (1H, d, J=8,1Hz), 7,35-7,44 (1H, m), 7,68-7,96 (3H, m), 8,44-8,56 (1H, m), 8,66-8,74 (1H, m), 8,76-8,83 (1H, m).

Ejemplo 2-202LP

25

N-[*(R)*-Carbamoil-(6-metilpiridin-3-il)metil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

RT (min.): 1,545

30 EM (ESI, m/z): 451,1353 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,66-1,86 (1H, m), 2,00-2,17 (1H, m), 2,44-2,89 (8H, m), 4,52-4,78 (1H, m), 5,14-5,71 (3H, m), 6,96-7,07 (1H, m), 7,13-7,31 (2H, m), 7,43-8,08 (3H, m), 8,41-8,66 (2H, m).

Ejemplo 2-203LP

35

N-[*(R)*-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

RT (min.): 1,378

40 EM (ESI, m/z): 419,1290 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,62-1,81 (1H, m), 2,00-2,14 (1H, m), 2,50-2,87 (5H, m), 4,60-4,80 (1H, m), 5,17-5,76 (3H, m), 7,09-7,16 (1H, m), 7,17-8,23 (6H, m), 8,51-8,74 (3H, m).

Ejemplo 2-204LP

45

N-[*(R)*-Carbamoilpiridazin-4-ilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metoxibenzamida

RT (min.): 2,708

50 EM (ESI, m/z): 453,1148 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,50-3,02 (4H, m), 3,89-4,07 (3H, m), 4,61-4,74 (1H, m), 5,32-5,82 (3H, m), 6,96-7,72 (7H, m), 9,17-9,23 (2H, m).

Ejemplo 2-205LP

N-[*(R)*-Carbamoilpiridazin-3-ilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metoxibenzamida

55

RT (min.): 2,807

EM (ESI, m/z): 453,1147 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,49-3,31 (4H, m), 3,93-3,99 (3H, m), 4,93-5,05 (1H, m), 5,24-5,82 (2H, m), 6,93-7,72 (8H, m), 7,94-8,14 (1H, m), 9,08-9,17 (1H, m).

60 Ejemplo 2-206LP

N-[*(R)*-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[*(R)*-5-cloroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 2,349

EM (ESI, m/z): 404,1182 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,71-1,87 (1H, m), 2,06-2,26 (1H, m), 2,58-2,88 (2H, m), 4,60-4,79 (1H, m), 5,27-6,20 (3H, m), 7,17-7,21 (1H, m), 7,25-7,40 (2H, m), 7,40-7,50 (3H, m), 7,52-7,62 (2H, m), 7,81 (1H, d, J=8,0Hz), 7,91-8,02 (1H, m), 8,58-8,68 (2H, m).

5

Ejemplo 2-207LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-5-cloroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

10 RT (min.): 1,496

EM (ESI, m/z): 419,1294 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,61-1,80 (1H, m), 2,00-2,16 (1H, m), 2,50-2,88 (5H, m), 4,56-4,77 (1H, m), 5,15-5,77 (3H, m), 7,13-7,34 (3H, m), 7,34-8,20 (4H, m), 8,52-8,73 (3H, m).

15 Ejemplo 2-208LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-5-cloroindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida

RT (min.): 1,901

20 EM (ESI, m/z): 425,0856 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,66-1,83 (1H, m), 2,02-2,23 (1H, m), 2,60-2,89 (5H, m), 4,54-4,86 (1H, m), 5,31-5,75 (3H, m), 7,18-7,23 (1H, m), 7,28-7,33 (1H, m), 7,35-7,40 (1H, m), 7,75-7,81 (1H, m), 7,92-8,00 (1H, m), 8,59-8,67 (2H, m), 8,78 (1H, s).

25 Ejemplo 2-209LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]nicotinamida RT (min.): 1,490

EM (ESI, m/z): 405,1134 (M-H)⁻30 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,67-2,26 (2H, m), 2,54-2,98 (2H, m), 4,64-4,92 (1H, m), 5,28-6,05 (3H, m), 7,09-7,15 (1H, m), 7,18-7,44 (3H, m), 7,85-8,05 (3H, m), 8,61-8,67 (2H, m), 8,71 (1H, dd, J=1,6, 5,0Hz), 8,81-8,86 (1H, m).

Ejemplo 2-210LP

35 *N*-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida

RT (min.): 1,819

EM (ESI, m/z): 425,0851 (M-H)⁻40 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,71-1,84 (1H, m), 2,07-2,27 (1H, m), 2,57-2,87 (5H, m), 4,57-4,95 (1H, m), 5,31-5,81 (3H, m), 7,10-7,17 (1H, m), 7,23-7,30 (1H, m), 7,34-7,40 (1H, m), 7,82 (1H, s), 7,90-8,00 (1H, m), 8,61 (1H, d, J=2,3Hz), 8,64 (1H, dd, J=1,5, 4,8Hz), 8,78 (1H, s).

Ejemplo 2-211LP

45 *N*-[(*R*)-Carbamoilpirimidin-5-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metoxibenzamida

RT (min.): 2,770

EM (ESI, m/z): 453,1147 (M-H)⁻50 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,58-3,30 (4H, m), 3,92-4,04 (3H, m), 4,64-4,79 (1H, m), 5,04-6,00 (3H, m), 6,96-7,56 (6H, m), 8,82-8,95 (2H, m), 9,16-9,24 (1H, m).

Ejemplo 2-212LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-metoxiindan-1-il]benzamida

55

RT (min.): 2,046

EM (ESI, m/z): 400,1679 (M-H)⁻60 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,70-1,84 (1H, m), 2,06-2,22 (1H, m), 2,52-2,80 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,67-4,82 (1H, m), 5,28-6,20 (3H, m), 6,85 (1H, dd, J=2,3, 8,3Hz), 7,10 (1H, d, J=8,3Hz), 7,32-7,37 (1H, m), 7,41-7,51 (4H, m), 7,55-7,64 (2H, m), 7,92-8,04 (1H, m), 8,60 (1H, dd, J=1,5, 4,8Hz), 8,65 (1H, d, J=2,3Hz).

Ejemplo 2-213LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-metoxiindan-1-il]nicotinamida

ES 2 645 847 T3

RT (min.): 1,154

EM (ESI, m/z): 401,1633 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,67-1,82 (1H, m), 2,05-2,18 (1H, m), 2,53-2,79 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,72-4,87 (1H, m), 5,28-5,83 (3H, m), 6,83-6,90 (1H, m), 7,07-7,14 (1H, m), 7,34-7,44 (2H, m), 7,50-7,56 (1H, m), 7,88-8,05 (2H, m), 8,61-8,73 (3H, m), 8,84-8,89 (1H, m).

Ejemplo 2-214LP

N-[*(R)*-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[*(R)*-6-metoxiindan-1-il]-2-metilnicotinamida

RT (min.): 1,017

EM (ESI, m/z): 415,1790 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,61-1,77 (1H, m), 1,99-2,11 (1H, m), 2,47-2,89 (5H, m), 3,80-3,94 (3H, m), 4,64-4,83 (1H, m), 5,15-5,85 (3H, m), 6,81-6,89 (1H, m), 7,04-7,14 (1H, m), 7,18-7,24 (1H, m), 7,32-8,23 (4H, m), 8,50-8,72 (3H, m).

Ejemplo 2-215LP

N-[*(R)*-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[*(R)*-6-metoxiindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida

RT (min.): 1,517

EM (ESI, m/z): 421,1352 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,64-1,79 (1H, m), 2,07-2,22 (1H, m), 2,55-2,81 (5H, m), 3,86 (3H, s), 4,68-4,83 (1H, m), 5,32-5,70 (3H, m), 6,84-6,89 (1H, m), 7,08-7,14 (1H, m), 7,33-7,40 (1H, m), 7,43-7,48 (1H, m), 7,93-8,03 (1H, m), 8,60-8,65 (2H, m), 8,77 (1H, s).

Ejemplo 2-216LP

N-[*(R)*-Carbamoilpirazin-2-ilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metoxibenzamida

RT (min.): 2,973

EM (ESI, m/z): 453,1152 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,78-3,09 (4H, m), 3,92-4,04 (3H, m), 4,72-4,80 (1H, m), 5,20-5,80 (2H, m), 6,92-7,64 (7H, m), 8,48-8,58 (2H, m), 8,90-9,13 (1H, m).

Ejemplo 2-217LP

N-[*(R)*-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[*(R)*-4-cloroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 2,344

EM (ESI, m/z): 404,1180 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,69-1,89 (1H, m), 2,08-2,27 (1H, m), 2,56-2,99 (2H, m), 4,60-4,80 (1H, m), 5,20-6,21 (3H, m), 7,22-7,33 (2H, m), 7,33-7,40 (1H, m), 7,41-7,50 (3H, m), 7,53-7,62 (2H, m), 7,73-7,83 (1H, m), 7,87-8,01 (1H, m), 8,62 (1H, dd, J=1,4, 4,8Hz), 8,64-8,68 (1H, m).

Ejemplo 2-218LP

N-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-fluoroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 4,044

Ms(ESI, m/z): 387,1521 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,70-1,90 (1H, m), 1,95-2,20 (1H, m), 2,45-2,80 (2H, m), 4,67 (1H, s ancho), 5,15-6,00 (3H, m), 6,85-7,20 (2H, m), 7,30-7,80 (11H, m).

Ejemplo 2-218HP

N-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-fluoroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,879

EM (ESI, m/z): 387,1516 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,35-2,55 (1H, m), 2,60-2,85 (2H, m), 2,95-3,15 (1H, m), 4,46 (1H, s ancho), 5,30-5,65 (2H, m), 5,70-6,05 (1H, m), 6,25-6,45 (1H, m), 6,75-6,90 (1H, m), 7,10 (1H, dd, J=5,1, 8,1Hz), 7,25-7,35 (5H, m), 7,40-7,50 (3H, m), 7,50-7,60 (2H, m).

Ejemplo 2-219LP

ES 2 645 847 T3

N-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-4-fluoroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 4,008

EM (ESI, m/z): 387,1520 (M-H)⁻

5 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-1,90 (1H, m), 2,00-2,20 (1H, m), 2,45-2,65(1H, m), 2,70-2,95 (1H, m), 4,66 (1H, s ancho), 5,20-5,95 (3H, m), 6,85-7,05 (1H, m), 7,25-7,65 (11H, m), 7,70-7,85 (1H, m).

Ejemplo 2-219HP

10 *N*-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-4-fluoroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,946

Ms(ESI, m/z): 387,1517 (M-H)⁻

15 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,35-2,55 (1H, m), 2,60-2,85 (2H, m), 3,05-3,25 (1H, m), 4,47 (1H, s ancho), 5,25-6,10 (3H, m), 6,40-6,65 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 7,20-7,35 (5H, m), 7,40-7,50 (3H, m), 7,50-7,65 (2H, m).

Ejemplo 2-220LP

20 *N*-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-5-fluoroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 4,027

Ms(ESI, m/z): 387,1521 (M-H)⁻

25 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-1,90 (1H, m), 2,00-2,20 (1H, m), 2,50-2,85(2H, m), 4,65 (1H, s ancho), 5,20-5,95 (3H, m), 6,80-6,90 (1H, m), 6,95-7,10 (1H, m), 7,30-7,55 (8H, m), 7,55-7,65 (2H, m), 7,85-7,95 (1H, m).

Ejemplo 2-220HP

N-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-5-fluoroindan-1-il]benzamida

30 RT (min.): 3,932

Ms(ESI, m/z): 387,1517 (M-H)⁻

35 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,35-2,55 (1H, m), 2,60-2,85 (2H, m), 3,00-3,20 (1H, m), 4,44 (1H, s ancho), 5,35-5,65 (2H, m), 5,75-6,00 (1H, m), 6,45-6,55 (1H, m), 6,55-6,70 (1H, m), 6,86 (1H, dd, J=2,0, 8,8Hz), 7,25-7,35 (5H, m), 7,40-7,50 (3H, m), 7,50-7,60 (2H, m).

Ejemplo 2-221LP

N-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-4,6-difluoroindan-1-il]benzamida

40 RT (min.): 4,171

EM (ESI, m/z): 405,1424 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-1,90 (1H, m), 1,90-2,20 (1H, m), 2,40-2,65 (1H, m), 2,65-2,90 (1H, m), 4,66 (1H, s ancho), 5,20-5,85 (3H, m), 6,60-6,80 (1H, m), 7,30-7,65 (11H, m).

45 Ejemplo 2-221HP

N-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-4,6-difluoroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 4,022

50 EM (ESI, m/z): 405,1426 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,35-2,65 (1H, m), 2,65-2,85 (2H, m), 2,95-3,20 (1H, m), 4,45 (1H, s ancho), 5,30-6,00 (3H, m), 6,05-6,25 (1H, m), 6,45-6,65 (1H, m), 7,25-7,40 (5H, m), 7,40-7,60 (5H, m).

Ejemplo 2-222LP

55 *N*-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2,6-dimetilnicotinamida

RT (min.): 2,439

EM (ESI, m/z): 450,1406 (M-H)⁻

60 RMN H¹ (CDCl₃) δ: RMN H¹(CDCl₃) δ ppm: 1,34-1,85 (1H, m), 1,95-2,11 (1H, m), 2,41-3,13 (8H, m), 4,52-5,00 (1H, m), 5,17-5,61 (3H, m), 6,83-7,84 (9H, m).

Ejemplo 2-223LP

ES 2 645 847 T3

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-4-cloroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

RT (min.): 1,514

EM (ESI, m/z): 419,1298 (M-H)⁻

5 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,61-1,81 (1H, m), 2,02-2,16 (1H, m), 2,53-2,95 (5H, m), 4,60-4,83 (1H, m), 5,22-5,89 (3H, m), 7,15-7,24 (1H, m), 7,24-8,20 (6H, m), 8,52-8,75 (3H, m).

Ejemplo 2-224LP

10 *N*-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-4-cloroindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida

RT (min.): 1,911

EM (ESI, m/z): 425,0858 (M-H)⁻

15 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-1,81 (1H, m), 2,07-2,25 (1H, m), 2,59-2,98 (5H, m), 4,56-4,91 (1H, m), 5,27-5,80 (3H, m), 7,25-7,33 (2H, m), 7,34-7,42 (1H, m), 7,72-7,80 (1H, m), 7,91-8,00 (1H, m), 8,60-8,69 (2H, m), 8,77 (1H, s).

Ejemplo 2-225LP

20 *N*-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-4-fluoroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 2,070

EM (ESI, m/z): 388,1485 (M-H)⁻

25 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,74-1,92 (1H, m), 2,11-2,28 (1H, m), 2,54-2,70 (1H, m), 2,85-3,00 (1H, m), 4,64-4,82 (1H, m), 5,21-6,20 (3H, m), 6,94-7,02 (1H, m), 7,25-7,39 (2H, m), 7,41-7,50 (3H, m), 7,53-7,70 (3H, m), 7,87-8,01 (1H, m), 8,58-8,70 (2H, m).

Ejemplo 2-226LP

30 *N*-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida

RT (min.): 1,207

EM (ESI, m/z): 389,1432 (M-H)⁻

35 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,70-1,87 (1H, m), 2,07-2,25 (1H, m), 2,56-2,98 (2H, m), 4,65-4,87 (1H, m), 5,28-5,93 (3H, m), 6,96-7,04 (1H, m), 7,29-7,45 (3H, m), 7,66-7,76 (1H, m), 7,85-8,05 (2H, m), 8,62-8,74 (3H, m), 8,82-8,89 (1H, m).

Ejemplo 2-227LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

40 RT (min.): 1,052

EM (ESI, m/z): 403,1592 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,63-1,82 (1H, m), 2,01-2,17 (1H, m), 2,52-2,96 (5H, m), 4,60-4,80 (1H, m), 5,20-5,85 (3H, m), 6,95-7,04 (1H, m), 7,17-7,24 (1H, m), 7,29-8,20 (5H, m), 8,52-8,76 (3H, m).

45 Ejemplo 2-228LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-4-fluoroindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida

RT (min.): 1,577

50 EM (ESI, m/z): 409,1155 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,68-1,84 (1H, m), 2,09-2,27 (1H, m), 2,60-2,74 (4H, m), 2,84-2,99 (1H, m), 4,62-4,85 (1H, m), 5,32-5,79 (3H, m), 6,95-7,04 (1H, m), 7,27-7,42 (2H, m), 7,63 (1H, d, J=7,7Hz), 7,92-8,01 (1H, m), 8,60-8,67 (2H, m), 8,78 (1H, s).

55 Ejemplo 2-229LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-7-fluoroindan-1-il]benzamida

RT (min.): 1,868

60 EM (ESI, m/z): 388,1492 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,08-2,23 (1H, m), 2,38-2,63 (1H, m), 2,79-3,21 (2H, m), 4,50-4,82 (1H, m), 5,21-6,00 (3H, m), 6,87-6,97 (1H, m), 7,01-7,09 (1H, m), 7,24-7,37 (2H, m), 7,43-7,63 (5H, m), 7,79-7,91 (1H, m), 8,52-8,58 (1H, m), 8,60-8,67 (1H, m).

Ejemplo 2-230LP

N-[(R)-Carbamoilpiridin-2-ilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida

- 5 RT (min.): 2,698
 EM (ESI, m/z): 443,0770 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,90-2,45 (2H, m), 2,55-3,00 (5H, m), 4,60-5,10 (1H, m), 5,35-5,75 (2H, m), 6,90-7,05 (1H, m), 7,20-7,85 (5H, m), 8,50-8,65 (1H, m), 8,78 (1H, s).

10 Ejemplo 2-231LP

N-[(R)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(R)-5-metoxiindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida

- 15 RT (min.): 1,394
 EM (ESI, m/z): 421,1347 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-1,79 (1H, m), 2,11-2,24 (1H, m), 2,59-2,85 (5H, m), 3,81 (3H, s), 4,67-4,80 (1H, m), 5,21-5,84 (3H, m), 6,73-6,78 (1H, m), 6,85-6,91 (1H, m), 7,33-7,40 (1H, m), 7,67 (1H, d, J=8,6Hz), 7,94-8,00 (1H, m), 8,58-8,65 (2H, m), 8,77 (1H, s).

20 Ejemplo 2-232LP

N-[(R)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(R)-7-cloroindan-1-il]benzamida

- 25 RT (min.): 2,034
 EM (ESI, m/z): 404,1175 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,28-2,40 (1H, m), 2,55-2,72 (1H, m), 2,92-3,04 (1H, m), 3,20-3,33 (1H, m), 4,49-4,61 (1H, m), 5,08-5,88 (2H, m), 7,17-7,34 (4H, m), 7,43-7,68 (6H, m), 7,79-7,88 (1H, m), 8,50-8,55 (1H, m), 8,64-8,70 (1H, m).

Ejemplo 2-233LP

- 30 *N-[(R)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(R)-4-metilindan-1-il]benzamida*

- RT (min.): 2,163
 EM (ESI, m/z): 384,1723 (M-H)⁻
 35 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,71-1,89 (1H, m), 2,12-2,31 (4H, m), 2,47-2,86 (2H, m), 4,65-4,83 (1H, m), 5,26-6,48 (3H, m), 7,08-7,15 (1H, m), 7,20-7,30 (1H, m), 7,31-7,38 (1H, m), 7,40-7,50 (3H, m), 7,54-7,68 (3H, m), 7,92-8,00 (1H, m), 8,60 (1H, dd, J=1,5, 4,9Hz), 8,65 (1H, d, J=2,3Hz).

Ejemplo 2-234LP

- 40 *N-[(R)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(R)-4-metilindan-1-il]nicotinamida*

- RT (min.): 1,303
 EM (ESI, m/z): 385,1676 (M-H)⁻
 45 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,70-1,84 (1H, m), 2,07-2,28 (4H, m), 2,47-2,83 (2H, m), 4,71-4,89 (1H, m), 5,25-6,03 (3H, m), 7,10-7,16 (1H, m), 7,23-7,30 (1H, m), 7,34-7,42 (2H, m), 7,65-7,74 (1H, m), 7,85-8,05 (2H, m), 8,60-8,74 (3H, m), 8,82-8,89 (1H, m).

Ejemplo 2-235LP

- 50 *N-[(R)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-2-metil-N-[(R)-4-metilindan-1-il]nicotinamida*

- RT (min.): 1,128
 EM (ESI, m/z): 399,1831 (M-H)⁻
 55 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,62-1,77 (1H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,44-2,97 (5H, m), 4,63-4,87 (1H, m), 5,19-5,94 (3H, m), 7,09-8,23 (7H, m), 8,50-8,75 (3H, m).

Ejemplo 2-236LP

- 60 *N-[(R)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(R)-4-metilindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida*

- RT (min.): 1,654
 EM (ESI, m/z): 405,1397 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,67-1,80 (1H, m), 2,11-2,30 (4H, m), 2,51-2,83 (5H, m), 4,69-4,83 (1H, m), 5,28-5,93 (3H, m),

7,10-7,16 (1H, m), 7,22-7,29 (1H, m), 7,33-7,39 (1H, m), 7,59-7,65 (1H, m), 7,94-8,00 (1H, m), 8,57-8,65 (2H, m), 8,76 (1H, s).

