Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 10-376994

54. **TÍTULO** DERIVADOS DE ACIDO CICLOPENTANOCARBONILICO CONDENSADOS SUSTITUIDOS CON ACILAMIDO Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACEUTICOS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** SANOFI AVENTIS

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** 05-12-2010

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-137694- -00000-0000
Fecha: 2010-11-05 11:55:46 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 575

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **SANOFI-AVENTIS**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.

Dirección: 174, avenue de France,
75013 Paris,
Francia

Domicilio: Paris,
Francia

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 35.456.344 T.P 23.555

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Matthias SCHAEFER**
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
65926 Frankfurt am Main,
Alemania

2. **Josef PERNERSTORFER**
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
65926 Frankfurt am Main,
Alemania

3. **Dieter KADEREIT**
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
65926 Frankfurt am Main,
Alemania

4. **Hartmut STROBEL**
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
65926 Frankfurt am Main,
Alemania

5. **Werngard CZECHTIZKY**
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
65926 Frankfurt am Main,
Alemania

6. **L. Charlie CHEN**
c/o Sanofi Aventis,
1041 Route 202-206,
Mail Code: BWD-303A,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América

7. **Alena SAFAROVA**
c/o Sanofi Aventis,
1041 Route 202-206,
Mail Code: BWD-303A,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América

8. **Aleksandra WEICHSEL**
c/o Sanofi Aventis,
1041 Route 202-206,
Mail Code: BWD-303A,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América

9. **Marcel PATEK**
c/o Sanofi Aventis,
1041 Route 202-206,
Mail Code: BWD-303A,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/002917 Fecha: 22 de abril de 2009
Publicación Internacional No. WO 2009/135590 A1 Fecha: 12 de noviembre de 2009

6 **Título (54)**

DERIVADOS DE ÁCIDO CICLOPENTANOCARBOXÍLICO CONDENSADOS SUSTITUIDOS CON ACILAMINO Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

7 **Clasificación Internacional (51)** A61K 031/4402 C07D 213/64 C07C 323/19,

8 **Prioridad** SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	5 de mayo de 2008	08290427.7
US	24 de noviembre de 2008	61/117,336

9

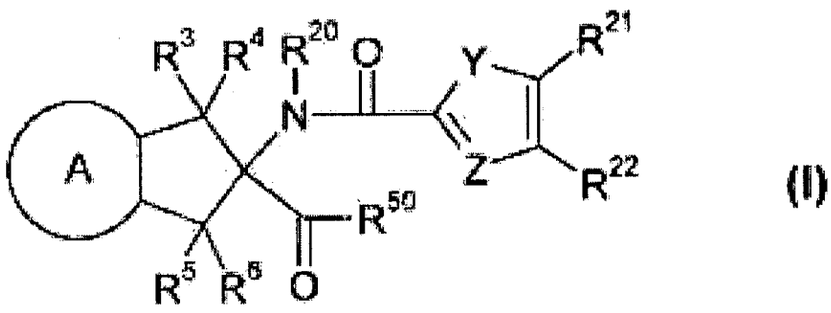
Comprobante de pago No.: 10-93,001 **Fecha:** 2 de noviembre de 2010
Comprobante de pago No.: 10-93,002 **Fecha:** 2 de noviembre de 2010
Comprobante de pago No.: 10-93,003 **Fecha:** 2 de noviembre de 2010
Comprobante de pago No.: 10-93,048 **Fecha:** 2 de noviembre de 2010

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 554.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 3 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $78.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



(I)

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/135590 A1

   Descripción:

   Páginas 252 en el idioma original

   Páginas 259 en español

   Reivindicaciones: Número (s) 13

   Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

Notaría Sexta 6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 16

DE LA ESCRITURA NUMERO: 35870
FECHA: 26/Julio/2010

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

ICONTEC
CERTIFICADO DE GESTION DE LA CALIDAD
CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL SERVICIO PUBLICO NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000