Ejemplo 2-237LP

5

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-5-metilindan-1-il]benzamida

RT (min.): 2,198

EM (ESI, m/z): 384,1725 (M-H)⁻

10 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,71-1,87 (1H, m), 2,08-2,25 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,57-2,86 (2H, m), 4,64-4,80 (1H, m), 5,17-6,47 (3H, m), 7,00-7,07 (1H, m), 7,10-7,17 (1H, m), 7,30-7,37 (1H, m), 7,40-7,49 (3H, m), 7,54-7,63 (2H, m), 7,65-7,72 (1H, m), 7,92-8,00 (1H, m), 8,56-8,68 (2H, m).

Ejemplo 2-238LP

15

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-2-metil-*N*-[(*R*)-5-metilindan-1-il]nicotinamida RT (min.): 1,207

EM (ESI, m/z): 399,1832 (M-H)⁻

20 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,60-1,74 (1H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,52-2,86 (5H, m), 4,59-4,82 (1H, m), 5,16-5,89 (3H, m), 7,03 (1H, s), 7,10-7,18 (1H, m), 7,18-7,23 (1H, m), 7,32-7,43 (1H, m), 7,50-7,87 (2H, m), 7,95-8,20 (1H, m), 8,50-8,72 (3H, m).

Ejemplo 2-239LP

25

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-5-metilindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida

RT (min.): 1,695

EM (ESI, m/z): 405,1396 (M-H)⁻

30 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-1,78 (1H, m), 2,09-2,22 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,60-2,83 (5H, m), 4,67-4,81 (1H, m), 5,27-5,91 (3H, m), 7,05 (1H, s), 7,12-7,17 (1H, m), 7,33-7,39 (1H, m), 7,66 (1H, d, J=7,9Hz), 7,94-8,00 (1H, m), 8,58-8,61 (1H, m), 8,62 (1H, dd, J=1,5, 4,8Hz), 8,77 (1H, s).

Ejemplo 2-240LP

35

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-metilindan-1-il]benzamida

RT (min.): 2,168

EM (ESI, m/z): 384,1725 (M-H)⁻

40 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,72-1,87 (1H, m), 2,07-2,23 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,55-2,84 (2H, m), 4,66-4,78 (1H, m), 5,28-6,30 (3H, m), 7,06-7,14 (2H, m), 7,31-7,36 (1H, m), 7,42-7,50 (3H, m), 7,55-7,65 (3H, m), 7,90-8,00 (1H, m), 8,59 (1H, dd, J=1,6, 5,0Hz), 8,64 (1H, d, J=2,3Hz).

Ejemplo 2-241LP

45

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-metilindan-1-il]nicotinamida

RT (min.): 1,328

EM (ESI, m/z): 385,1678 (M-H)⁻

50 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,67-1,82 (1H, m), 2,06-2,18 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,53-2,83 (2H, m), 4,70-4,85 (1H, m), 5,28-5,95 (3H, m), 7,06-7,16 (2H, m), 7,33-7,44 (2H, m), 7,64-7,70 (1H, m), 7,88-8,04 (2H, m), 8,60-8,75 (3H, m), 8,84-8,91 (1H, m).

Ejemplo 2-242LP

55

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-2-metil-*N*-[(*R*)-6-metilindan-1-il]nicotinamida

RT (min.): 1,141

EM (ESI, m/z): 399,1833 (M-H)⁻

60 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,60-1,75 (1H, m), 1,98-2,12 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,50-2,90 (5H, m), 4,62-4,80 (1H, m), 5,15-5,87 (3H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,17-7,24 (1H, m), 7,32-8,22 (4H, m), 8,50-8,74 (3H, m).

Ejemplo 2-243LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-metilindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida

ES 2 645 847 T3

RT (min.): 1,648

EM (ESI, m/z): 405,1398 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,66-1,78 (1H, m), 2,09-2,21 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,59-2,82 (5H, m), 4,67-4,81 (1H, m), 5,27-5,86 (3H, m), 7,08-7,15 (2H, m), 7,33-7,39 (1H, m), 7,55-7,60 (1H, m), 7,94-8,00 (1H, m), 8,58-8,64 (2H, m), 8,77 (1H, s).

Ejemplo 2-244LP

N-[(R)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(R)-4-fluoro-6-metilindan-1-il]-2-metilnicotinamida

RT (min.): 1,471

EM (ESI, m/z): 417,1740 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,61-1,78 (1H, m), 2,03-2,13 (1H, m), 2,33-2,88 (8H, m), 4,63-4,81 (1H, m), 5,14-5,84 (3H, m), 6,81 (1H, d, J=9,9Hz), 7,18-7,24 (1H, m), 7,32-8,23 (4H, m), 8,52-8,76 (3H, m).

Ejemplo 2-245LP

N-[(R)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(R)-4-fluoro-6-metoxiindan-1-il]-2-metilnicotinamida

RT (min.): 1,445

EM (ESI, m/z): 433,1691 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,61-1,77 (1H, m), 2,00-2,13 (1H, m), 2,43-2,87 (5H, m), 3,78-3,93 (3H, m), 4,63-4,83 (1H, m), 5,14-5,75 (3H, m), 6,56 (1H, dd, J=1,7, 10,5Hz), 7,18-7,24 (1H, m), 7,31-8,21 (4H, m), 8,52-8,75 (3H, m).

Ejemplo 2-246LP

N-[(R)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2,6-dimetilnicotinamida

RT (min.): 1,520

EM (ESI, m/z): 451,1355 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,64-1,81 (1H, m), 2,03-2,15 (1H, m), 2,47-3,17 (8H, m), 4,58-4,98 (1H, m), 5,25 (1H, t, J=8,7Hz), 5,32-5,78 (2H, m), 6,85-7,13 (2H, m), 7,33-7,79 (3H, m), 7,94-8,16 (1H, m), 8,60-8,72 (2H, m).

Ejemplo 2-247LP

N-[(R)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-isopropoxibenzamida

RT (min.): 2,925

EM (ESI, m/z): 480,1508 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,38-1,49 (6H, m), 1,71-1,97 (1H, m), 2,14-2,37 (1H, m), 2,50-2,97 (2H, m), 4,62-4,79 (2H, m), 5,26-6,18 (3H, m), 6,92-7,08 (3H, m), 7,18-7,47 (3H, m), 7,56-7,63 (1H, m), 7,87-8,10 (1H, m), 8,54-8,67 (1H, m), 8,72-8,83 (1H, m).

Ejemplo 2-248LP

N-[(R)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-(2-hidroxietoxi)benzamida

RT (min.): 2,232

EM (ESI, m/z): 482,1302 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,55-1,83 (1H, m), 1,98-2,37 (1H, m), 2,44-2,88 (2H, m), 3,89-4,41 (4H, m), 4,61-4,79 (1H, m), 5,22-5,69 (3H, m), 6,94-7,13 (3H, m), 7,31-7,46 (3H, m), 7,50-8,07 (2H, m), 8,48-8,69 (1,4H, m), 9,12-9,23 (0,6H, m).

Ejemplo 2-249LP

N-[(R)-Carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2,5-dimetilnicotinamida

RT (min.): 2,675

EM (ESI, m/z): 450,1399 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,35-1,83 (1H, m), 1,93-2,13 (1H, m), 2,30-3,16 (8H, m), 4,52-4,97 (1H, m), 5,21 (t, 1H, J=8,7Hz), 5,31-5,60 (2H, m), 6,84-7,03 (1H, m), 7,24-7,61 (6H, m), 7,71-7,84 (1H, m), 8,34-8,43 (1H, m).

Ejemplo 2-250LP

N-[(R)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2,5-dimetilnicotinamida

ES 2 645 847 T3

RT (min.): 1,746

EM (ESI, m/z): 451,1354 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-1,81 (1H, m), 2,00-2,16 (1H, m), 2,26-2,39 (3H, m), 2,47-3,21 (5H, m), 4,58-4,97 (1H, m), 5,24 (t, 1H, J=8,7Hz), 5,32-5,78 (2H, m), 6,87-7,05 (1H, m), 7,21-7,80 (3H, m), 7,95-8,17 (1H, m), 8,35-8,45 (1H, m), 8,54-8,72 (2H, m).

Ejemplo 2-251LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6,7-dihidro-5*H*-[1]piridin-5-il]benzamida

RT (min.): 0,978

EM (ESI, m/z): 370,1559 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,68-1,91 (1H, m), 2,05-2,21 (1H, m), 2,65-2,98 (2H, m), 4,52-4,67 (1H, m), 5,20-5,80 (3H, m), 7,31-7,66 (11H, m), 8,20-8,55 (2H, m).

Ejemplo 2-251HP

N-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6,7-dihidro-5*H*-[1]pirindin-5-il]benzamida

RT (min.): 0,811

EM (ESI, m/z): 370,1551 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,41-2,62 (1H, m), 2,65-3,00 (2H, m), 3,10-3,31 (1H, m), 4,37-4,53 (1H, m), 5,31-5,82 (3H, m), 6,65-6,73 (1H, m), 6,80-6,98 (1H, m), 7,24-7,64 (10H, m), 8,33 (1H, d, J=4,4Hz).

Ejemplo 2-252M

N-[(*RS*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*SR*)-5-cloro-7-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]benzamida

RT (min.): 3,489

EM (ESI, m/z): 423,0914 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 3,60-4,41 (2H, m), 5,20-5,88 (4H, m), 6,91-6,99 (1H, m), 7,15-7,68 (11H, m).

Ejemplo 2-253M

N-(Carbamoilfenilmetil)-*N*-[(*R*)-3,3-dimetilindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,623

EM (ESI, m/z): 397,1920 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 0,94 (2H, s), 1,02 (1H, s), 1,19 (2H, s), 1,45 (1H, s), 1,64-1,73 (0,67H, m), 1,83-1,92 (0,67H, m), 2,19-2,29 (0,33H, m), 2,47-2,59 (0,33H, m), 4,52 (0,33H, s), 4,68 (0,67H, s), 5,25-6,10 (3H, m), 6,68 (0,33H, d, J=7,5Hz), 6,81-6,87 (0,33H, m), 7,10-7,66 (12,67H, m), 7,96 (0,67H, d, J=7,5Hz).

Ejemplo 2-254M

N-(Carbamoilfenilmetil)-*N*-(3-metilindan-1-il)benzamida

RT (min.): 3,483

EM (ESI, m/z): 383,1767 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,00-1,43 (3H, m), 1,67-3,21 (3H, m), 4,50-4,63 (0,3H, ancho), 4,71 (0,7H, s ancho), 5,20-6,16 (3H, m), 6,68-8,10 (14H, m).

Ejemplo 2-255M

N-(Carbamoilfenilmetil)-*N*-[(*R*)-4-metoxiindan-1-il]benzamida

RT (min.): 3,203

EM (ESI, m/z): 399,1708 (M-H)⁻

RT (min.): 3,259

EM (ESI, m/z): 399,1715 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-3,15 (4H, m), 3,80 (1,4H, s), 3,81(1,6H, s), 4,45-4,75 (1H, m), 5,35-6,90 (4H, m), 7,20-8,15 (12H, m).

Ejemplo 2-256M

N-(Carbamoilfenilmetil)-*N*-(3,3-difluoroindan-1-il)benzamida

RT (min.): 3,180

EM (ESI, m/z): 405,1431 (M-H)⁻

5 RT (min.): 3,229

EM (ESI, m/z): 405,1432 (M-H)⁻RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,16-3,46 (2H, m), 4,20-4,55 (1H, m), 4,93-5,84 (3H, m), 6,64-7,11 (1H, m), 7,17-7,72 (12H, m), 7,90-8,17 (1H, m).

10 Ejemplo 2-257M

N-(Carbamoilpiridin-3-ilmetil)-*N*-[(*R*)-7-fluorolindan-1-il]nicotinamida

RT (min.): 0,759

15 EM (ESI, m/z): 389,1434 (M-H)⁻RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,08-2,24 (0,5H, m), 2,42-3,40 (3,5H, m), 4,30-4,41 (0,5H, m), 4,56-4,80 (0,5H, m), 5,24-5,86 (2,5H, m), 6,43-6,53 (0,5H, m), 6,88-7,48 (4,5H, m), 7,80-8,01 (3H, m), 8,45-8,92 (3,5H, m).

20 Ejemplo 2-258M

N-(Carbamoilpiridin-3-ilmetil)-*N*-[(*R*)-7-fluorolindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida

RT (min.): 1,046

25 EM (ESI, m/z): 409,1141 (M-H)⁻

RT (min.): 1,166

EM (ESI, m/z): 409,1146 (M-H)⁻RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,08-2,22 (0,6H, m), 2,42-3,40 (6,4H, m), 4,32-4,37 (0,4H, m), 4,58-4,80 (0,6H, m), 5,32-5,88 (2,6H, m), 6,40-6,48 (0,4H, m), 6,88-7,40 (4H, m), 7,80-7,98 (1,4H, m), 8,46-8,62 (1,6H, m), 8,80 (0,4H, s), 8,82 (0,6H, s).

30 Ejemplo 2-259M

N-(Carbamoilpiridin-3-ilmetil)-*N*-[(*R*)-7-clorolindan-1-il]nicotinamida

35 RT (min.): 0,838

EM (ESI, m/z): 405,1122 (M-H)⁻

RT (min.): 1,016

EM (ESI, m/z): 405,1126 (M-H)⁻40 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,27-2,49 (4H, m), 4,18-4,26 (0,4H, m), 4,53-4,64 (0,6H, m), 5,18-5,70 (2,6H, m), 6,70-6,78 (0,4H, m), 7,08-7,51 (5H, m), 7,75-8,11 (2,4H, m), 8,43-8,93 (3,6H, m).

Ejemplo 2-260HP

2-Amino-*N*-[(*S*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida

45 RT (min.): 2,295

EM (ESI, m/z): 437,1187 (M-H)⁻50 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,50-2,85 (3H, m), 2,95-3,20 (1H, m), 4,25-4,55 (1H, m), 5,20-5,65 (4H, m), 6,10-6,35 (1H, m), 6,67 (1H, dd, J=5,0, 7,3Hz), 6,81 (1H, dd, J=1,3, 8,5Hz), 7,20-7,40 (6H, m), 7,47 (1H, dd, J=1,8, 7,2Hz), 8,13 (1H, dd, J=1,8, 5,0Hz).

Ejemplo 3-1

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-2-hidroxi-*N*-[(*R*)-6-trifluorometilindan-1-il]benzamida

55

A una solución de (*R*)-6-trifluorometilindan-1-ilamina (0,06 g) en metanol (1 mL) se le añadió benzaldehído (0,032 g) y la mezcla se agitó durante 20 minutos a reflujo. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron ácido acetilsalicílico (0,054 g) e isocianuro de 4-fenilciclohexen-1-ilo (0,055 g). La mezcla se agitó durante la noche a reflujo, a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron tetrahidrofurano (2 mL), agua (6 mL) y una solución de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (225 µL), y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en

60

columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano = 55/45 a 75/25 a 100/0) para proporcionar 2-{*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-trifluorometilindan-1-il]carbamoil}acetato de fenilo como producto de baja polaridad. El producto se pasó a través de cromatografía en columna de gel de aminopropilsílice (eluyente: metanol/ acetato de etilo = 0/100 a 35/65) para proporcionar el compuesto del título (0,039 g). La fórmula estructural se muestra en la

5 Tabla 29.

RT (min): 3,397
EM (ESI, m/z): 453,1431 (M-H)⁻
10 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,67-2,33 (2H, m), 2,61-3,00 (2H, m), 4,29-6,00 (4H, m), 6,89-6,95 (1H, m), 7,01-7,07 (1H, m), 7,22-7,57 (9H, m), 8,13 (1H, s), 8,67-8,86 (1H, m).

Ejemplo 3-2 a 3-3

15 Los Ejemplos 3-2 a 3-3 se sintetizaron de una manera similar a la del Ejemplo 3-1 utilizando las sustancias de partida correspondientes. Los datos del espectro de los Ejemplos 3-2 a 3-3 se muestran a continuación, y las fórmulas estructurales se muestran en la Tabla 29.

Ejemplo 3-2

20 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cianoindan-1-il]-2-hidroxibenzamida

RT (min.): 2,837
EM (ESI, m/z): 410,1510 (M-H)⁻
25 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,48-1,99 (2H, m), 2,61-3,07 (2H, m), 4,40-6,21 (4H, m), 6,90-6,97 (1H, m), 7,00-7,07 (1H, m), 7,22-7,65 (9H, m), 8,15 (1H, s), 8,50-8,94 (1H, ancho).

Ejemplo 3-3

30 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida

RT (min.): 3,165
EM (ESI, m/z): 421,1370 (M-H)⁻
35 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,64-2,25 (2H, m), 2,47-2,90 (2H, m), 4,30-5,00 (1H, ancho), 5,27-6,00 (3H, m), 6,62-6,78 (1H, m), 6,88-6,95 (1H, m), 7,00-7,06 (1H, m), 7,30-7,54 (8H, m), 8,54-8,84 (1H, ancho).

Ejemplo 4-1

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida

40 A una solución de hidrocloruro de (*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-ilamina (98 mg) en metanol (2,2 mL) se le añadieron benzaldehído (47 mg) y trietilamina (45 mg), y la mezcla se agitó durante 3 horas a 60°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron ácido acetilsalicílico (79 mg) e isocianuro de 4-fenilciclohexen-1-ilo (81 mg). La mezcla se agitó durante 19 horas a 60°C y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en tetrahidrofurano (2,2 mL) y se añadieron agua (9 µL) y una solución de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,33 mL). La mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y diclorometano, y la mezcla de dos capas formada se agitó vigorosamente. La capa orgánica se separó mediante un Separador de Fases ISOLUTE (marca registrada), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano = 52/48 a 73/27) para proporcionar 2-{*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]carbamoil}fenilacetato como producto de baja polaridad. El producto se pasó a través de cromatografía en columna de gel de aminopropilsílice (eluyente: metanol/acetato de etilo = 14/86 a 20/80) para proporcionar el compuesto del título (69 mg). La fórmula estructural se muestra en la

55 RT (min): 3,364
EM (ESI, m/z): 437,1070 (M-H)⁻
RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-2,30 (2H, m), 2,50-2,95 (2H, m), 4,35-5,05 (1H, m), 5,20-6,00 (3H, m), 6,85-7,10 (3H, m), 7,30-7,55 (7H, m), 7,66 (1H, s ancho), 8,50-9,00 (1H, m).

Ejemplo 4-2 a 4-9

Los Ejemplos 4-2 a 4-9 se sintetizaron de una manera similar a la del Ejemplo 4-1 utilizando las sustancias de partida correspondientes. Los datos de espectro de los Ejemplos 4-2 a 4-9 se muestran a continuación, y las fórmulas estructurales se muestran en las Tablas 30 y 31.

Ejemplo 4-2

N-[(R)-Carbamoilfenilmetil]-N-[(S)-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]-2-hidroxi benzamida

- 5 RT (min.): 2,974
 EM (ESI, m/z): 421,0959 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 4,06 (1H, dd, J = 4,7, 9,9 Hz), 4,40-6,00 (4H, m), 6,65-6,80 (1H, m), 6,90-7,00 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J = 0,6, 8,3Hz), 7,10-7,70 (10H, m), 8,60-9,00 (1H, m).

10 Ejemplo 4-3N-[(R)-Carbamoilfenilmetil]-N-[(S)-5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]-2-hidroxi benzamida

RT (min.): 2,721
 EM (ESI, m/z): 405,1253 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 4,02-5,00 (2H, m), 5,45-5,75 (3H, m), 6,70-6,78 (1H, m), 6,90-6,99 (2H, m), 7,02-7,08 (1H, m), 7,23-7,30 (1H, m), 7,33-7,65 (8H, m), 8,73 (1H, ancho).

15 Ejemplo 4-4

N-[(R)-Carbamoilfenilmetil]-N-[(S)-5,7-difluoro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]-2-hidroxi benzamida

- 20 RT (min.): 2,910
 EM (ESI, m/z): 423,1162 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 3,70-4,40 (2H, m), 5,38-5,88 (3H, m), 6,73-6,83 (1H, m), 6,91-6,97 (1H, m), 7,02-7,07 (1H, m), 7,25-7,31 (2H, m), 7,34-7,68 (7H, m), 8,70 (1H, ancho).

25 Ejemplo 4-5

N-[(R)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxi benzamida

- 30 RT (min.): 2,155
 EM (ESI, m/z): 438,1031 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,70-2,38 (2H, m), 2,53-2,94 (2H, m), 4,43-5,10 (1H, m), 5,27-6,41 (3H, m), 6,88-7,04 (3H, m), 7,28-7,35 (2H, m), 7,39 (1H, dd, J = 4,8, 7,9 Hz), 7,50-7,55 (1H, m), 7,86-8,07 (1H, m), 8,62 (1H, dd, J = 1,5, 4,8 Hz), 8,69-8,86 (1H, m), 8,89-9,79 (1H, m).

35 Ejemplo 4-6

N-[(R)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(R)-6-cloroindan-1-il]-2-hidroxi benzamida

- 40 RT (min.): 1,984
 EM (ESI, m/z): 420,1128 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,67-1,87 (1H, m), 2,00-2,38 (1H, m), 2,54-2,86 (2H, m), 4,57-4,98 (1H, m), 5,30-6,35 (3H, m), 6,87-7,02 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,22-7,42 (4H, m), 7,70 (1H, s ancho), 7,96-8,06 (1H, m), 8,57-8,64 (1H, m), 8,66-8,72 (1H, m), 8,81-9,76 (1H, ancho).

45 Ejemplo 4-7

N-[(R)-Carbamoilpirimidin-5-ilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxi benzamida

- 50 RT (min.): 2,463
 EM (ESI, m/z): 439,0998 (M-H)⁻
 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ: 1,25-2,96 (4H, m), 4,64-5,61 (2H, m), 6,72-7,79 (8H, m), 8,64-8,93 (2H, m), 9,01-9,26 (1H, m), 10,09-10,49 (1H, m).

Ejemplo 4-8

55 *N-[(R)-Carbamoilpirazin-2-ilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxi benzamida*

- 60 RT (min.): 2,691
 EM (ESI, m/z): 439,0998 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,88-2,02 (1H, m), 2,45-2,98 (3H, m), 4,80-4,96 (1H, m), 5,52-5,94 (2H, m), 6,94-7,07 (3H, m), 7,34-7,43 (3H, m), 7,86-8,28 (1H, m), 8,51-8,54 (1H, m), 8,60-8,64 (1H, m), 8,88 (1H, s), 9,22 (1H, s).

Ejemplo 4-9

N-[(R)-Carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxi-3-metilbenzamida

RT (min.): 3,811

EM (ESI, m/z): 451,1236 (M-H)⁻

5 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,67-2,22 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,49-2,62 (1H, m), 2,63-2,94 (1H, m), 4,46-4,91 (1H, m), 5,28-5,95 (3H, m), 6,82 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,91-7,06 (1H, m), 7,18-7,25 (2H, m), 7,34-7,52 (5H, m), 7,61-7,71 (1H, m), 8,60-8,95 (1H, ancho).

Ejemplo 5-1

10

2-Amino-*N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-trifluorometilindan-1-il]benzamida*

15 A una solución de (*R*)-6-trifluorometilindan-1-ilamina (0,06 g) en metanol (1 mL) se le añadió benzaldehído (0,032 g) y la mezcla se agitó durante 20 minutos a reflujo. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron ácido 2-nitrobenzoico (0,049 g) e isocianuro de 4-fenilciclohexen-1-ilo (0,055 g). La mezcla se agitó durante la noche a reflujo, a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron tetrahidrofurano (2 mL), agua (6 mL) y una solución de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (225 μL), y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y el producto

20 bruto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano = 55/45 a 75/25 a 100/0) para proporcionar *N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-2-nitro-*N-[(R)-6-trifluorometilindan-1-il]benzamida*. A la *N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-2-nitro-*N-[(R)-6-trifluorometilindan-1-il]benzamida* (0,030 g) se le añadieron etanol (2 mL) y paladio sobre carbono al 10% (0,030 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 4 horas bajo atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminopropilsílice (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano = 45/55 a 65/35) para proporcionar el compuesto del título (0,015 g). La fórmula estructural se muestra en la Tabla 32.**

30 RT (min.): 3,695

EM (ESI, m/z): 452,1591 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,63-1,86 (1H, m), 2,00-2,25 (1H, m), 2,50-2,88 (2H, m), 4,29-5,74 (3H, m), 5,15-5,73 (3H, m), 6,67-6,80 (2H, m), 7,12-7,57 (9H, m), 8,17-8,29 (1H, ancho).

35 Ejemplo 5-2

2-Amino-*N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-6-cianoindan-1-il]benzamida*

40 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 5-1 utilizando la sustancia de partida correspondiente. Los datos del espectro del compuesto del título se muestran a continuación, y la fórmula estructural se muestra en la Tabla 32.

RT (min.): 3,124

EM (ESI, m/z): 409,1668 (M-H)⁻

45 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,59-1,82 (1H, m), 1,91-2,22 (1H, m), 2,48-2,90 (2H, m), 4,22-5,80 (6H, m), 6,64-6,88 (2H, m), 7,12-7,62 (9H, m), 8,13-8,34 (1H, m).

Ejemplo 6-1

50 2-Amino-*N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-4,6-difluoroindan-1-il]benzamida*

A una solución de hidrocloreuro de (*R*)-4,6-difluoroindan-1-ilamina (0,13 g) en metanol (1,6 mL), se le añadieron benzaldehído (67 mg) y trietilamina (64 mg), y la mezcla se agitó durante 2 horas a 60°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron ácido 2-nitrobenzoico (0,11 g) e isocianuro de 4-fenilciclohexen-1-ilo (0,12 g). La mezcla se agitó durante 15 horas a 60°C, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en tetrahidrofurano (3,2 mL) y se añadieron agua (13 μL) y una solución de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,47 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y diclorometano, y la mezcla de dos capas formada se agitó vigorosamente. La capa orgánica se separó mediante un Separador de Fases ISOLUTE (marca registrada), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía

55 en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano = 55/45 a 76/24) para proporcionar *N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-4,6-difluoroindan-1-il]-2-nitrobenzamida* (0,16 g). Una mezcla de *N-[(R)-carbamoilfenilmetil]-N-[(R)-4,6-difluoroindan-1-il]-2-nitrobenzamida* (0,16 g), paladio sobre carbono al 10% (16 mg) y tetrahidrofurano (3,5 mL) se agitó vigorosamente durante 18 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de una almohadilla de Celite, y el producto filtrado se

concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano = 53/47 a 74/26) para proporcionar el compuesto del título (0,11 g). La fórmula estructural se muestra en la Tabla 33.

5 RT (min.): 3,462
EM (ESI, m/z): 420,1531 (M-H)⁻
RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,30-2,85 (6H, m), 4,50-4,75 (1H, m), 5,30-5,65 (3H, m), 6,60-6,80 (3H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,30-7,60 (6H, m).

10 Ejemplo 6-2 a 6-5

Los Ejemplos 6-2 a 6-5 se sintetizaron de una manera similar a la del Ejemplo 6-1 utilizando las sustancias de partida correspondientes. Los datos del espectro de los Ejemplos 6-2 a 6-5 se muestran a continuación, y las fórmulas estructurales se muestran en las Tablas 33 y 34.

15 Ejemplo 6-2

2-Amino-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzamida

20 RT (min.): 3,664
EM (ESI, m/z): 436,1232 (M-H)⁻
RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,35-1,85 (3H, m), 1,90-2,25 (1H, m), 2,40-2,60 (1H, m), 2,60-2,80 (1H, m), 4,50-4,75 (1H, m), 5,30-5,70 (3H, m), 6,65-6,80 (2H, m), 6,90-7,05 (1H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,30-7,60 (5H, m), 7,65-7,85 (1H, m).

25 Ejemplo 6-32-Amino-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*S*)-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]benzamida

30 RT (min.): 3,239
EM (ESI, m/z): 420,1117 (M-H)⁻
RMN H¹ (CDCl₃) δ: 3,99-4,70 (5H, m), 5,28-5,80 (3H, m), 6,66-6,80 (3H, m), 7,07-7,24 (3H, m), 7,36-7,65 (5H, m), 7,72-7,77 (1H, m).

Ejemplo 6-4

35 2-Amino-*N*-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzamida

40 RT (min.): 2,498
EM (ESI, m/z): 437,1196 (M-H)⁻
RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,50-1,81 (1H, m), 1,99-2,27 (1H, m), 2,48-2,96 (2H, m), 4,00-5,00 (3H, m), 5,28-5,80 (3H, m), 6,67-6,82 (2H, m), 6,93-7,06 (1H, m), 7,12-7,24 (2H, m), 7,38 (1H, dd, J = 5,0, 8,0 Hz), 7,70 (1H, s ancho), 7,92-8,17 (1H, ancho), 8,58-8,68 (2H, m).

Ejemplo 6-5

45 2-Amino-*N*-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida

50 RT (min.): 1,243
EM (ESI, m/z): 438,1144 (M-H)⁻
RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,55-1,79 (1H, m), 1,96-2,24 (1H, m), 2,50-2,63 (1H, m), 2,68-2,87 (1H, m), 4,51-4,94 (1H, m), 5,27-5,79 (5H, m), 6,69 (1H, dd, J = 5,0, 7,3Hz), 6,98-7,05 (1H, m), 7,39 (1H, ddd, J = 0,5, 4,7, 8,0Hz), 7,47 (1H, dd, J = 1,6, 4,7Hz), 7,67 (1H, s), 7,95-8,10 (1H, m), 8,14 (1H, dd, J = 1,8, 5,0 Hz), 8,60-8,63 (1H, m), 8,66 (1H, dd, J = 1,6, 4,7 Hz).

Ejemplo 7

55 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-(2-hidroxietoxi)indan-1-il]benzamida

60 A una solución de éster *terc*-butílico de ácido [(*R*)-6-(2-benciloxietoxi)indan-1-il]carbámico (0,20 g) en diclorometano (1 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (1 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se concentró a baja presión. Al residuo se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. Una mezcla del residuo obtenido, trietilamina (145 µL) y benzaldehído (0,056 g) en metanol (1 mL) se agitó durante 2 horas a 60°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron ácido benzoico (0,064 g) e isocianuro de 4-fenilciclohexen-1-ilo (0,095 g), y la mezcla se agitó durante 5 días a una temperatura externa de

60°C. La mezcla de reacción se concentró a baja presión. Al residuo obtenido se le añadió tetrahidrofurano (3 mL) para disolverlo. A la mezcla se le añadieron agua (11 µL) y una solución de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,39 mL) y se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano = 55/45 a 75/25) para proporcionar *N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[6-(2-benciloxietoxi)indan-1-il]benzamida (0,62 g). A una solución de *N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[6-(2-benciloxietoxi)indan-1-il]benzamida (0,62 g) en tetrahidrofurano (1 mL) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (0,02 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas bajo atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol = 100/0 a 85/15) para proporcionar el compuesto del título (0,019 g). La forma estructural se muestra en la Tabla 34.

15 RT (min.): 2,832
EM (ESI, m/z): 429,1823 (M-H)⁻
RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-1,82 (1H, m), 1,97-2,13 (1H, m), 2,40-2,74 (3H, m), 3,90-4,00 (2H, m), 4,16-4,32 (2H, m), 4,67 (1H, s ancho), 5,34-5,90 (3H, m), 6,82-6,91 (1H, m), 7,04-7,10 (1H, m), 7,32-7,68 (11H, m).

20 Ejemplo 8-1

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-ciclopropil-4-fluoroindan-1-il]benzamida

25 A una solución de (*R*)-*N*-[(*R*)-6-ciclopropil-4-fluoroindan-1-il]-*tert*-butansulfínida (0,03 g) en metanol (1 mL) se le añadió una solución de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (35 µL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se concentró a baja presión. Una mezcla del residuo obtenido, trietilamina (14 µL) y benzaldehído (0,011 g) en metanol (2 mL) se calentó a reflujo durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron ácido benzoico (0,013 g) e isocianuro de 4-fenilciclohexen-1-ilo (0,019 g) y la mezcla se calentó durante 2 días a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a baja presión. Al residuo se le añadió tetrahidrofurano (2 mL) para disolverlo. A la mezcla se le añadieron agua (3 µL) y una solución de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (75 µL), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano = 55/45 a 75/25 a 100/0) para proporcionar el compuesto del título (0,006 g). La fórmula estructural se muestra en la Tabla 34.

40 RT (min.): 3,848
EM (ESI, m/z): 427,1832 (M-H)⁻
RMN H¹ (CDCl₃) δ: 0,72-1,07 (4H, m), 1,66-1,79 (1H, m), 1,90-2,12 (2H, m), 2,42-2,87 (2H, m), 4,63 (1H, s ancho), 5,28-5,86 (3H, m), 6,64-6,74 (1H, m), 7,29-7,63 (11H, m).

45 Ejemplo 8-2

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4-fluoro-6-vinilindan-1-il]benzamida

50 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 8-1 utilizando la sustancia de partida correspondiente. Los datos del espectro del compuesto del título se muestran a continuación, y la fórmula estructural se muestra en la Tabla 34.

55 RT (mín.): 3,712
EM (ESI, m/z): 413,1676 (M-H)⁻
RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,68-1,84 (1H, m), 2,00-2,14 (1H, m), 2,44-2,88 (2H, m), 4,60-4,73 (1H, m), 5,21-5,96 (5H, m), 6,76 (1H, dd, J = 11,0, 17,2 Hz), 6,96-7,04 (1H, m), 7,32-7,65 (10H, m), 7,89 (1H, s ancho).

Ejemplo 9

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-etil-4-fluoroindan-1-il]benzamida

60 A una solución de *N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4-fluoro-6-vinilindan-1-il]benzamida (0,04 g, Ejemplo 8-2) en tetrahidrofurano (1 mL) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (0,01 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas bajo atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

(eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano = 55/45 a 75/25 a 100/0) para proporcionar el compuesto del título (0,030 g). La fórmula estructural se muestra en la Tabla 34.

RT (mín.): 3,803

5 EM (ESI, m/z): 415,1832 (M-H)-

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, J = 7,6Hz), 1,69-1,91 (1H, m), 2,00-2,16 (1H, m), 2,44-2,87 (4H, m), 4,66 (1H, s ancho), 5,26-5,93 (3H, m), 6,80 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,32-7,66 (11H, m).

Ejemplo 10

10

Ácido *N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]tereftalamídico

A una solución de éster bencílico de ácido *N*-[(*R*)-carbamoilfenil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]tereftalamídico (0,068 g, Ejemplo 2-62LP) en tetrahidrofurano (2 mL) se le añadió carbono de paladio al 10% (0,02 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas bajo atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol = 100/0 a 80/20) para proporcionar el compuesto del título (0,032 g). La fórmula estructural se muestra en la Tabla 34.

15

20

RT (mín.): 3,057

EM (ESI, m/z): 449,1322 (M-H)-

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,11-1,28 (1H, m), 1,88-2,08 (1H, m), 2,43-2,64 (1, m), 2,75-2,94 (1H, m), 4,96-5,08 (1H, m), 5,37 (1H, s ancho), 6,88-6,98 (1H, m), 7,21-7,62 (10H, m), 7,99-8,12 (2H, m), 13,08-133,33 (1H, ancho).

25

Ejemplo 11

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-*metoxicotinamida*

A una solución de hidrocloreto de (*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-ilamina (0,33 g) en metanol (7,5 mL) se le añadieron benzaldehído (0,16 g) y trietilamina (0,15 g), y la mezcla se agitó durante 1 hora a 65°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron ácido 2-metoxinicotínico (0,24 g) e isocianuro de 4-fenilciclohexen-1-ilo (0,27 g). La mezcla se agitó durante 23 horas a 65°C, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en tetrahidrofurano (7,5 mL) y se añadieron agua (30 μL) y una solución de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,1 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y diclorometano, y la mezcla de dos capas formada se agitó vigorosamente. La capa orgánica se separó mediante un Separador de Fases ISOLUTE (marca registrada), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano = 64/36 a 85/15) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminopropilsílice (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano = 58/42 a 100/0) para proporcionar el compuesto del título (0,20 g). La fórmula estructural se muestra en la Tabla 34.

30

35

40

RT (min.): 3,409

EM (ESI, m/z): 452,1182 (M-H)⁻

45 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,70-3,10 (4H, m), 3,95-4,10 (3H, m), 4,50-6,10 (4H, m), 6,80-7,10 (2H, m), 7,30-7,90 (7H, m), 8,20-8,30 (1H, m).

Ejemplo 12

50

N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-*metilnicotinamida*

A una solución de hidrocloreto de (*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-ilamina (103 mg) en metanol (2,3 mL) se le añadieron 3-piridincarboxaldehído (50 mg) y trietilamina (47 mg), y la mezcla se agitó durante 2 horas a 65°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y a la mezcla se le añadieron ácido 2-metilnicotínico (67 mg) e isocianuro de 4-fenilciclohexen-1-ilo (85 mg). La mezcla se agitó durante 5 horas a 65°C, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en tetrahidrofurano (2,3 mL) y se añadieron agua (9 μL) y una solución de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,46 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y diclorometano, y la mezcla de dos capas formada se agitó vigorosamente. La capa orgánica se separó mediante un Separador de Fases ISOLUTE (marca registrada), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminopropilsílice (eluyente: metanol/acetato de etilo = 0/100 a 9/91) para proporcionar una mezcla de diastereómeros. La mezcla se purificó mediante cromatografía líquida de fase inversa preparativa (Inertsil ODS-3, eluyente: acetonitrilo/agua = 10/90 a 90/10) para proporcionar el compuesto del título (32 mg). La fórmula estructural se muestra en la Tabla 34. La mezcla se purificó mediante cromatografía

55

60

líquida de fase inversa preparativa (Inertsil ODS-3, eluyente: acetonitrilo/agua = 10/90 a 90/10) para proporcionar el compuesto del título (32 mg). La fórmula estructural se muestra en la Tabla 34. La mezcla se purificó mediante cromatografía líquida de fase inversa preparativa (Inertsil ODS-3, eluyente: acetonitrilo/agua = 10/90 a 90/10) para proporcionar el compuesto del título (32 mg). La fórmula estructural se muestra en la Tabla 34.

5 RT (min.): 1,694
 EM (ESI, m/z): 437,1191 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-1,85 (1H, m), 2,00-2,20 (1H, m), 2,45-2,90 (5H, m), 4,55-5,00 (1H, m), 5,23 (1H, dd, J = 8,8, 8,8Hz), 5,30-5,80 (2H, m), 7,02 (1H, dd, J = 0,8, 8,6 Hz), 7,15-7,30 (1H, m), 7,35-7,90 (3H, m), 7,90-8,25 (1H, m),
 10 8,50-8,80 (3H, m).
 [α]_D²⁵: +54,4°(c = 0,40, MeOH)

Ejemplo 13

15 2-Amino-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida

A una solución de hidrocloreuro de (*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-ilamina (0,1 g) en metanol (3 mL) se le añadieron trietilamina (0,046 g) y benzaldehído (0,048 g), y la mezcla se agitó durante 0,5 horas a 65°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y a la mezcla se le añadieron ácido 2-nitronicotínico (0,083 g) e isocianuro de 4-fenilciclohexen-1-ilo (0,083 g). La mezcla se agitó durante la noche a 65°C, a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron tetrahidrofurano (4 mL), agua (40 mL) y una solución de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (340 μL), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo/*n*-hexano = 0/60/40 a 0/100/0 a 20/80/0) para proporcionar 2-nitro-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida (0,090 g). Se preparó una suspensión de catalizador de Raney de la siguiente manera. Una mezcla de suspensión de níquel Raney (marca registrada) 2800 en agua, catalizador activo (Sigma-Aldrich) (200 μL) y etanol se agitó, y el disolvente se eliminó mediante decantación. El catalizador se lavó 3 veces con etanol, y se añadió etanol (1 mL) para formar una suspensión. A una solución de 2-nitro-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida (0,090 g) en etanol (1 mL) se le añadió la suspensión del catalizador de Raney a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 5 horas bajo atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminopropilsilíce (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano = 90/10 a 100/0) para proporcionar el compuesto del título (0,071 g). La fórmula estructural se muestra en la Tabla 34.

RT (mín.): 2,330
 EM (ESI, m/z): 437,1182 (M-H)⁻
 40 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,60-1,85 (1H, m), 1,90-2,20 (1H, m), 2,45-2,85 (2H, m), 4,50-4,85 (1H, m), 5,20-5,65 (5H, m), 6,69 (1H, dd, J = 5,1, 7,3Hz), 6,90-7,05 (1H, m), 7,35-7,55 (6H, m), 7,70 (1H, s ancho), 8,13 (1H, dd, J = 1,7, 5,1Hz)
 [α]_D²⁶: +44,9°(c = 1,08, MeOH)

Ejemplo 14

45 *N*-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

N-[(*S*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

50 A una mezcla de hidrocloreuro de (*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-ilamina (444 mg) y benzaldehído (212 mg) en metanol (8 mL) se le añadió trietilamina (202 mg) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 60°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se añadieron ácido 2-metilnicotínico (274 mg) e isocianuro de 4-fenilciclohexen-1-ilo (366 mg), y la mezcla se agitó durante la noche a 60°C. El disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se añadieron 1,4-dioxano (3,5 mL), agua (0,5 mL) y una solución de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,5 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas.. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo:*n*-hexano = 5/1) para proporcionar cada diastereómero como un producto bruto. Estos productos brutos se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de aminopropilsilíce (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano = 3/1) para proporcionar *N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida (Ejemplo 14LP, 279 mg) como producto de baja polaridad y *N*-[(*S*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-ilo]-2-metilnicotinamida (Ejemplo 14HP, 166 mg) como producto de alta polaridad. Las fórmulas estructurales se muestran en las Tablas 34 y 35.