CERTIFIED IQNet MANAGEMENT SYSTEM

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co

ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3.870 - - - -
TRES MIL OCHOCIENTOS SETENTA - - - - - - -
DE FECHA: JULIO VEINTISEIS (26) - - - - -
DE DOS MIL DIEZ (2010) - - - - - - - - - -
OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6ª.) DEL CÍRCULO NOTARIAL DE BOGOTÁ, D.C. ----------

ACTO: **PODER** ----------

PODERDANTE: **CAVELIER ABOGADOS** **Nit. 860.041.367-3**

APODERADOS: ----------

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	**C.C. 35.456.344**
NIDIA OSORIO LOPEZ	**C.C. 39.787.682**
OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA	**C.C. 79.524.634**
EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY	**C.C. 52.006.265**
JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL	**C.C. 16.209.380**

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO - Notaria(o) Sexta(o) (6) - - - - - - de este Círculo Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos: ----------

Compareció: con minuta escrita la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**, mayor de edad, vecina de esta ciudad, casada, identificada con la cédula de ciudadanía No. 51.680.061 de Bogotá, y dijo: ----------

---------- **ESTIPULACIONES** ----------

PRIMERA: Que obra en su calidad de Representante Legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. ----------

SEGUNDA: Que **SANOFI-AVENTIS**, sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia, domiciliada en 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. ----------

TERCERA: Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **SANOFI-AVENTIS,** confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número **35.456.344** de Usaquen, **NIDIA**

IMPRESO EN MAYO 1° DE 2010 POR POLYPRINT EDITORIAL LTDA. - NIT 830 079 959-5

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL . NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

OSORIO LOPEZ, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número **39.787.682** de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número **79.524.634** de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número **52.006.265** de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número **16.209.380** de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: ----------

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos ----------

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. ----------

CUARTO: Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. ----------

QUINTO: Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día **28 de Mayo de 2010** por **SANOFI-**

01

947198837

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010 HORA 16:09:43

R028844095 PAGINA: 1 de 3

* *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006333 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII,LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA).-.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	1S. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO. 129.337

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
26 JUL. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA	27-VIII-1991 NO.	4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA	16-III -1992 NO.	4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO.INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243
1336	2010/03/16	0006	BOGOTA D.C.	2010/03/24	00012506

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

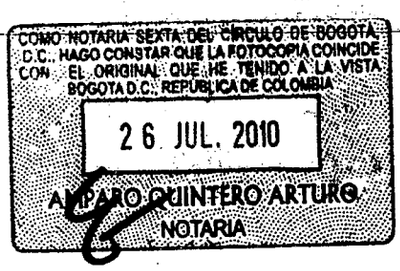
CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: $10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE $1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIO CAPITALISTA (S)



01

947198388

7

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010 HORA 16:09:43

R028844095 PAGINA: 2 de 3

* *

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO N.I.T. 000008001722568
NO. CUOTAS: 8,800.00 VALOR: $8,800.00
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00 VALOR: $1,200.00
- SOCIO INDUSTRIAL (S)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
CHAVARRO JORGE C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
TOTALES
NO. CUOTAS: 10,000.00 VALOR: $10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009916 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO,

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONS CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE IDENTIFICACION

PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO
CAVELIER GAVIRIA GERMAN C.C. 000000002677924

QUE POR ACTA NO. 26 DE ASAMBLEA GENERAL DEL 12 DE MAYO DE 2010, INSCRITA EL 24 DE MAYO DE 2010 BAJO EL NUMERO 00013618 DEL LIBRO XIII,

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
26 JUL. 2010
QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTORA	
ZAPATA GIRALDO ADRIANA	C.C. 000000051680061
REPRESENTANTE LEGAL	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568
REPRESENTANTE LEGAL	
GALLON GIRALDO CARLOS	C.C. 000000019066425
REPRESENTANTE LEGAL	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

QUE EL NOMBRAMIENTO DE GALLÓN GIRALDO CARLOS INSCRITO BAJO EL REGISTRO 00012618 DEL LIBRO XIII, SE DA EN SU CONDICIÓN DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO.