Ejemplo 14LP

N-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

- 5 RT (min.): 2,728
 EM (ESI, m/z): 436,1233 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-1,85 (1H, m), 1,96-2,11 (1H, m), 2,41-2,55 (1H, m), 2,61-3,14 (4H, m), 4,55-5,00 (1H, m),
 5,17-5,24 (1H, m), 5,30-5,57 (2H, m), 6,84-7,04 (1H, m), 7,15-7,84 (8H, m), 8,53-8,61 (1H, m).
 [α]²⁰_D: +24,9°(c = 0,58, MeOH)

10 Ejemplo 14HP

N-[*(S)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

- 15 RT (min.): 2,569
 EM (ESI, m/z): 436,1240 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,31-3,17 (7H, m), 4,36 (1H, s ancho), 5,07-5,61 (3H, m), 6,12-6,28 (1H, m), 6,76-6,87 (1H, m),
 7,17-7,73 (7H, m), 8,56-8,61 (1H, m).
 [α]²⁵_D: +85,3°(c = 1,18, MeOH)

20 Ejemplo 15LP

N-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida

- 25 A una solución de hidrocloruro de *(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-ilamina (0,45 g) en metanol (10 mL) se le añadieron
 benzaldehído (0,22 g) y trietilamina (0,21 g) y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a 65°C. La mezcla de reacción se
 dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico (0,31 g) e
 isocianuro de 4-fenilciclohexen-1-ilo (0,37 g). La mezcla se agitó durante 20 horas a 65°C. La mezcla de reacción se
 concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se suspendió en tetrahidrofurano (5 mL) y se añadieron agua (40
 30 mL) y una solución de cloruro de hidrógeno de 4 moles/L en 1,4-dioxano (1,5 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora
 a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de
 sodio y diclorometano, y la mezcla de dos capas formada se agitó vigorosamente. La capa orgánica se separó
 mediante un Separador de Fases ISOLUTE (marca registrada), y se concentró a presión reducida. El residuo se
 purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano = 71/29 a 92/8) para
 35 proporcionar el compuesto del título (0,35 g). La fórmula estructural se muestra en la Tabla 35.

- RT (min.): 3,241
 EM (ESI, m/z): 442,0800 (M-H)⁻
 40 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,65-2,30 (2H, m), 2,45-3,05 (5H, m), 4,40-6,00 (4H, m), 6,85-7,10 (1H, m), 7,30-7,60 (5H, m),
 7,72 (1H, s ancho), 8,77 (1H, s).
 [α]²⁶_D: +33,6°(c = 1,07, MeOH)

Ejemplo 15HP

- 45 *N*-[*(S)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 15LP en forma del correspondiente
 diastereómero de alta polaridad. Los datos del espectro del compuesto del título se muestran a continuación, y la
 fórmula estructural se muestra en la Tabla 35.

- 50 RT (min): 3,046
 EM (ESI, m/z): 442,0802 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,24-2,85 (6H, m), 3,05-3,20 (1H, m), 4,20-4,70 (1H, m), 5,20-5,75 (3H, m), 6,00-6,45 (1H, m),
 6,84 (1H, dd, J = 1,0, 8,6Hz), 7,20-7,45 (5H, m), 8,79 (1H, s).
 55 [α]²⁵_D: +72,3°(c = 1,04, MeOH)

Ejemplo 16

- 60 7-Acetil-*N*-[*(R)*-carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-
 carboxamida

A una solución de éster etílico de ácido 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-carboxílico (0,225 g) en
 tetrahidrofurano (3 mL) se le añadió anhídrido acético (130 mL), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura
 ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en

columna de gel de aminopropilsilíce (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano = 60/40 a 85/15) para proporcionar éster etílico de ácido 7-acetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-carboxílico (0,12 g). A una solución de éster etílico de ácido 7-acetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-carboxílico (0,12 g) en etanol (3 mL) se le añadió una solución acuosa de 2 mol/L de hidróxido sódico (330 µL), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a reflujo. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se añadieron 2 mol/L de ácido clorhídrico (330 µL) a la mezcla. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 7-acetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-carboxílico (0,106 g). A una mezcla de hidrocloreto de (*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-ilamina (0,112 g) y trietilamina (0,051 g) en metanol (2 mL) se le añadió benzaldehído (0,054 g), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 65°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron ácido 7-acetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo [1,2-*a*]pirazin-3-carboxílico (0,106 g) e isocianuro de 4-fenilciclohexen-1-ilo (0,093 g). La mezcla se agitó durante la noche a 65°C, a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron tetrahidrofurano (4 mL), agua (100 mL) y una solución de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (500 µL), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminopropilsilíce (eluyente: metanol/acetato de etilo = 4/96) para proporcionar el compuesto del título (0,033 g) en forma de un diastereómero de baja polaridad. La fórmula estructural se muestra en la Tabla 35.

RT (min.): 2,458

EM (ESI, *m/z*): 508,1561 (M-H)⁺

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,75-2,28 (5H, m), 2,55-2,97 (2H, m), 3,70-5,08 (7H, m), 5,23-6,26 (3H, m), 6,89-7,10 (1H, m), 7,33-7,49 (6H, m), 7,57-7,81 (1H, m).

Ejemplo 17

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-carboxamida

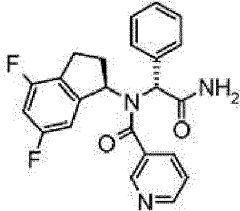
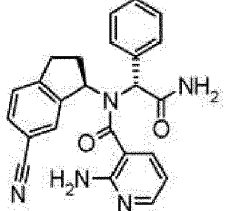
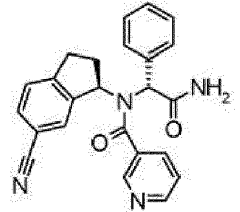
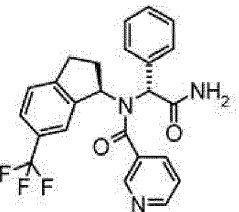
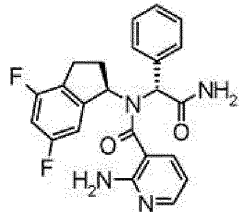
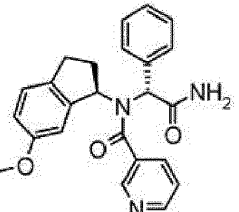
A una suspensión de éster etílico de ácido imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-carboxílico (0,21 g) y una solución de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (360 µL) en etanol (3 mL) se le añadió paladio al 10% (0,080 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron tetrahidrofurano (3 mL), trietilamina (460 mL) y cloruro de benciloxicarbonilo (250 mL), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de aminopropilsilíce (eluyente: acetato de etilo:*n*-hexano = 60/40 a 85/15) para proporcionar éster 7-bencil-3-etílico de ácido 5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,2-*a*]pirazin-3,7-dicarboxílico (0,16 g). A una solución de éster 7-bencil-3-etílico de ácido 5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,2-*a*]pirazin-3,7-dicarboxílico (0,16 g) en etanol (3 mL) se le añadió una solución acuosa solución de 2 mol/L de hidróxido de sodio (315 µL). La mezcla se agitó durante 30 minutos a reflujo, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron 2 moles/L de ácido clorhídrico (315 µL), y se concentró a presión reducida para proporcionar éster 7-bencil-3-etílico de ácido 5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,2-*a*]pirazin-3,7-dicarboxílico (0,146 g). A una solución de hidrocloreto de (*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-ilamina (0,108 g) y trietilamina (0,049 g) en metanol (2 mL) se le añadió benzaldehído (0,052 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 65°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron éster 7-bencil-3-etílico de ácido 5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,2-*a*]pirazin-3,7-dicarboxílico (0,146 g) e isocianuro de 4-fenilciclohexen-1-ilo (0,089 g). La mezcla se agitó durante la noche a 65°C, a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron tetrahidrofurano (4 mL), agua (100 mL) y una solución de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (500 µL), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminopropilsilíce (eluyente: éster bencil-3-etílico de ácido *N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]carbamoil]-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,2-*a*]pirazin-7-carboxílico (0,038 g) en forma de un diastereómero de baja polaridad. A una suspensión de éster bencil-3-etílico de ácido 3-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]carbamoil]-5,6-dihidro-8*H*-imidazo[1,2-*a*]pirazin-7-carboxílico (0,038 g) en tetrahidrofurano (3 mL) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (0,020 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante un día en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminopropilsilíce (eluyente: metanol/acetato de etilo = 0/100 a 20/80) para proporcionar el compuesto del título (0,23 g). La fórmula estructural se muestra en la Tabla 35.

RT (min.): 2,045

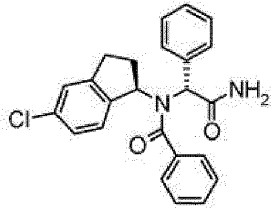
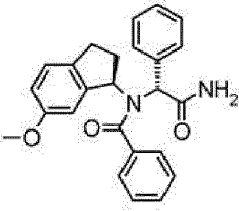
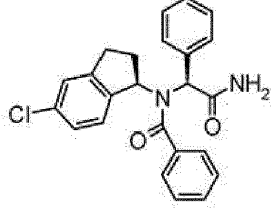
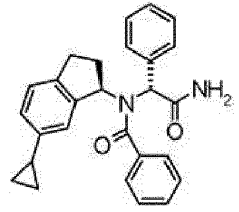
EM (ESI, m/z): 466,1450 (M-H)⁻RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,76-2,36 (2H, m), 2,50-3,00 (2H, m), 3,16-3,33 (2H, m), 3,56-5,00 (6H, m), 5,20-6,34 (3H, m), 6,86-7,09 (1H, m), 7,30-7,48 (6H, m), 7,55-7,81 (1H, m).

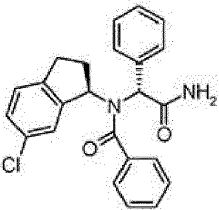
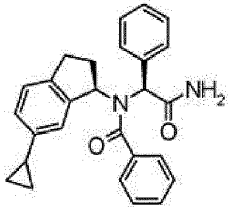
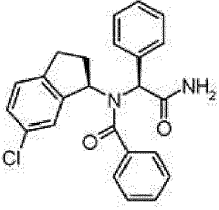
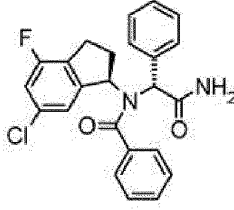
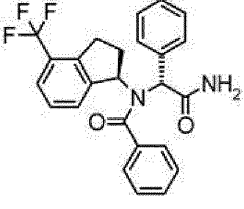
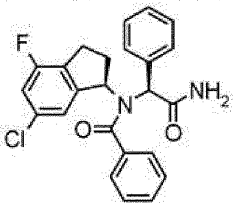
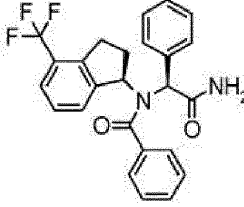
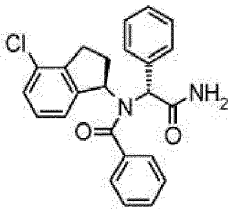
5

[Tabla 3]

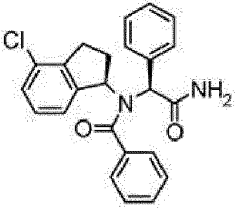
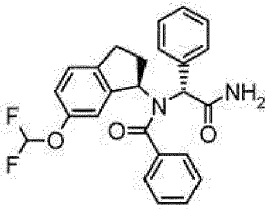
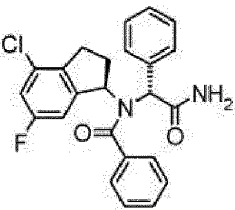
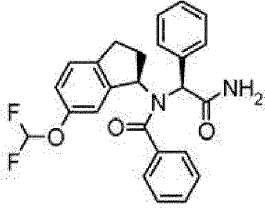
Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
1-1		1-4	
1-2		1-5	
1-3		1-6	

[Tabla 4]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-1LP		2-4LP	
2-1HP		2-5LP	

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-2LP		2-5HP	
2-2HP		2-6LP	
2-3LP		2-6HP	
2-3HP		2-7LP	

[Tabla 5]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-7HP		2-11LP	
2-8LP		2-11HP	

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-8HP		2-12LP	
2-9LP		2-12HP	
2-9HP		2-13LP	
2-10LP		2-14LP	

[Tabla 6]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-14HP		2-19LP	
2-15LP		2-20LP	

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-15HP		2-21LP	
2-16LP		2-22LP	
2-17LP		2-23LP	
2-18LP		2-23HP	

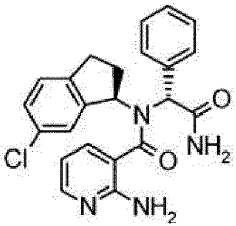
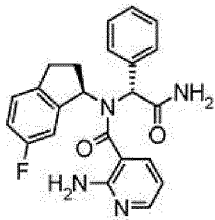
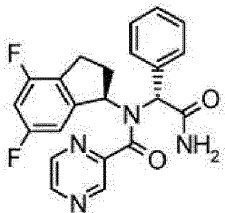
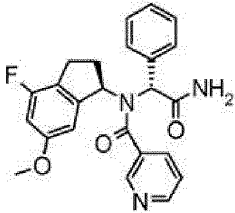
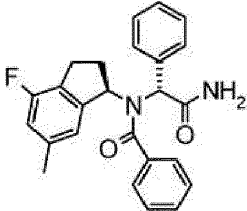
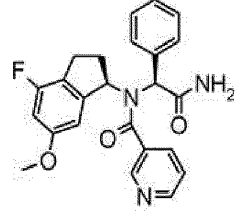
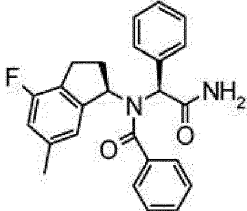
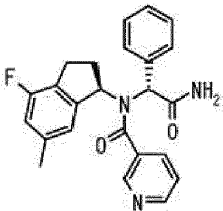
[Tabla 7]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-24LP		2-28HP	
2-24HP		2-29LP	

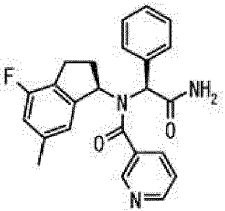
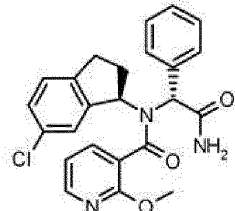
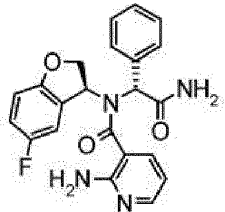
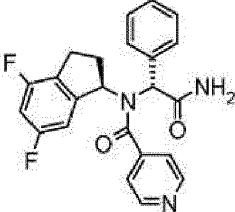
Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-25LP		2-29LP	
2-26LP		2-30LP	
2-27LP		2-30HP	
2-28LP		2-31LP	

[Tabla 8]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-31HP		2-36LP	
2-32LP		2-37LP	

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-33LP		2-38LP	
2-34LP		2-39LP	
2-35LP		2-39HP	
2-35HP		2-40LP	

[Tabla 9]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-40HP		2-46LP	
2-41LP		2-47LP	

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-42LP		2-48LP	
2-43LP		2-48HP	
2-44LP		2-49LP	
2-45LP		2-49HP	

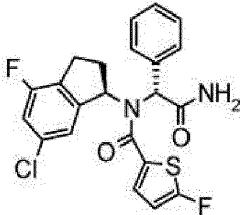
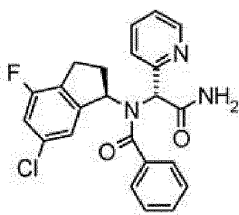
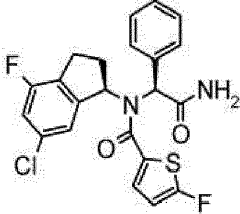
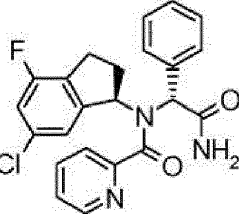
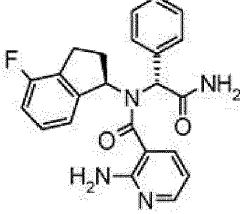
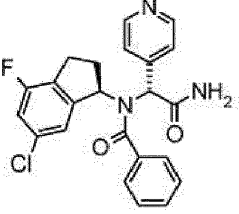
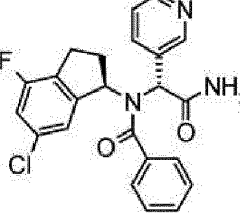
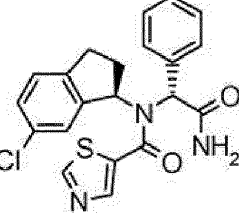
[Tabla 10]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-50LP		2-56LP	
2-51LP		2-57LP	

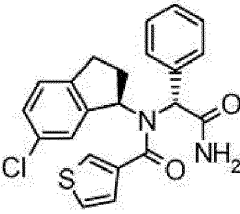
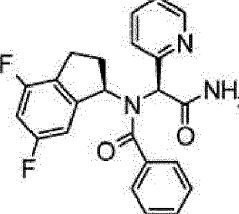
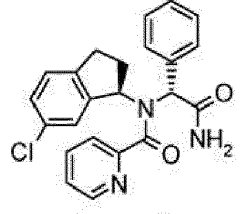
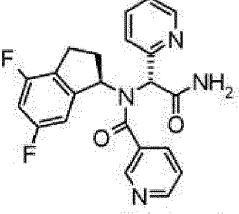
Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-52LP		2-58LP	
2-53LP		2-59LP	
2-54LP		2-60LP	
2-55LP		2-61LP	

[Tabla 11]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-62LP		2-66HP	
2-63LP		2-67LP	

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-64LP		2-68LP	
2-64HP		2-69LP	
2-65LP		2-70LP	
2-66LP		2-71LP	

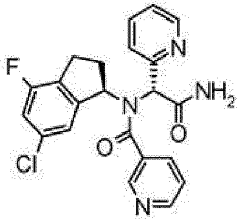
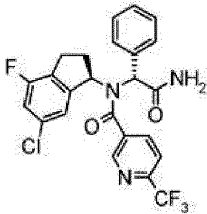
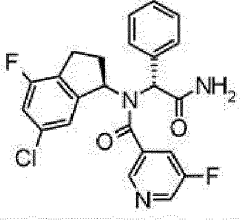
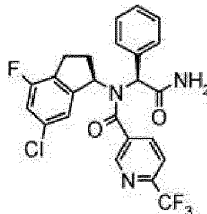
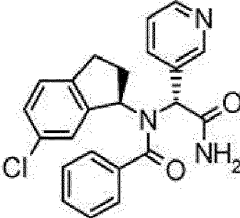
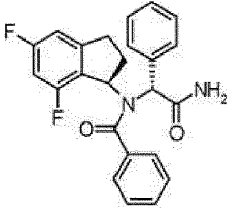
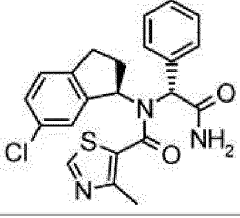
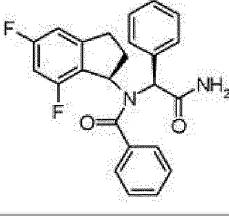
[Tabla 12]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-72LP		2-77HP	
2-73LP		2-78LP	

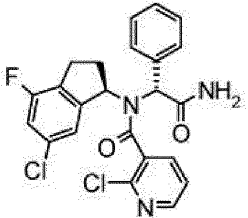
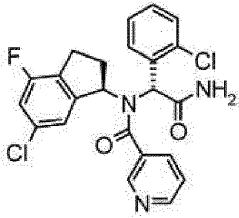
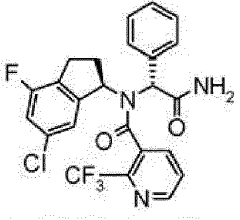
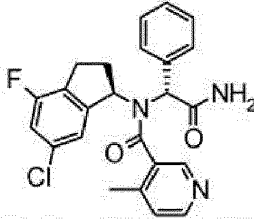
Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-74LP		2-79LP	
2-75LP		2-80LP	
2-76LP		2-81LP	
2-77LP		2-82LP	

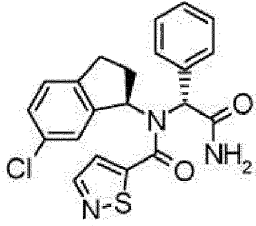
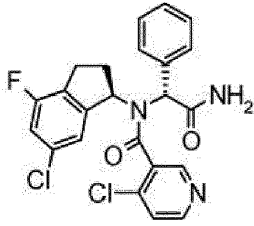
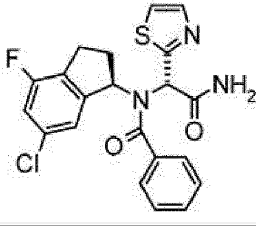
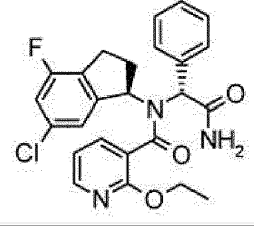
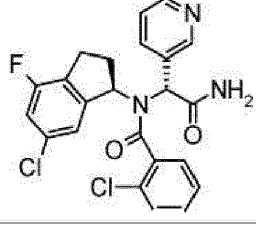
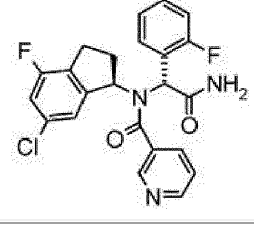
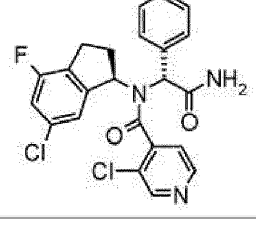
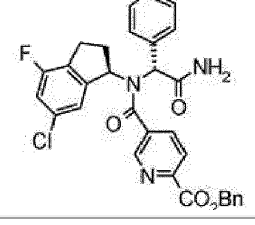
[Tabla 13]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-83LP		2-89LP	
2-84LP		2-90LP	

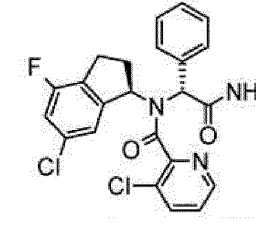
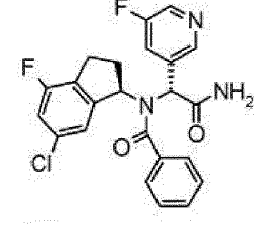
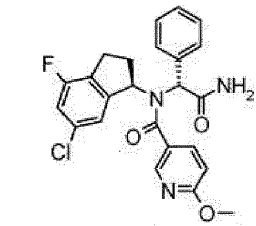
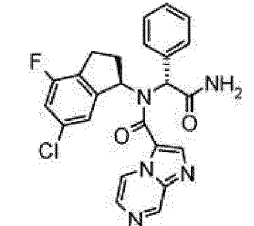
Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-85LP		2-91LP	
2-86LP		2-91HP	
2-87LP		2-92LP	
2-88LP		2-92LP	

[Tabla 14]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-93LP		2-99LP	
2-94LP		2-100LP	

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-95LP		2-101LP	
2-96LP		2-102LP	
2-97LP		2-103LP	
2-98LP		2-104LP	

[Tabla 15]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-105LP		2-109LP	
2-106LP		2-110LP	

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-106HP		2-111LP	
2-107LP		2-112LP	
2-107HP		2-113LP	
2-108LP		2-114LP	

[Tabla 16]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-115LP		2-121LP	
2-116LP		2-122LP	

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-117LP		2-123LP	
2-118LP		2-124LP	
2-119LP		2-125LP	
2-120LP		2-126LP	

[Tabla 17]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-127LP		2-133LP	
2-128LP		2-134LP	

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-129LP		2-135LP	
2-130LP		2-136LP	
2-131LP		2-137LP	
2-132LP		2-138LP	

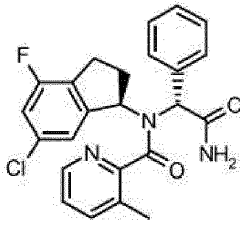
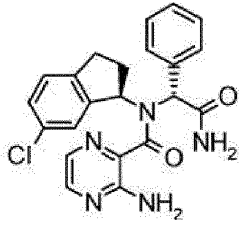
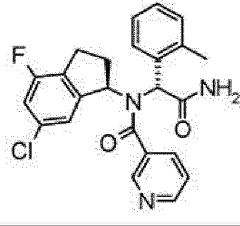
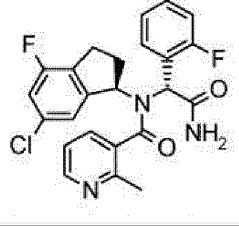
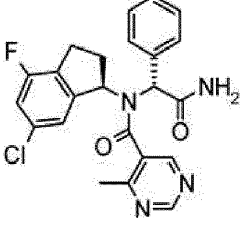
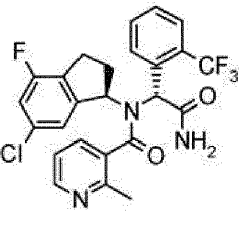
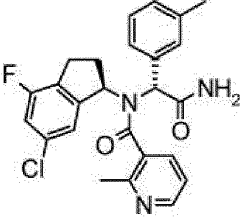
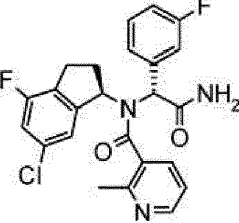
[Tabla 18]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-139LP		2-145LP	
2-140LP		2-146LP	

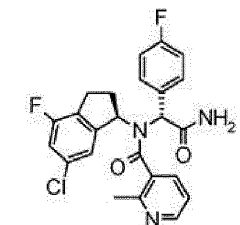
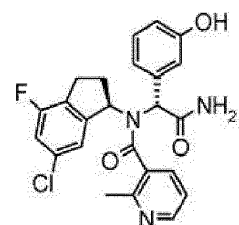
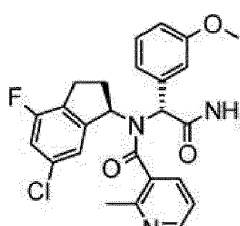
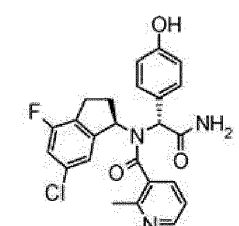
Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-141LP		2-147LP	
2-142LP		2-148LP	
2-143LP		2-149LP	
2-144LP		2-149HP	

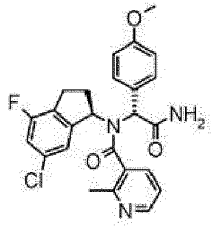
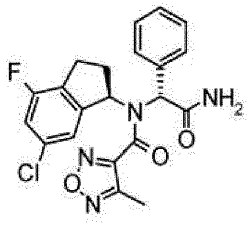
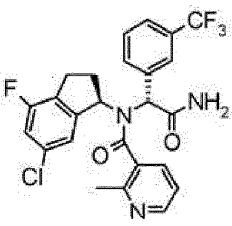
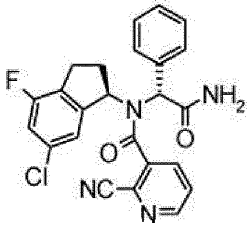
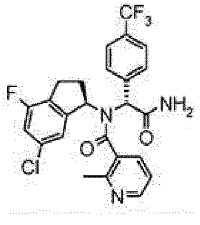
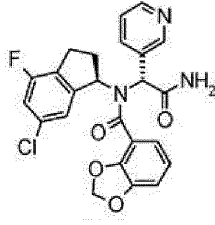
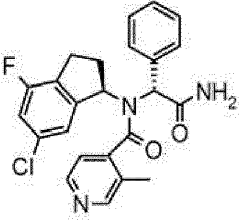
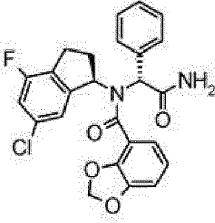
[Tabla 19]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-150LP		2-156LP	
2-151LP		2-157LP	

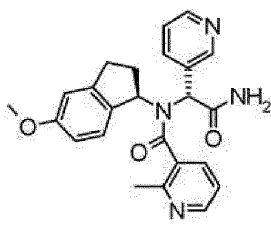
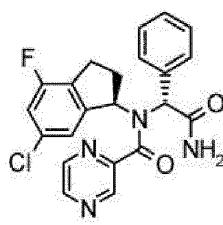
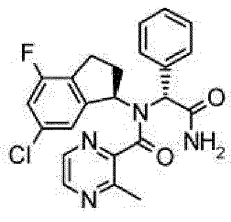
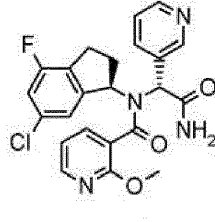
Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-152LP		2-158LP	
2-153LP		2-159LP	
2-154LP		2-160LP	
2-155LP		2-161LP	

[Tabla 20]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-162LP		2-168LP	
2-163LP		2-169LP	

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-164LP		2-170LP	
2-165LP		2-171LP	
2-166LP		2-172LP	
2-167LP		2-173LP	

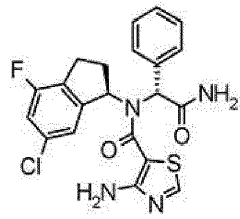
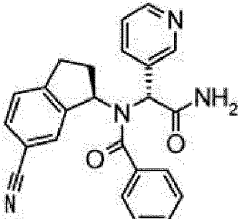
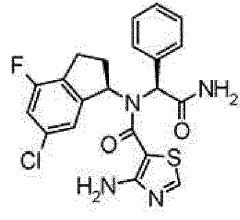
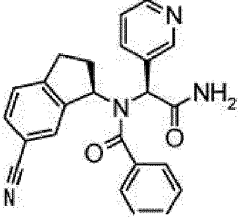
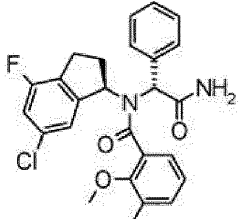
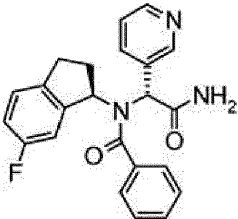
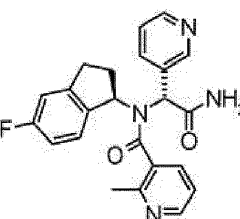
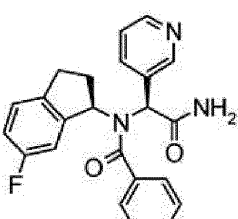
[Tabla 21]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-174LP		2-179LP	
2-175LP		2-180LP	

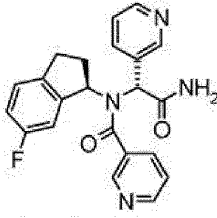
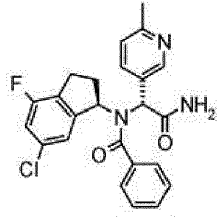
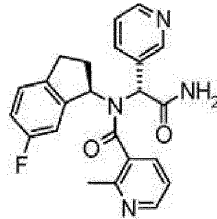
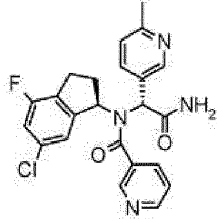
Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-176LP		2-181LP	
2-177LP		2-182LP	
2-177HP		2-183LP	
2-178LP		2-184LP	

[Tabla 22]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-185LP		2-190LP	
2-186LP		2-191LP	

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-187LP		2-192LP	
2-187LP		2-192HP	
2-188LP		2-193LP	
2-189LP		2-193HP	

[Tabla 23]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-194LP		2-200LP	
2-195LP		2-201LP	

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-196LP		2-202LP	
2-197LP		2-203LP	
2-198LP		2-204LP	
2-199LP		2-205LP	

[Tabla 24]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-206LP		2-212LP	
2-207LP		2-213LP	

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-208LP		2-214LP	
2-209LP		2-215LP	
2-210LP		2-216LP	
2-211LP		2-217LP	

[Tabla 25]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-218LP		2-221LP	
2-218LP		2-221HP	

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-219LP		2-222LP	
2-219HP		2-223LP	
2-220LP		2-224LP	
2-220HP		2-225LP	

[Tabla 26]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-226LP		2-232LP	
2-227LP		2-233LP	

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-228LP		2-234LP	
2-229LP		2-235LP	
2-230LP		2-236LP	
2-231LP		2-237LP	

[Tabla 27]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-238LP		2-244LP	
2-239LP		2-245LP	

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-240LP		2-246LP	
2-241LP		2-247LP	
2-242LP		2-248LP	
2-243LP		2-249LP	

[Tabla 28]

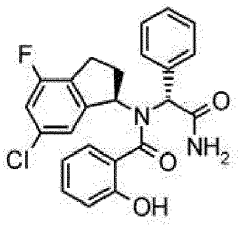
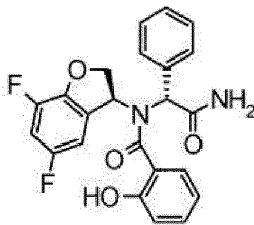
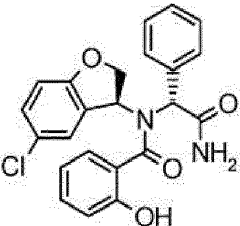
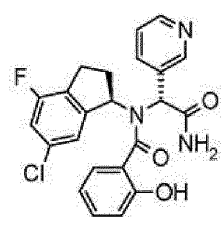
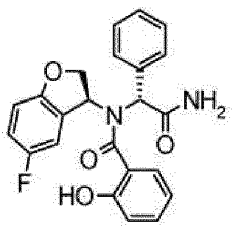
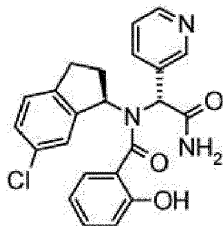
Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-250LP		2-255M	
2-251LP		2-256M	

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
2-251HP		2-257M	
2-252M		2-258M	
2-253M		2-259M	
2-254M		2-260HP	

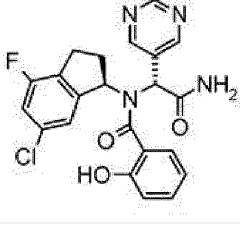
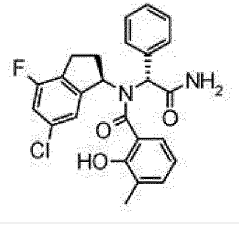
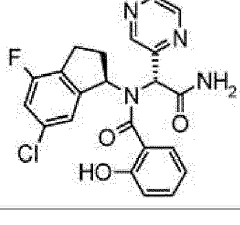
[Tabla 29]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
3-1		3-3	
3-2			

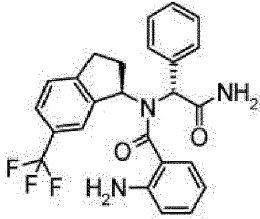
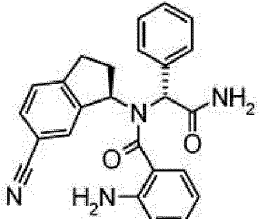
[Tabla 30]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
4-1		4-4	
4-2		4-5	
4-3		4-6	

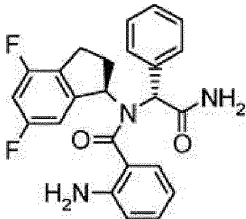
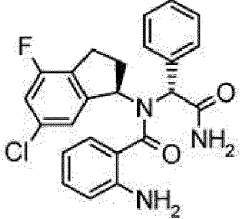
[Tabla 31]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
4-7		4-9	
4-8			

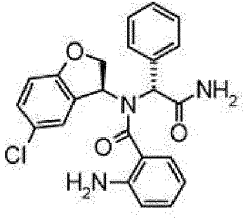
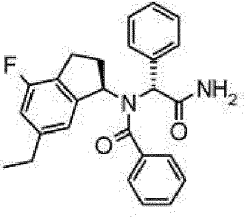
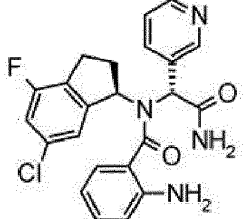
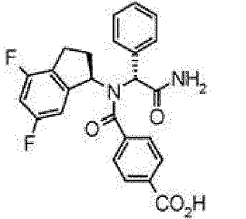
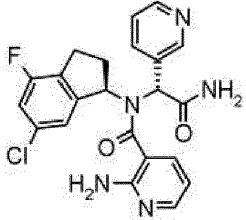
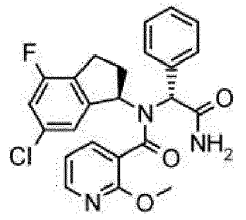
[Tabla 32]

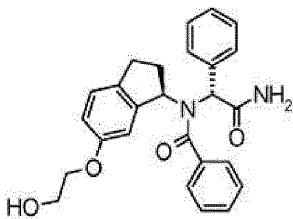
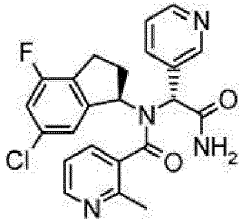
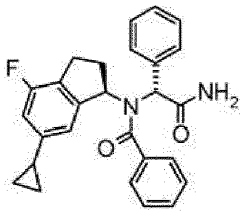
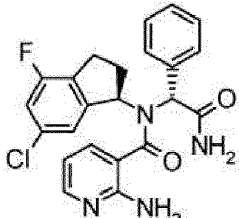
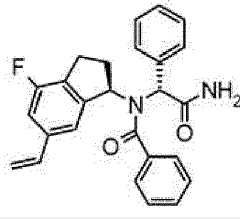
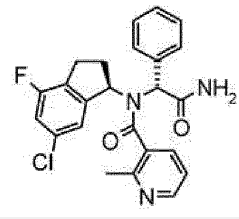
Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
5-1		5-2	

[Tabla 33]

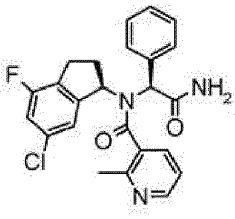
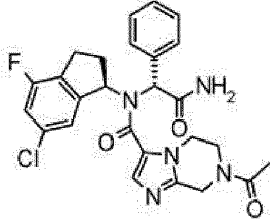
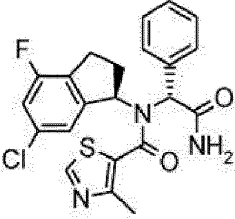
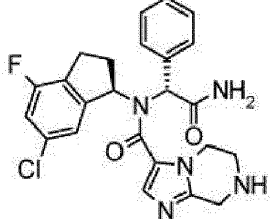
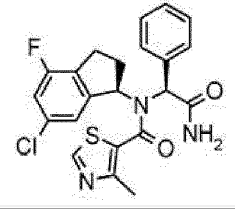
Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
6-1		6-2	

[Tabla 34]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
6-3		9	
6-4		10	
6-5		11	

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
7		12	
8-1		13	
8-2		14LP	

[Tabla 35]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
14HP		16	
15LP		17	
15HP			

Ejemplo de referencia 6-1

Ácido 2-acetiloxi-3-trifluorometoxibenzoico

- 5 A una mezcla de ácido 3-trifluorometoxisalicílico (0,5 g) y anhídrido acético (2 mL) se le añadió ácido sulfúrico (2 gotas), y la mezcla se agitó durante 1 hora a 80°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y a la mezcla se le añadió hielo. El compuesto insoluble se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,519 g). La fórmula estructural se muestra en la Tabla 36.
 10 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 2,38 (3H, s), 7,36-7,42 (1H, m), 7,56-7,61 (1H, m), 8,05 (1H, dd, J = 1.6, 8.0Hz).

Ejemplo de referencia 6-2

Ácido 2-acetiloxi-3-trifluorometilbenzoico

- 15 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo de referencia 6-1 utilizando la sustancia de partida correspondiente. Los datos del espectro del compuesto del título se muestran a continuación, y la fórmula estructural se muestra en la Tabla 36.
 20 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 2,38 (3H, s), 7,44-7,50 (1H, m), 7,90-7,94 (1H, m), 8,29-8,34 (1H, m).

[Tabla 36]

Ej. Ref.	Estruct.	Ej. Ref.	Estruct.
6-1		6-2	

Ejemplo 18-1 a 18-16

- 25 Los Ejemplos 18-1 a 18-16 se sintetizaron de una manera similar a la del Ejemplo 2-1 utilizando las sustancias de partida correspondientes. Los datos del espectro de los Ejemplos 18-1 a 18-16 se muestran a continuación, y las fórmulas estructurales se muestran en las Tablas 37 y 38.

Ejemplo 18-1LP

- 30 *N*-[*(R)*-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-difluorometoxibenzamida

RT (min.): 2,793

EM (ESI, m/z): 488,0998 (M-H)⁻

- 35 RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ ppm δ : 1,22-1,37 (1H, m), 1,92-2,17 (1H, m), 2,50-2,70 (1H, m), 2,78-2,95 (1H, m), 4,78-5,45 (3H, m), 7,00-7,82 (10H, m), 8,43-8,67 (2H, m).

Ejemplo 18-2LP

- 40 *N*-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-6-hidroxi-2-metilnicotinamida

RT (min.): 2,671

EM (ESI, m/z): 452,1191 (M-H)⁻

- 45 RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ ppm: 1,05-1,35 (1H, m), 1,80-2,93 (6H, m), 4,88-5,19 (1H, m), 5,47-5,70 (1H, m), 6,23-6,31 (1H, m), 7,07-7,90 (10H, m), 11,70-12,04 (1H, m).

Ejemplo 18-3LP

- 50 *N*-[*(R)*-Carbamoil-(3-cianofenil)metil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metoxibenzamida

RT (min.): 3,565

EM (ESI, m/z): 476,1190 (M-H)⁻

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,71-1,87 (1H, m), 2,26-2,40 (1H, m), 2,52-2,68 (1H, m), 2,79-2,93 (1H, m), 3,92 (1H, s), 4,04 (2H, m), 4,67-4,81 (1H, m), 5,33-6,81 (3H, m), 6,94-7,15 (3H, m), 7,37-7,57 (4H, m), 7,60-7,78 (2H, m), 8,03 (1H, s ancho).

Ejemplo 18-4LP

N-[*(R)*-Carbamoil-(3-cianofenil)metil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

- 5 RT (min.): 2,655
 EM (ESI, m/z): 461,1196 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,56-1,78 (1H, m), 2,6-2,18 (1H, m), 2,47-2,89 (5H, m), 4,59-4,82 (1H, m), 5,19-5,80 (3H, m), 6,98-7,08 (1H, m), 7,19-7,29 (1H, m), 7,50-7,98 (6H, m), 8,53-8,68 (1H, ancho).

10 Ejemplo 18-5LP

N-[*(R)*-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-3-cianobenzamida

- 15 RT (min.): 2,539
 EM (ESI, m/z): 447,1042 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,70-1,90 (1H, m), 2,00-2,22 (1H, m), 2,50-2,94 (2H, m), 4,62-4,93 (1H, m), 5,25-5,77 (3H, m), 6,96-7,09 (1H, m), 7,37-7,45 (1H, m), 7,54-7,65 (1H, m), 7,70-8,06 (5H, m), 8,58-8,75 (2H, m).

20 Ejemplo 18-6LP

N-[*(R)*-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-3-cianobenzamida

- 25 RT (min.): 3,598
 EM (ESI, m/z): 446,1086 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,67-2,13 (2H, m), 2,45-2,88 (2H, m), 4,53-5,80 (4H, m), 6,88-7,08 (1H, m), 7,35-7,65 (6H, m), 7,67-7,89 (4H, m).

Ejemplo 18-7LP

- 30 *N*-[*(R)*-Carbamoilpirazin-2-ilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-3-cianobenzamida

- 35 RT (min.): 2,931
 EM (ESI, m/z): 448,0990 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 2,00-2,15 (1H, m), 2,32-2,53 (1H, m), 2,61-2,74 (1H, m), 2,84-3,04 (1H, m), 4,73-4,93 (1H, m), 5,36-5,77 (3H, m), 6,97-7,07 (1H, m), 7,50-7,68 (2H, m), 7,75-7,82 (1H, m), 7,83-7,95 (2H, m), 8,52-8,63 (2H, m), 8,81 (1H, s ancho).

Ejemplo 18-8LP

- 40 *N*-[*(R)*-Carbamoil-(3-hidroximetilfenil)metil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

- 45 RT (min.): 2,195
 EM (ESI, m/z): 512,1410 (M+HCO₂)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,38-2,18 (3H, m), 2,38-3,13 (5H, m), 4,55-5,00 (3H, m), 5,15-5,24 (1H, m), 5,37-5,72 (2H, m), 6,83-7,03 (1H, m), 7,16-7,83 (7H, m), 8,52-8,60 (1H, m).

Ejemplo 18-9LP

N-[*(R)*-Carbamoil-(3-carbamoilfenil)metil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

- 50 RT (min.): 1,969
 EM (ESI, m/z): 525,1359 (M+HCO₂)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,36-1,78 (1H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 2,43-3,13 (5H, m), 4,62-4,98 (1H, m), 5,17-5,28 (1H, m), 5,32-6,50 (4H, m), 6,84-7,05 (1H, m), 7,17-7,32 (1H, m), 7,41-7,89 (5H, m), 7,94-8,11 (1H, m), 8,52-8,64 (1H, m).

Ejemplo 18-10LP

N-[*(R)*-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-cianotiofeno-2-carboxamida

- 60 RT (min.): 2,485
 EM (ESI, m/z): 453,0600 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,80-1,93 (1H, m), 2,08-2,36 (1H, m), 2,64-2,79 (1H, m), 2,89-3,00 (1H, m), 4,57-4,98 (1H, m), 5,41-5,99 (3H, m), 7,00-7,12 (1H, m), 7,34-7,43 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,85-7,95 (1H, m), 8,08-8,13 (1H, m), 8,61-8,70 (2H, m).

Ejemplo 18-11LP

Éster *terc*-butilico de ácido {3-[(*R*)-carbamoil-{*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-*N*-(2-metilpiridin-3-carbonil)amino}metil]bencil}carbámico

5 RT (min.): 3,089
 EM (ESI, m/z): 611,2092 (M+HCO₂)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,45 (9H, s), 1,63-1,82 (1H, m), 1,95-2,11 (1H, m), 2,41-3,13 (5H, m), 4,25-4,42 (2H, m),
 10 4,55-5,05 (2H, m), 5,15-5,23 (1H, m), 5,38-5,65 (2H, m), 6,85-7,03 (1H, m), 7,15-7,53 (5H, m), 7,59-7,83 (2H, m),
 8,53-8,61 (1H, m).

Ejemplo 18-12LP

N-[(*R*)-Carbamoil-(3-nitrofenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

15 RT (min.): 2,836
 EM (ESI, m/z): 481,1092 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,63-1,79 (1H, m), 2,9-2,22 (1H, m), 2,49-2,89 (5H, m), 4,72-4,89 (1H, m), 5,22-5,32 (1H,
 20 m), 5,38-6,00 (2H, m), 6,87-7,07 (1H, m), 7,56-7,97 (4H, m)), 8,20-8,67 (3H, m).

Ejemplo 18-13LP

N-[(*R*)-Carbamoil-(3-dimetilaminofenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

25 RT (min.): 2,572
 EM (ESI, m/z): 479,1655 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,73-2,20 (2H, m), 2,41-2,55 (1H, m), 2,60-2,86 (4H, m), 2,92-3,02 (6H, m), 4,45-5,70 (4H,
 30 m), 6,44-7,05 (4H, m), 7,15-7,32 (2H, m), 7,48-7,84 (2H, m), 8,52-8,60 (1H, m),

Ejemplo 18-14LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*S*)-5,7-difluoro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]-2-metilnicotinamida

35 RT (min.): 2,298
 EM (ESI, m/z): 422,1331 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 2,35-2,83 (3H, m), 3,81-4,95 (3H, m), 5,22-5,81 (3H, m), 6,64-6,88 (1H, m), 7,09-7,73 (8H,
 40 m), 8,44-8,65 (1H, m).

Ejemplo 18-15M

N-(Carbamoilpiridin-3-ilmetil)-*N*-[(*S*)-5,7-difluoro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]-2-metilnicotinamida

45 RT (min.): 0,838
 EM (ESI, m/z): 423,1277 (M-H)⁻
 RT (min.): 0,937
 EM (ESI, m/z): 423,1278 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 2,36-2,90 (3H, m), 4,08-4,88 (2H, m), 5,20-6,22 (4H, m), 6,68-6,91 (1H, m), 7,08-8,95 (8H,
 50 m).

Ejemplo 18-16LP

N-[(*R*)-Carbamoilfenil-3-ilmetil]-*N*-[(*S*)-5-cloro-7-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]-2-metilnicotinamida

55 RT (min.): 2,576
 EM (ESI, m/z): 438,1034 (M-H)⁻
 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 2,38-2,83 (3H, m), 3,84-4,31 (2H, m), 5,20-5,63 (4H, m), 6,90-7,72 (9H, m), 8,43-8,63 (1H,
 m).

Ejemplo 19-1LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida

A una solución de hidrocloruro (*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-ilamina (6,66 g) en metanol (100 mL) se le añadieron trietilamina (4,80 mL) y 3-formilpiridina (3,24 g), y la mezcla se agitó durante 2 horas a 60°C. La mezcla de reacción

se dejó enfriar a temperatura ambiente, y a la mezcla se le añadieron ácido acetilsalicílico (5,41 g) e isocianuro de 4-fenilciclohexen-1-ilo (5,50 g). La mezcla se agitó durante la noche a 60°C, a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron 1,4-dioxano (150 mL), agua (30 mL) y una solución de cloruro de hidrógeno de 4 mol/L en 1,4-dioxano (30 mL), y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminopropilsilice (eluyente: acetato de etilo/metanol = 5/1) para proporcionar una mezcla de diastereómeros. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/éter dietílico/metanol = 10/10/1) para proporcionar el compuesto del título (4,20 g) como producto de baja polaridad. La fórmula estructural se muestra en la Tabla 39. diclorometano/dietil éter/metanol = 10/10/1) para proporcionar el compuesto del título (4,20 g) como producto de baja polaridad. La fórmula estructural se muestra en la Tabla 39. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,70-2,38 (2H, m), 2,53-2,94 (2H, m), 4,45-5,10 (1H, m), 5,27-6,41 (3H, m), 6,88-7,04 (3H, m), 7,27-7,35 (2H, m), 7,36-7,42 (1H, m), 7,51-7,54 (1H, m), 7,88-8,05 (1H, m), 8,62 (1H, dd, J = 1,5, 4,8 Hz), 8,71-8,77 (1H, m), 9,10-9,75 (1H, m).

Ejemplo 19-2 a 19-41

Los Ejemplos 19-2 a 19-41 se sintetizaron de una manera similar a la del Ejemplo 19-1 utilizando las sustancias de partida correspondientes. Los datos de espectro de los Ejemplos 19-2 a 19-41 se muestran a continuación, y las fórmulas estructurales se muestran en las Tablas 39 a 42.

Ejemplo 19-2LP

N-[(*R*)-Carbamoil-(3-cianofenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida
 RT (min.): 3,220
 EM (ESI, m/z): 462,1035 (M-H)⁻
 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,67-1,83 (1H, m), 1,98-2,33 (1H, m), 2,55-2,92 (2H, m), 4,54-5,07 (1H, m), 5,31-6,00 (3H, m), 6,92-7,07 (3H, m), 7,31-7,40 (2H, m), 7,50-7,61 (2H, m), 7,65-7,76 (2H, m), 7,78-7,90 (1H, m), 8,23-8,60 (1H, ancho).

Ejemplo 19-3LP

N-[(*R*)-Carbamoil-(3-carbamoilfenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida
 RT (min.): 2,588
 EM (ESI, m/z): 480,1143 (M-H)⁻
 RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ ppm: 1,09-1,21 (1H, m), 1,97-2,11 (1H, m), 2,46-2,59 (1H, m), 2,76-2,87 (1H, m), 5,01-5,11 (1H, m), 5,45 (1H, s ancho), 6,85-6,95 (2H, m), 7,06-7,30 (4H, m), 7,37-7,69 (5H, m), 7,82-7,93 (2H, m), 8,05 (1H, s ancho), 10,09 (1H, ancho).

Ejemplo 19-4LP

N-[(*R*)-Carbamoil-(3-hidroximetilfenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida
 RT (min.): 2,774
 EM (ESI, m/z): 467,1188 (M-H)⁻
 RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ ppm: 1,10-1,27 (1H, m), 1,99-2,12 (1H, m), 2,46-2,58 (1H, m), 2,76-3,02 (1H, m), 4,51 (2H, d, J = 5,6Hz), 5,00-5,11 (1H, m), 5,26 (1H, t, J = 5,6Hz), 5,41 (1H, s ancho), 6,82-6,95 (2H, m), 6,98-7,63 (10H, m), 10,04 (1H, ancho).

Ejemplo 19-5LP

N-[(*R*)-Carbamoil-(3-nitrofenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida
 RT (min.): 3,369
 EM (ESI, m/z): 482,0940 (M-H)⁻
 RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ ppm: 1,14-1,33 (1H, m), 1,96-2,12 (1H, m), 2,46-2,62 (1H, m), 2,77-2,90 (1H, m), 4,97-5,58 (2H, m), 6,81-7,00 (2H, m), 7,06-8,45 (10H, m), 10,18-10,28 (1H, m).

Ejemplo 19-6LP

N-[(*R*)-carbamoil-(3-dimetilaminofenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida

RT (min.): 2,811

ES 2 645 847 T3

EM (ESI, m/z): 480,1507 (M-H)⁻

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm: 1,21-1,35 (1H, m), 2,3-2,17 (1H, m), 2,47-2,61 (1H, m), 2,78-2,96 (7H, m), 5,02-5,13 (1H, m), 5,33 (1H, s ancho), 6,57-6,76 (3H, m), 6,83-6,95 (2H, m), 7,02-7,28 (5H, m), 7,42 (1H, s ancho), 7,58 (1H, ancho), 10,02 (1H, ancho).

5

Ejemplo 19-7LP

N-[(*R*)-Carbamoil-(3-hidroxifenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida

10 RT (min.): 2,916

EM (ESI, m/z): 453,1037 (M-H)⁻

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm: 1,21-1,34 (1H, m), 2,5-2,18 (1H, m), 2,46-2,61 (1H, m), 2,79-2,91 (1H, m), 5,01-5,11 (1H, m), 5,32 (1H, s ancho), 6,70-6,80 (3H, m), 6,84-6,94 (2H, m), 7,05-7,30 (5H, m), 7,46 (1H, s ancho), 7,56 (1H, ancho), 9,56 (1H, ancho), 10,03 (1H, ancho).

15

Ejemplo 19-8LP

Éster *terc*-butilico de ácido {3-[(*R*)-carbamoil-{*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-*N*-(2-hidroxibenzoil)amino}metil]bencil}carbámico

20

RT (min.): 3,584

EM (ESI, m/z): 566,1879 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,44 (9H, s), 1,71-1,89 (1H, m), 1,97-2,27 (1H, m), 2,49-2,93 (2H, m), 4,32 (2H, d, J = 5,9Hz), 4,45-5,95 (5H, m), 6,89-7,08 (3H, m), 7,25-7,47 (6H, m), 7,64 (1H, s), 8,45-8,89 (1H, m).

25

Ejemplo 19-9HP

N-[(*S*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida

30 RT (min.): 2,021

EM (ESI, m/z): 438,1034 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 2,47-2,68 (2H, m), 2,73-2,85 (1H, m), 3,08-3,19 (1H, m), 4,52 (1H, s ancho), 5,50-5,59 (1H, m), 5,84 (1H, ancho), 6,04 (1H, ancho), 6,46 (1H, ancho), 6,83-7,02 (3H, m), 7,28-7,36 (3H, m), 7,92-7,97 (1H, m), 8,37-8,41 (1H, m), 8,54-8,58 (1H, m), 9,10 (1H, ancho).

35

Ejemplo 19-10M

N-(Carbamoilpiridin-3-ilmetil)-*N*-[(*S*)-5,7-difluoro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]-2-hidroxibenzamida

40 RT (min.): 1,537

EM (ESI, m/z): 424,1128 (M-H)⁻

RT (min.): 1,614

EM (ESI, m/z): 424,1119 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 4,30-5,15 (3H, m), 5,55-6,57 (3H, m), 6,66-6,88 (1H, m), 6,91-7,01 (2H, m), 7,04-7,44 (4H, m), 7,81-8,02 (1H, m), 8,25-8,86 (2H, m).

45

Ejemplo 19-11LP

N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxi-5-metilbenzamida

50

RT (min.): 2,416

EM (ESI, m/z): 452,1193 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,75-1,92 (1H, m), 2,17-2,40 (4H, m), 2,56-2,67 (1H, m), 2,73-2,93 (1H, m), 4,60-4,97 (1H, m), 5,46-5,95 (2H, m), 6,20-6,55 (1H, m), 6,81 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,94-7,03 (1H, m), 7,05-7,13 (2H, m), 7,35-7,41 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,96 (1H, s ancho), 8,58-8,63 (1H, m), 8,73 (1H, s), 9,20 (1H, ancho).

55

Ejemplo 19-12LP

N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxi-4-metilbenzamida

60

RT (min.): 2,416

EM (ESI, m/z): 452,1195 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,75-1,92 (1H, m), 2,00-2,41 (4H, m), 2,55-2,68 (1H, m), 2,78-2,94 (1H, m), 4,60-5,02 (1H, m), 5,46-6,31 (3H, m), 6,71-6,76 (1H, m), 6,79 (1H, s), 6,96-7,03 (1H, m), 7,23 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,35-7,40 (1H, m),

7,54 (1H, s), 7,94 (1H, s ancho), 8,59-8,64 (1H, m), 8,69 (1H, s), 9,22 (1H, ancho).

Ejemplo 19-13LP

5 *N*-[*(R)*-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxi-3-metoxibenzamida

RT (min.): 2,295

EM (ESI, m/z): 468,1145 (M-H)⁻

10 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,77-1,94 (1H, m), 2,22-2,42 (1H, m), 2,54-2,66 (1H, m), 2,77-2,95 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,66-4,83 (1H, m), 5,42-6,82 (3H, m), 6,90-7,03 (4H, m), 7,30-7,37 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,98 (1H, s ancho), 8,56-8,61 (1H, m), 8,67 (1H, s).

Ejemplo 19-14LP

15 *N*-[*(R)*-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxi-3-isopropilbenzamida

RT (min.): 3,092

EM (ESI, m/z): 480,1507 (M-H)⁻

20 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,25 (6H, t, J = 6,9 Hz), 1,69-2,38 (2H, m), 2,55-2,68 (1H, m), 2,75-2,94 (1H, m), 3,38 (1H, septeto, J = 6,9 Hz), 4,59-4,92 (1H, m), 5,47-5,90 (3H, m), 6,80-6,92 (1H, m), 6,97-7,04 (1H, m), 7,18 (1H, dd, J = 1,6, 7,7Hz), 7,30 (1H, dd, J = 1,4, 7,7Hz), 7,36-7,40 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,99 (1H, s ancho), 8,60-8,83 (3H, m),

Ejemplo 19-15LP

25 *N*-[*(R)*-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-fluoro-6-hidroxibenzamida

RT (min.): 2,311

EM (ESI, m/z): 456,0944 (M-H)⁻

30 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,50-2,00 (1H, m), 2,24-2,94 (3H, m), 4,60-4,88 (1H, m), 5,45-5,94 (3H, m), 6,58-6,84 (2H, m), 6,96-7,07 (1H, m), 7,12-7,56 (3H, m), 7,77-8,17 (1H, m), 8,51-9,07 (2H, m),

Ejemplo 19-16LPN-[*(R)*-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-fluoro-2-hidroxibenzamida

RT (min.): 2,361

35 EM (ESI, m/z): 456,0941 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,70-1,90 (1H, m), 1,98-2,39 (1H, m), 2,56-2,69 (1H, m), 2,78-2,93 (1H, m), 4,64-5,05 (1H, m), 5,43-6,33 (3H, m), 6,60-6,71 (2H, m), 6,97-7,05 (1H, m), 7,31 (1H, dd, J = 6,4, 8,4 Hz), 7,38-7,44 (1H, m), 7,51 (1H, s), 7,92-7,99 (1H, m), 8,63 (1H, dd, J = 1,4, 4,9 Hz), 8,72-8,76 (1H, m).

40 Ejemplo 19-17LP

N-[*(R)*-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-4-cloro-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida

RT (min.): 2,589

45 EM (ESI, m/z): 472,0653 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,70-1,90 (1H, m), 2,12-2,39 (1H, m), 2,56-2,69 (1H, m), 2,78-2,93 (1H, m), 4,64-5,00 (1H, m), 5,38-6,41 (3H, m), 6,87-7,06 (3H, m), 7,22-7,28 (1H, m), 7,42 (1H, dd, J = 4,9, 8,0 Hz), 7,48 (1H, s), 7,91-8,00 (1H, m), 8,62 (1H, dd, J = 1,4, 4,8 Hz), 8,76 (1H, s).

50 Ejemplo 19-18LP

N-[*(R)*-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxi-4-nitrobenzamida

RT (min.): 2,510

55 EM (ESI, m/z): 483,0887 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,70-1,90 (1H, m), 2,25-2,42 (1H, m), 2,56-2,68 (1H, m), 2,75-2,89 (1H, m), 4,73-4,86 (1H, m), 5,33-5,47 (1H, m), 5,79-6,21 (2H, m), 6,97-7,06 (1H, m), 7,43-7,54 (3H, m), 7,75-7,83 (2H, m), 7,97-8,06 (1H, m), 8,66-8,70 (1H, m), 8,86 (1H, s ancho).

60 Ejemplo 19-19LP

N-[*(R)*-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxi-4-metoxibenzamida

RT (min.): 2,297

ES 2 645 847 T3

EM (ESI, m/z): 468,1145 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,78-1,92 (1H, m), 1,97-2,33 (1H, m), 2,59-2,71 (1H, m), 2,84-2,96 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,67-5,07 (1H, m), 5,50-6,18 (3H, m), 6,47 (1H, dd, J = 2,5, 8,7 Hz), 6,53 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,99-7,04 (1H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 4,8, 7,9 Hz), 7,60 (1H, s), 7,85-7,96 (1H, m), 8,60-8,67 (2H, m), 9,69 (1H, s ancho).

Ejemplo 19-20LP

N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-3-cloro-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida

RT (min.): 2,523

EM (ESI, m/z): 472,0646 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,50-2,40 (2H, m), 2,54-2,65 (1H, m), 2,76-2,90 (1H, m), 4,65-4,90 (1H, m), 5,30-5,22 (1H, m), 5,76-6,23 (2H, m), 6,90-7,03 (2H, m), 7,24-7,28 (1H, m), 7,36 (1H, dd, J = 4,8, 7,9 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 1,5, 8,0 Hz), 7,56 (1H, s), 7,91-8,01 (1H, m), 8,56-8,61 (1H, m), 8,66-8,69 (1H, m).

Ejemplo 19-21LP

N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxi-4-tlifluorometilbenzamida

RT (min.): 2,813

EM (ESI, m/z): 506,0924 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,65-1,90 (1H, m), 2,22-2,42 (1H, m), 2,55-2,67 (1H, m), 2,73-2,89 (1H, m), 4,71-4,88 (1H, m), 5,37-5,51 (1H, m), 5,94-6,52 (2H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 7,12-7,21 (2H, m), 7,37-7,46 (2H, m), 7,48 (1H, s), 7,91-8,02 (1H, m), 8,58-8,62 (1H, m), 8,82 (1H, s ancho).

Ejemplo 19-22LP

N-[(*R*)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-5-fluoro-2-hidroxibenzamida

RT (min.): 2,341

EM (ESI, m/z): 456,0941 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,65-1,91 (1H, m), 2,15-2,45 (1H, m), 2,56-2,69 (1H, m), 2,74-2,91 (1H, m), 4,65-4,86 (1H, m), 5,40-5,61 (1H, m), 5,83-6,46 (2H, m), 6,86 (1H, dd, J = 4,3, 8,9Hz), 6,94-7,04 (3H, m), 7,40 (1H, dd, J = 4,9, 8,0Hz), 7,48 (1H, s), 7,90-8,01 (1H, m), 8,57-8,63 (1H, m), 8,75 (1H, s ancho).

Ejemplo 19-23LP

N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxi-3-tlifluorometoxibenzamida

RT (min.): 2,789

EM (ESI, m/z): 522,0866 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,65-1,93 (1H, m), 2,15-2,39 (1H, m), 2,55-2,67 (1H, m), 2,74-2,91 (1H, m), 4,66-4,90 (1H, m), 5,35-5,53 (1H, m), 5,70-6,21 (2H, m), 6,92-7,04 (2H, m), 7,25-7,33 (2H, m), 7,38 (1H, dd, J = 4,9, 8,1Hz), 7,52 (1H, s), 7,93-8,04 (1H, m), 8,59-8,63 (1H, m), 8,69-8,73 (1H, m).

Ejemplo 19-24LP

N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-3-hidroxiisonicotinamida

RT (min.): 1,394

EM (ESI, m/z): 439,0989 (M-H)⁻

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm: 1,21-2,13 (2H, m), 2,47-3,01 (2H, m), 5,01-5,45 (2H, m), 7,08-7,61 (6H, m), 7,68-7,92 (1H, m), 8,11-8,33 (2H, m), 8,47-8,67 (2H, m), 10,2-11,1 (1H, m).

Ejemplo 19-25LP *N*-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-3-fluoro-2-hidroxibenzamida

RT (min.): 2,252

EM (ESI, m/z): 456,0941 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,86-3,06 (4H, m), 4,06-5,36 (2H, m), 5,50 (1H, s ancho), 6,56 (1H, s ancho), 6,75-7,44 (6H, m), 7,80-8,08 (1H, m), 8,58-8,66 (1H, m), 8,69-8,76 (1H, m).

Ejemplo 19-26LP

ES 2 645 847 T3

N-[*(R)*-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxi-5-metoxibenzamida

RT (min.): 2,240

EM (ESI, m/z): 468,1144 (M-H)⁻

5 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,72-1,88 (1H, m), 2,00-2,39 (1H, m), 2,55-2,67 (1H, m), 2,74-2,92 (1H, m), 3,74 (3H, s), 4,60-4,95 (1H, m), 5,40-6,32 (3H, m), 6,82-6,89 (3H, m), 6,96-7,02 (1H, m), 7,35-7,41 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,92-8,01 (1H, m), 8,50-8,98 (3H, m).

Ejemplo 19-27LP

10

N-[*(R)*-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-5-cloro-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida

RT (min.): 2,525

EM (ESI, m/z): 472,0644 (M-H)⁻

15 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,70-1,90 (1H, m), 2,15-2,45 (1H, m), 2,57-2,70 (1H, m), 2,75-2,91 (1H, m), 4,60-4,97 (1H, m), 5,39-5,60 (1H, m), 5,70-6,38 (2H, m), 6,87 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,97-7,04 (1H, m), 7,21-7,28 (2H, m), 7,41 (1H, dd, J = 4,9, 8,0 Hz), 7,46 (1H, s ancho), 7,93-8,05 (1H, m), 8,60-8,66 (1H, m), 8,72-8,76 (1H, m).

Ejemplo 19-28LP

20

5-Acetil-*N*-[*(R)*-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida

RT (min.): 2,083

EM (ESI, m/z): 480,1145 (M-H)⁻

25 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,75-1,92 (1H, m), 2,15-2,45 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,56-2,70 (1H, m), 2,75-2,91 (1H, m), 4,65-4,99 (1H, m), 5,39-5,58 (1H, m), 5,70-6,30 (2H, m), 6,96-7,03 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 4,9, 8,0 Hz), 7,50 (1H, s ancho), 7,86-8,08 (3H, m), 8,65 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,75 (1H, s ancho).

Ejemplo 19-29LP

30

N-[*(R)*-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-etoxi-2-hidroxibenzamida

RT (min.): 2,485

EM (ESI, m/z): 482,1299 (M-H)⁻

35 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,79-2,36 (2H, m), 2,59-2,72 (1H, m), 2,84-2,97 (1H, m), 4,03 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,65-5,14 (1H, m), 5,50-6,20 (3H, m), 6,45 (1H, dd, J = 2,4, 8,7 Hz), 6,51 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,98-7,04 (1H, m), 7,30 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 4,8, 8,0 Hz), 7,59 (1H, s), 7,85-7,94 (1H, m), 8,60-8,67 (2H, m), 9,67 (1H, ancho).

Ejemplo 19-30LP

40

5-Acetilamino-*N*-[*(R)*-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida

RT (min.): 1,746

EM (ESI, m/z): 495,1254 (M-H)⁻

45 RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm: 1,33-2,36 (5H, m), 2,55-3,06 (2H, m), 4,85-5,78 (2H, m), 6,83-7,61 (5H, m), 7,64 (1H, s), 7,91-8,09 (1H, m), 8,48-8,71 (2H, m).

Ejemplo 19-31LP

50

N-[*(R)*-Carbamoil(5-fluoropiridin-3-il)metil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida

RT (min.): 2,881

EM (ESI, m/z): 456,0943 (M-H)⁻

55 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,70-1,89 (1H, m), 2,14-2,38 (1H, m), 2,58-2,70 (1H, m), 2,79-2,92 (1H, m), 4,67-4,95 (1H, m), 5,49-6,34 (3H, m), 6,91-6,97 (2H, m), 6,99-7,04 (1H, m), 7,28-7,35 (2H, m), 7,50 (1H, s), 7,76-7,86 (1H, m), 8,46-8,51 (2H, m), 8,90 (1H, ancho).

Ejemplo 19-32LP

60

N-[*(R)*-Carbamoil(5-metoxipiridin-3-il)metil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida

RT (min.): 2,520

EM (ESI, m/z): 468,1147 (M-H)⁻

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,73-1,91 (1H, m), 2,01-2,36 (1H, m), 2,55-2,68 (1H, m), 2,77-2,93 (1H, m), 3,88 (3H, s),

ES 2 645 847 T3

4,64-4,94 (1H, m), 5,47-6,10 (3H, m), 6,89-6,95 (1H, m), 6,96-7,05 (2H, m), 7,29-7,36 (2H, m), 7,53-7,63 (2H, m), 8,24 (1H, d, J = 1,8Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,8Hz), 8,94 (1H, ancho),

Ejemplo 19-33LP

5 *N*-[*(R)*-Carbamoil(5-metilpiridin-3-il)metil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida
RT (min.): 2,185
EM (ESI, m/z): 452,1190 (M-H)⁻
10 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,77-1,93 (1H, m), 2,12-2,46 (4H, m), 2,55-2,68 (1H, m), 2,76-2,93 (1H, m), 4,60-4,98 (1H, m), 5,40-6,43 (3H, m), 6,88-7,04 (3H, m), 7,24-7,37 (2H, m), 7,51 (1H, s), 7,76 (1H, s ancho), 8,44 (1H, s), 8,54 (1H, s ancho), 9,57 (1H, ancho).

Ejemplo 19-34LP

15 *N*-[*(R)*-Carbamoil(5-trifluorometilpiridin-3-il)metil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida
RT (min.): 3,266
EM (ESI, m/z): 506,0909 (M-H)⁻
20 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,71-1,87 (1H, m), 2,10-2,43 (1H, m), 2,59-2,72 (1H, m), 2,81-2,94 (1H, m), 4,79-5,00 (1H, m), 5,51-6,58 (3H, m), 6,89-6,98 (2H, m), 6,99-7,04 (1H, m), 7,27-7,35 (2H, m), 7,45 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,75-8,98 (3H, m).

Ejemplo 19-35LP

25 *N*-[*(R)*-Carbamoil(6-trifluorometilpiridin-3-il)metil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida
RT (min.): 3,395
EM (ESI, m/z): 506,0911 (M-H)⁻
30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,21-1,79 (1H, m), 2,00-2,17 (1H, m), 2,45-2,92 (2H, m), 4,89-5,62 (2H, m), 6,69-8,22 (10H, m), 8,65-8,87 (1H, m), 10,14-10,43 (1H, m).

Ejemplo 19-36LP

35 *N*-[*(R)*-Carbamoil(5-cloropiridin-3-il)metil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida
RT (min.): 3,077
EM (ESI, m/z): 472,0647 (M-H)⁻
40 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,72-1,89 (1H, m), 2,16-2,38 (1H, m), 2,58-2,70 (1H, m), 2,81-2,94 (1H, m), 4,65-4,96 (1H, m), 5,47-6,45 (3H, m), 6,91-6,96 (2H, m), 6,98-7,03 (1H, m), 7,28-7,35 (2H, m), 7,48 (1H, s), 8,00 (1H, s ancho), 8,55-8,59 (2H, m), 9,00 (1H, ancho).
Ejemplo 19-37LP

N-[*(R)*-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[*(S)*-5-cloro-7-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]-2-hidroxibenzamida

45 RT (min.): 1,942
EM (ESI, m/z): 440,0827 (M-H)⁻
50 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 4,32-5,01 (3H, m), 5,56-6,60 (3H, m), 6,92-7,00 (2H, m), 7,04-7,11 (1H, m), 7,26-7,37 (3H, m), 7,43 (1H, dd, J = 4,8, 8,0Hz), 7,89-8,02 (1H, m), 8,61-8,65 (1H, m), 8,84 (1H, s ancho), 10,25 (1H, ancho),

Ejemplo 19-38LP

N-[*(R)*-Carbamoil(5-hidroxipiridin-3-il)metil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida

55 RT (min.): 2,133
EM (ESI, m/z): 454,0983 (M-H)⁻
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,21-1,39 (1H, m), 2,2 a 2,17 (1H, m), 2,42-2,93 (2H, m), 4,97-5,44 (2H, m), 6,83-6,96 (2H, m), 7,05-7,70 (7H, m), 7,96-8,15 (2H, m), 10,12 (1H, ancho).

60 Ejemplo 19-39LP *N*-[*(R)*-Carbamoil(5-cianopiridin-3-il)metil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida

RT (min.): 2,915
EM (ESI, m/z): 463,0988 (M-H)⁻
RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,70-1,86 (1H, m), 2,21-2,45 (1H, m), 2,61-2,73 (1H, m), 2,81-2,94 (1H, m), 4,71-4,90 (1H,

m), 5,47-5,64 (1H, m), 5,71-6,70 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,94-7,06 (2H, m), 7,27-7,35 (2H, m), 7,41 (1H, s), 8,28 (1H, s ancho), 8,52-8,96 (3H, m).

Ejemplo 19-40LPN-[(S)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(S)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida

5
RT (min.): 2,176
EM (ESI, m/z): 438,1033 (M-H)⁻
RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,70-2,40 (2H, m), 2,54-2,94 (2H, m), 4,48-5,03 (1H, m), 5,40-6,53 (3H, m), 6,88-7,04 (3H, m),
10 7,28-7,35 (2H, m), 7,39 (1H, dd, J = 4,8, 7,9 Hz), 7,50-7,55 (1H, m), 7,88-8,05 (1H, m), 8,62 (1H, dd, J = 1,5, 4,8 Hz),
8,69-8,78 (1H, m), 9,38 (1H, ancho).

Ejemplo 19-41LP

15 N-[(R)-Carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxi-3-metilbenzamida

RT (min.): 2,536
EM (ESI, m/z): 452,1197 (M-H)⁻
RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,69-1,87 (1H, m), 1,98-2,36 (4H, m), 2,54-2,66 (1H, m), 2,73-2,93 (1H, m), 4,58-4,97 (1H,
20 m), 5,46-5,98 (3H, m), 6,80-6,87 (1H, m), 6,97-7,04 (1H, m), 7,15-7,24 (2H, m), 7,34-7,40 (1H, m), 7,61 (1H, s
ancho), 7,98 (1H, ancho), 8,59-8,75 (3H, m).

Ejemplo 20-1

25 N-[(R)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2,4-dihidroxibenzamida

Acetato de 4-{N-[(R)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]carbamoil}-3-hidroxifenilo

30 A una solución de hidrocloreuro de (R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-ilamina (0,11 g) en metanol (4 mL) se le añadieron
trietilamina (68 µL) y 3-formilpiridina (0,054 g), y la mezcla se agitó durante 2 horas a 60°C. La mezcla de reacción
se dejó enfriar a temperatura ambiente, y a la mezcla se le añadieron ácido 2,4-diacetoxibenzoico (0,097 g) e
isocianuro de 4-fenilciclohexen-1-ilo (0,092 g). La mezcla se agitó durante la noche a 60°C, a continuación se dejó
enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron 1,4-dioxano (5
35 mL), agua (0,5 mL) y una solución de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,5 mL), y la mezcla se
agitó durante 3 horas a temperatura ambiente.. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada
de bicarbonato de sodio, N-[(R)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2,4-dihidroxibenzamida
(Ejemplo 20-1-1LP, 3 mg) y acetato de 4-{N-[(R)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-
il]carbamoil}-3-hidroxifenil (Ejemplo 20-1-2LP, 17 mg). Las fórmulas estructurales se muestran en la Tabla 43.

40 Ejemplo 20-1-1LP

N-[(R)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2,4-dihidroxibenzamida
RT (min.): 1,798
EM (ESI, m/z): 454,0987 (M-H)⁻
RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm: 1,10-2,10 (2H, m), 2,54-2,69 (1H, m), 2,80-3,00 (1H, m), 5,12-5,90 (2H, m), 6,37-6,42 (2H,
45 m), 6,89-7,00 (1H, m), 7,06-7,14 (1H, m), 7,45-7,52 (1H, m), 7,60 (1H, s), 7,89-7,97 (1H, m), 8,50-8,56 (1H, m), 8,60
(1H, s ancho).

Ejemplo 20-1-2LP

50 Acetato de 4-{N-[(R)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]carbamoil}-3-hidroxifenilo

RT (min.): 2,215
EM (ESI, m/z): 496,1094 (M-H)⁻
RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm: 1,30-2,36 (5H, m), 2,55-3,08 (2H, m), 5,14-5,80 (2H, m), 6,67-6,77 (2H, m), 6,85-7,11
55 (1H, m), 7,21-7,56 (2H, m), 7,61 (1H, s), 7,87-8,08 (1H, m)), 8,48-8,72 (2H, m).

Ejemplo 20-2LP

60 N-[(R)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-N-[(R)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2,3-dihidroxibenzamida

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 20-1 utilizando la sustancia de partida correspondiente. Los datos de espectro del compuesto del título se muestran a continuación, y la fórmula estructural se muestra en la Tabla 43.

RT (min): 1,885

EM (ESI, m/z): 454,0985 (M-H)⁻

RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm: 1,22-3,08 (4H, m), 5,06-5,80 (2H, m), 6,59-7,14 (4H, m), 7,40-7,55 (1H, m), 7,64 (1H, s), 7,90-8,13 (1H, m), 8,45-8,72 (2H, m).

5

Ejemplo 21-1

N-[*(R)*-(3-Aminofenil) carbamoilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

10 Se preparó una suspensión de catalizador de Raney de la siguiente manera. Una mezcla de níquel Raney (marca registrada) 2800, suspensión en agua, catalizador activo (Sigma-Aldrich) (200 μL) y etanol se agitó, y el disolvente se eliminó mediante decantación. El catalizador se lavó 3 veces con etanol, y se añadió etanol (1 mL) para formar una suspensión. A una solución de *N*-[*(R)*-carbamoil-(3-nitrofenil)metil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida (Ejemplo 18-12LP, 55 mg) en etanol (5 mL) se le añadió la suspensión de catalizador de Raney a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas bajo atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (36 mg). La fórmula estructural se muestra en la Tabla 43.

15

RT (mín.): 1,959

20

EM (ESI, m/z): 451,1350 (M-H)⁻

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm: 1,40-1,58 (1H, m), 2,03-2,16 (1H, m), 2,29-2,95 (5H, m), 4,93-5,34 (4H, m), 6,34-6,60 (3H, m), 7,00-7,85 (7H, m), 8,48-8,56 (1H, m).

Ejemplo 21-2 a 21-3

25

Los Ejemplos 21-2 a 21-3 se sintetizaron de una manera similar a la del Ejemplo 21-1 utilizando las sustancias de partida correspondientes. Los datos de espectro de los ejemplos 21-2 a 21-3 se muestran a continuación, y las formas estructurales se muestran en la Tabla 43.

30 Ejemplo 21-2

N-[*(R)*-(3-Aminofenil) carbamoilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida

RT (min.): 2,395

35

EM (ESI, m/z): 452,1190 (M-H)⁻

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm: 1,27-1,41 (1H, m), 2,7 a 2,21 (1H, m), 2,46-2,61 (1H, m), 2,79-2,91 (1H, m), 5,03-5,13 (1H, m), 5,18 (2H, s ancho), 5,25 (1H, ancho), 6,45-6,57 (3H, m), 6,81-6,93 (2H, m), 6,99-7,29 (5H, m), 7,41 (1H, s ancho), 7,58 (1H, ancho), 10,00 (1H, ancho).

40 Ejemplo 21-34-Amino-*N*-[*(R)*-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida

RT (min.): 1,611

45

EM (ESI, m/z): 453,1149 (M-H)⁻

RMN H¹ (CD₃OD) δ ppm: 1,45-2,09 (2H, m), 2,54-2,67 (1H, m), 2,83-2,97 (1H, m), 5,22-5,84 (2H, m), 6,23 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,28 (1H, dd, J = 2,0, 8,3 Hz), 6,91-6,97 (1H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 5,0, 7,8 Hz), 7,57 (1H, s), 7,88-7,94 (1H, m), 8,50-8,54 (1H, m), 8,56-8,60 (1H, m).

Ejemplo 22

50 *N*-[*(R)*-(3-Acetilaminofenil)carbamoilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

A una mezcla de *N*-[*(R)*-(3-aminofenil)carbamoilmetil]-*N*-[*(R)*-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida (Ejemplo 21-1, 80 mg), *N,N*-diisopropiletilamina (0,03 mL) y diclorometano (3 mL) se le añadió cloruro de acetilo (14 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano = 5/1 a acetato de etilo/metanol = 10/1) para proporcionar el compuesto del título (75 mg). La fórmula estructural se muestra en la Tabla 43.

55

60 RT (min.): 2,267

EM (ESI, m/z): 539,1513 (M+HCO₂)⁻

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ ppm: 1,29-1,53 (1H, m), 1,99-2,15 (4H, m), 2,34-2,70 (4H, m), 2,84-2,97 (1H, m), 4,90-5,38 (2H, m), 6,88-7,94 (10H, m), 8,51-8,59 (1H, m), 10,07 (1H, s).

Ejemplo 23

N-[(*R*)-Carbamoil-(3-metanosulfonilaminofenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida

- 5 A una mezcla de *N*-[(*R*)-(3-aminofenil)carbamoilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida (Ejemplo 21-1, 80 mg), *N,N*-diisopropiletilamina (0,03 mL) y diclorometano (3 mL) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (18 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante
10 cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano = 5/1 a acetato de etilo/metanol = 10/1) para proporcionar el compuesto del título (34 mg). La fórmula estructural se muestra en la Tabla 43.

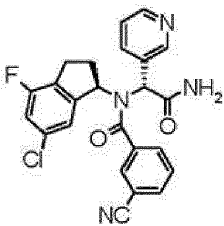
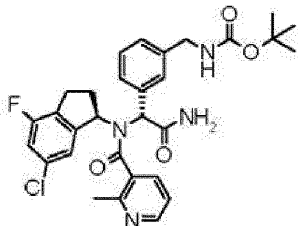
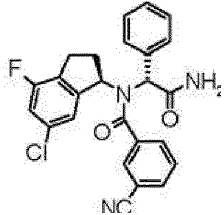
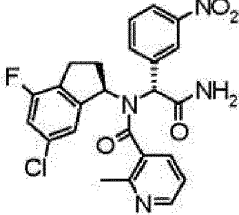
RT (min.): 2,397

EM (ESI, m/z): 529,1127 (M-H)⁻

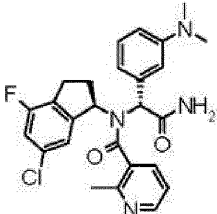
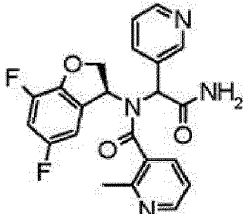
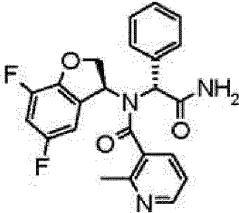
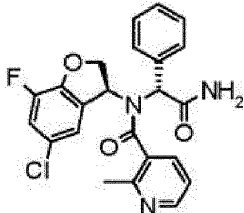
- 15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,28-1,53 (1H, m), 1,98-2,15 (1H, m), 2,35-2,70 (4H, m), 2,84-3,5 (4H, m), 4,93-5,37 (2H, m), 6,97-7,87 (10H, m), 8,51-8,60 (1H, m), 9,93 (1H, s ancho).

[Tabla 37]

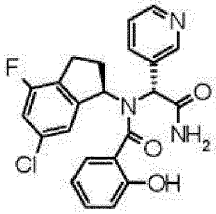
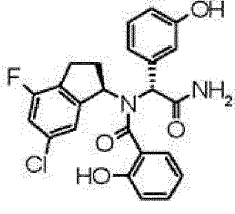
Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
18-1LP		18-7LP	
18-2LP		18-8LP	
18-3LP		18-9LP	
18-4LP		18-10LP	
18-5LP		18-11LP	

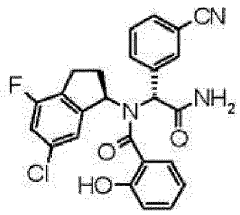
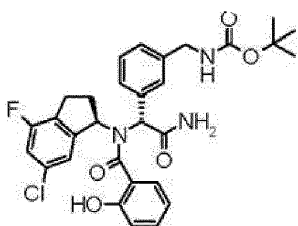
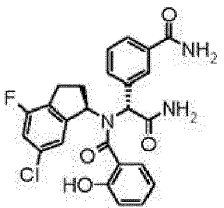
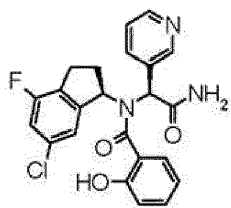
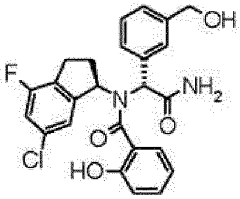
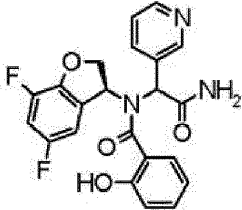
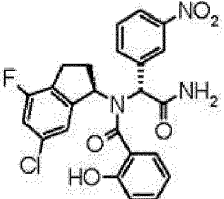
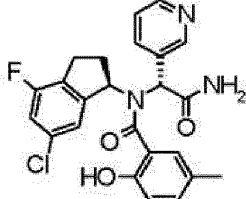
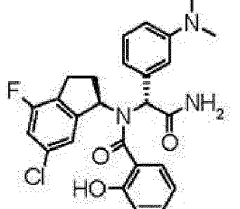
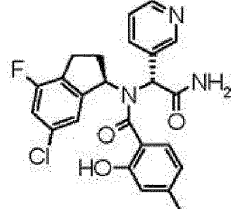
Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
			
18-6LP		18-12LP	

[Tabla 38]

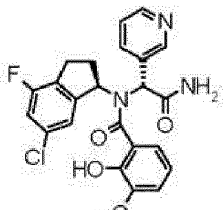
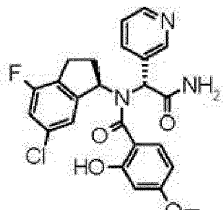
Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
18-13LP		18-15M	
18-14LP		18-16LP	

[Tabla 39]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
19-1LP		19-7LP	

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
19-2LP		19-8LP	
19-3LP		19-9HP	
19-4LP		19-10M	
19-5LP		19-11LP	
19-6LP		19-12LP	

[Tabla 40]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
19-13LP		19-19LP	

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
19-14LP		19-20LP	
19-15LP		19-21LP	
19-16LP		19-22LP	
19-17LP		19-23LP	
19-18LP		19-24LP	

[Tabla 41]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
19-25LP		19-31LP	

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
19-26LP		19-32LP	
19-27LP		19-33LP	
19-28LP		19-34LP	
19-29LP		19-35LP	
19-30LP		19-36LP	

[Tabla 42]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
19-37LP		19-40LP	

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
19-38LP		19-41LP	
19-39LP			

[Tabla 43]

Núm. Ej.	Estruct.	Núm. Ej.	Estruct.
20-1-1 LP		21-2	
20-1-2 LP		21-3	
20-2 LP		22	
21-1		23	

Ejemplo de ensayo 1

5 Ensayo de confirmación de efectos inhibidores sobre sacudidas de perro mojado inducidas por icilina

10 Los compuestos de ensayo se disolvieron en dimetilacetamida (wako) y se añadió una solución al 0,5% de metilcelulosa (wako) para preparar que la solución o suspensión que contenía dimetilacetamida al 5%. A una dosis de 3 o 10 mg/kg/5 ml de compuestos de ensayo se administraron por vía oral a ratas SD hembra. Después de 1 hora, se indujeron sacudidas de perro mojado mediante la inyección intrapenitoneal de icilina (1 mg/kg) que se disolvió en polietilenglicol 400 (wako). Desde 5 minutos después de la administración de icilina, se contaron las sacudidas de perro mojado durante 5 minutos. Para el ejemplo de control, se administró de un modo similar vehículo (una mezcla de dimetilacetamida (wako):metilcelulosa al 0,5% (wako) = 5:95), y se contó el número de sacudidas de perro mojado de la misma manera. Se calculó una inhibición porcentual de sacudidas de perro mojado por el compuesto de ensayo a partir de la siguiente fórmula: $[1 - (\text{recuento de sacudidas de perro mojado con compuesto de ensayo} / \text{recuento de sacudidas de perro mojado con vehículo})] \times 100$. Los resultados se muestran en los cuadros 44 y 45.

[Tabla 44]

Núm. Ej.	Dosis (mg/kg)	% Inhibición de sacudidas de perro mojado	Núm. Ej.	Dosis (mg/kg)	% Inhibición de sacudidas de perro mojado
1-1	10	95	2-97LP	3	35
1-6	10	64	2-100LP	3	47
2-2LP	10	100	2-107LP	3	68
2-4LP	10	79	2-111LP	3	91
2-5LP	10	89	2-118LP	3	62
2-11LP	10	85	2-125LP	3	37
2-26LP	10	83	2-128LP	3	65
2-27LP	10	95	2-131LP	3	100
2-31LP	10	87	2-132LP	3	49
2-33LP	10	98	2-133LP	3	55
2-39LP	10	98	2-137LP	3	53
2-40LP	10	95	2-147LP	3	91
2-56LP	10	50	2-150LP	3	49
2-66LP	10	100	2-152LP	3	44
2-71LP	10	83	2-154LP	3	36
2-76LP	10	95	2-161LP	3	42
2-86LP	10	73	2-167LP	3	64
2-221LP	10	100	2-168LP	3	36
3-2	10	73	2-172LP	3	43
4-2	10	86	2-173LP	3	99
6-1	10	89	2-175LP	3	40
12	10	93	2-179LP	3	32
1-3	3	69	2-180LP	3	32
2-6LP	3	69	2-252M	3	31
2-23LP	3	56	4-5	3	76
2-36LP	3	74	4-8	3	37
2-46LP	3	79	4-9	3	36

Núm. Ej.	Dosis (mg/kg)	% Inhibición de sacudidas de perro mojado	Núm. Ej.	Dosis (mg/kg)	% Inhibición de sacudidas de perro mojado
2-87LP	3	36	11	3	100
2-88LP	3	46	13	3	93
2-89LP	3	100	14LP	3	100
2-93LP	3	100	15LP	3	100

[Tabla 45]

Núm. Ej.	Dosis (mg/kg)	% Inhibición de sacudidas de perro mojado	Núm. Ej.	Dosis (mg/kg)	% Inhibición de sacudidas de perro mojado
18-13LP	10	86	19-25LP	10	86
19-6LP	10	99	19-41LP	10	92
19-12LP	10	82	21-1	10	99
19-15LP	10	72	21-2	10	94
19-16LP	10	63	19-31LP	3	71
19-17LP	10	66			

5 Ejemplo de ensayo 2

Ensayo de confirmación de la acción de prolongación del intervalo de micción de la vejiga hiperactiva inducida por ácido acético

- 10 Se disolvió en agua pura uretano (sigma) a 25% p/v, y se anestesiaron ratas SD hembra con 1,25 g/kg de uretano mediante administración subcutánea. Las cánulas se colocaron en la vena femoral y la vejiga, y la cánula de la vejiga se conectó tanto a una bomba de jeringa como a un transductor de presión. La hiperactividad del detrusor se indujo por infusión intravesical de ácido acético al 0,25% en solución salina a una velocidad de 3,6 mL/h, y la presión intravesical se controló mediante un transductor de presión al mismo tiempo. Los compuestos de ensayo se
- 15 disolvieron en una mezcla de dimetilacetamida y solución salina (20:80) y se administraron a través de la vena femoral. Cuando un promedio de los tres intervalos de micción antes de la administración se tomó como 100%, se calculó un promedio de los tres intervalos de micción después de la administración como Dosis de Prolongación del intervalo de micción (%) y los resultados se muestran en las tablas 46 y 47.

20

[Tabla 46]

Núm. Ej.	Dosis/Volumen	Elongación del intervalo de micción (%)
1-1	1 mg/kg/ml	209
1-3	1 mg/kg/ml	200
2-2LP	1 mg/kg/2 ml	221
2-4LP	1 mg/kg/2 ml	156
2-5LP	1 mg/kg/2 ml	177
2-6LP	0.3 mg/kg/ml	184
2-23LP	1 mg/kg/ml	205
2-31LP	1 mg/kg/ml	176
2-46LP	1 mg/kg/ml	186
2-66LP	1 mg/kg/ml	175
2-86LP	1 mg/kg/2 ml	145
2-89LP	1 mg/kg/2 ml	196
2-111LP	0.3 mg/kg/2 ml	135

Núm. Ej.	Dosis/Volumen	Elongación del intervalo de micción (%)
2-131LP	1 mg/kg/ml	162
2-147LP	1 mg/kg/2 ml	146
2-221LP	1 mg/kg/2 ml	154
6-1	1 mg/kg/2 ml	194
11	1 mg/kg/ml	162
12	1 mg/kg/ml	142
13	1 mg/kg/ml	184
14LP	1 mg/kg/ml	181
15LP	1 mg/kg/ml	188

[Tabla 47]

Núm. Ej.	Dosis/Volumen	Elongación del intervalo de micción (%)
19-1LP	1 mg/kg/ml	178

5

Como se muestra en las Tablas 44 y 45, los compuestos de la presente invención exhibieron potentes efectos inhibidores de TRPM8. Adicionalmente, como se muestra en las Tablas 46 y 47, los compuestos de la presente invención tienen la acción de prolongación del intervalo de micción y se demostró que son eficaces para la supresión de la hiperactividad del detrusor.

10

[Aplicabilidad industrial]

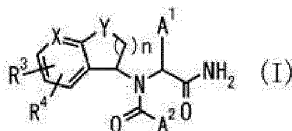
Los compuestos de la presente invención muestran una potente actividad inhibidora de TRPM8 y son útiles como agentes para tratar o prevenir enfermedades o síntomas causados por la activación de TRPM8, en particular los síntomas de los síntomas del tracto urinario inferior (STUI), especialmente el síndrome de vejiga hiperactiva (SVH).

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Quim. 1]



5

en donde:

10

A¹ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes a) a c):

15

a) arilo C₆-C₁₀, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, ciano, hidroxialquilo C₁-C₆, carbamoilo, nitro, amino, alcoxi(C₁-C₆)carbonilamino-alquilo C₁-C₆, mono(di)alquil(C₁-C₆)amino, alquil(C₁-C₆)carbonilamino, alquil(C₁-C₆)sulfonilamino y alquil(C₁-C₆)sulfonilo,

20

b) heterociclo de 5 miembros, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, ciano y haloalcoxi C₁-C₆, y

c) heterociclo de 6 miembros, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, ciano y haloalcoxi C₁-C₆;

25

A² es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes d) a f):

30

d) arilo C₆-C₁₀, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, ciano, amino, nitro, carboxi, alquil(C₁-C₆)carbonilamino, alquil(C₁-C₆)carboniloxi, alquil(C₁-C₆)carbonilo y aralquil(C₇-C₁₀)oxicarbonilo,

e) heterociclo, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, ciano, mono(di)alquil(C₁-C₆)amino, alquil(C₁-C₆)sulfanilo, amino, aralquil(C₇-C₁₀)oxicarbonilo, hidroxialquilo C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, morfolino y alquil(C₁-C₆)carbonilo, y

f) cicloalquilo C₃-C₆;

35

X es CH o N;

Y es -CR¹R²- o un átomo de oxígeno;

R¹ y R² representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o alquilo C₁-C₆;

40

R³ y R⁴ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, alquenilo C₂-C₆ o ciano con la condición de que cuando X es CH, y R¹ y R² son átomos de hidrógeno, R³ y R⁴ no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo; y

45

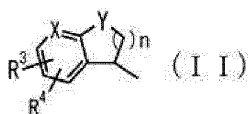
n es 1 o 2.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es CH; y n es 1.

50

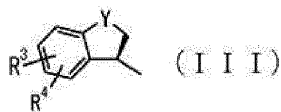
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde un grupo representado por la fórmula general:

[Quim. 2]



es un grupo representado por la siguiente fórmula general:

[Quim. 3]

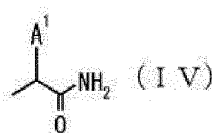


en donde R³ y R⁴ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, alqueno C₂-C₆ o ciano con la condición de que R³ y R⁴ no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo.

5 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es -CR¹R²-.

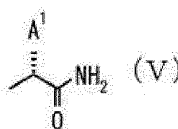
10 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde un grupo representado por la fórmula general:

[Quim. 4]



15 es un grupo representado por la siguiente fórmula general:

[Quim. 5]



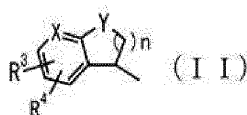
en donde A¹ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes a1), b) y c):

- 20 a1) fenilo, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, ciano, hidroxialquilo C₁-C₆, carbamilo, nitro, amino, alcoxi(C₁-C₆)carbonilaminoalquilo C₁-C₆, mono(di)alquil(C₁-C₆)amino, alquil(C₁-C₆)carbonilamino, alquil(C₁-C₆)sulfonilamino y alquil(C₁-C₆)sulfonilo,
- 25 b) heterociclo de 5 miembros, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi, haloalquilo C₁-C₆, ciano y haloalcoxi C₁-C₆, y
- 30 c) heterociclo de 6 miembros, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi, haloalquilo C₁-C₆, ciano y haloalcoxi C₁-C₆.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde un grupo representado por la fórmula general:

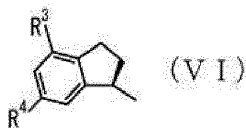
35

[Quim. 6]



es un grupo representado por la siguiente fórmula general:

[Quim. 7]



en donde R³ y R⁴ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆ o ciano con la condición de que R³ y R⁴ no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo.

5 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A² es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes d1) y e):

10 d1) fenilo, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi, hidroxialcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, ciano, amino, nitro, carboxi, alquil(C₁-C₆)carbonilamino, alquil(C₁-C₆)carbonilo, alquil(C₁-C₆)carbonilo y aralquil(C₇-C₁₀)oxicarbonilo, y
 15 e) heterociclo, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, ciano, mono(di)alquil(C₁-C₆)amino, alquil(C₁-C₆)sulfanilo, amino, aralquil(C₇-C₁₀)oxicarbonilo, hidroxialquilo C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, morfolino y alquil(C₁-C₆)carbonilo.

20 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A¹ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes a2), b1) y c1):

25 a2) fenilo, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₆, ciano, amino, mono(di)alquil(C₁-C₆)amino y alcoxi C₁-C₆,
 b1) tiazolilo, y
 c1) un grupo seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo y pirazinilo, en donde cada anillo está insustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y ciano;

A² es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes d2) y e1):

30 d2) fenilo, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, ciano, alquil(C₁-C₆)carbonilo y amino, y

35 e1) heterociclo, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi, ciano, mono(di)alquil(C₁-C₆)amino, alquil(C₁-C₆)sulfanilo, amino, hidroxilo-alquilo C₁-C₆ y alqueno C₂-C₆; y
 R³ y R⁴ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o ciano con la condición de que R³ y R⁴ no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo.

40 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A² es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes d2) y e2):

45 d2) fenilo, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, ciano, alquil(C₁-C₆)carbonilo y amino, y

50 e2) un grupo seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, furazanilo y benzo[1,3]dioxolilo, en donde cada anillo está insustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, mono(di)alquil(C₁-C₆)amino, alquil(C₁-C₆)sulfanilo, amino, hidroxilo-alquilo C₁-C₆ y alqueno C₂-C₆.

55 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A¹ es fenilo, piridilo o pirazinilo, en el que cada anillo está insustituido o sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, amino, mono(di)alquil(C₁-C₆)amino o hidroxilo;

A² es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes d3) y e3):

d3) fenilo, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y amino, y

e3) un grupo seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, pirazolilo, isoxazolilo y benzo[1,3]dioxolilo, en donde cada anillo está insustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, mono(di)alquil(C₁-C₆)amino, alquil(C₁-C₆)sulfanilo, y amino, y

R³ y R⁴ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o ciano con la condición de que R³ y R⁴ no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A¹ es fenilo, piridilo o pirazinilo, en el que cada anillo está insustituido o sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno o hidroxilo; A² es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes d4) y e3):

d4) fenilo, en donde el anilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ y amino, y

e3) un grupo seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, pirazolilo, isoxazolilo y benzo[1,3]dioxolilo, en donde cada anillo está insustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en los siguientes: un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, mono(di)alquil(C₁-C₆)amino, alquil(C₁-C₆)sulfanilo, y amino, y

R³ y R⁴ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o ciano con la condición de que R³ y R⁴ no son átomos de hidrógeno al mismo tiempo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del siguiente grupo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]nicotinamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-metoxiindan-1-il]nicotinamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]benzamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-metoxilindan-1-il]benzamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-ciclopropilindan-1-il]benzamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-difluorometoxiindan-1-il]benzamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-difluorometoxiindan-1-il]nicotinamida;
2-amino-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-difluorometoxiindan-1-il]nicotinamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]nicotinamida;
2-amino-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]nicotinamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4-fluoro-6-metoxiindan-1-il]nicotinamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4-fluoro-6-metilindan-1-il]nicotinamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida;
N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]tiazol-5-carboxamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-difluoroindan-1-il]benzamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-5-fluoronicotinamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]benzamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cianoindan-1-il]-2-hidroxibenzamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*S*)-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]-2-hidroxibenzamida;
2-amino-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]benzamida;
N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida;
2-amino-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]nicotinamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]-2-metoxinicotinamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]-2-metoxinicotinamida;
N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]benzamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metoxibenzamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-2-cloro-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida;
N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-2-cloro-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzamida;

- N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-metilnicotinamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-(metilamino)nicotinamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamida;
5 *N*-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metoxibenzamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]-2-(metilsulfanil)nicotinamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-(metilsulfanil)nicotinamida;
N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-4,6-difluoroindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida;
10 *N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxamida ;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloroindan-1-il]-2-metilnicotinamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-5-metiltiazol-4-carboxamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-metilisoxazol-5-carboxamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-3-metilpiridin-2-carboxamida;
15 *N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-metilpirimidin-5-carboxamida;
N-[(*R*)-carbamoil-(3-fluorofenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-3-metilisonicotinamida;
N-[(*R*)-carbamoil-(3-hidroxifenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida;
N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzo[1,3]dioxol-4-carboxamida;
20 *N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]benzo[1,3]dioxol-4-carboxamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-3-metilpirazin-2-carboxamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]pirazin-2-carboxamida;
N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metoxinicotinamida;
N-[(*RS*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*SR*)-5-cloro-7-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il]benzamida;
25 *N*-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida;
N-[(*R*)-carbamoilpirazin-2-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxi-3-metilbenzamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metoxinicotinamida;
2-amino-*N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]nicotinamida;
30 *N*-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida;
N-[(*R*)-carbamoilfenilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-metiltiazol-5-carboxamida;
N-[(*R*)-carbamoil-(3-dimetilaminofenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida;
N-[(*R*)-carbamoil-(3-dimetilaminofenil)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida;
N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxi-4-metilbenzamida;
35 *N*-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-fluoro-6-hidroxibenzamida;
N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-4-fluoro-2-hidroxibenzamida;
N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-4-cloro-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida;
N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-3-fluoro-2-hidroxibenzamida;
N-[(*R*)-(3-aminofenil)carbamoilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-metilnicotinamida;
40 *N*-[(*R*)-(3-aminofenil)carbamoilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida;
N-[(*R*)-carbamoil(5-fluoropiridin-3-il)metil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxibenzamida; y
N-[(*R*)-carbamoilpiridin-3-ilmetil]-*N*-[(*R*)-6-cloro-4-fluoroindan-1-il]-2-hidroxi-3-metilbenzamida.

13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, que es un agente para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un síntoma causado por hiperexcitabilidad o un trastorno de las neuronas aferentes.

15. El uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o un síntoma causado por hiperexcitabilidad o un trastorno de las neuronas aferentes.