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
26 JUL. 2010
ALVARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

8

01

94719839

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010 HORA 16:09:43

R028844095 PAGINA: 3 de 3

* *

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : $ 3,600
DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
26 JUL. 2010
ARTURO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA

Sanofi
Aylo

Co
oco

9

REPRESENTACION

REPRÉSENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/Je (nous) soussigné(s)

SANOFI-AVENTIS

domiciliado (s)
domicilié(s) à 174 Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y

Par le présent instrument, procède (procédons) à la désignation de CAVELIER ABOGADOS, une société collective constituée conformément aux lois de la République de Colombie selon l'acte No. 6233 déposé le 10 septembre 1974 au rang des minutes à l'étude de notaire six de l'arrondissement notarial de Bogota, sise à Bogota D.C., titulaire de l'immatriculation commerciale No. 00820237 et du matricule fiscal 860041367-3, sise Carrera 4 No. 72 - 35, Bogota, Colombie, comme notre représentant pour toutes les affaires de Propriété Industrielle, ayant la faculté de recevoir des notifications et de nommer les fonds des pouvoirs judiciaires ou extrajudiciaires.

CAVELIER ABOGADOS pourra également nous représenter, avec les mêmes facultés ci-dessus indiquées, devant toute entité ou toute personne, ayant ou non juridiction, toute administration ou toute autorité juridictionnelle, tout tribunal d'arbitrage, dans des affaires de nature civile, commerciale, pénale, constitutionnelle, de concurrence, de concurrence déloyale, administrative, contentieuse-administrative, de protection du consommateur, de variétés végétales, de noms de domaine, d'oppositions ou d'observations, de radiations administratives et judiciaires, de nullité, de mesures conservatoires, de concession de licences, d'actions de protection juridique des droits constitutionnels, de protection de secrets industriels, de droit régulatoire et en général pour qu'il me(nous) représente dans toutes les actions ou dans tous les procès que nous engagés contre nous.

Le représentant pourra nommer, désigner des fondés de pouvoirs auprès des autorités administratives et judiciaires, par voie extrajudiciaire et

COMO NOTARIO SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
26 JUL 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

demandeurs, défendeurs, cointéressés, agents officieux, tiers, pour appel en garantie ou comme intervenants ad excludendum. Dans le cadre de cette autorisation, le représentant pourra autoriser les fondés de pouvoir qu'il désignera à transiger, concilier, admettre les faits du procès, désister, radier, recevoir, renoncer et substituer le pouvoir qui lui sera octroyé. De même, le représentant aura la faculté de révoquer le pouvoir ainsi octroyé au moment où il jugera opportun. Le représentant pourra en tout cas ratifier les actes d'agents officieux.

Dado y firmado hoy/Fait et signé aujourd'hui le 28 Mai 2010

en/à Paris

por/par

Firma/Signature

Josiane MERLIER
Directeur, Administration Brevets

Je soussigné Me Hervé POMMERY
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Madame Josiane MERLIER.

apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune vérification de l'exactitude des faits et actes mentionnés dans le présent document

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
26 JUL. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ D.C.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *République française*

Le présent acte public

2. a été signé par Me POMMERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 08 JUIN 2010

7. *par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris*

8. sous n° 40356

9. Sceau :

Signature

Jean MARTIN

Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

26 JUL. 2010

QUINTERO ARTURO
NOTARIA

TRADUCCION OFICIAL NO. 517/2010

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES; LLEVA SELLO Y FIRMA DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGÚN RESOLUCION No. 3618 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA EL 6 DE SEPT. DE 1972.

TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN OTORGADO POR **SANOFI-AVENTIS,** DOMICILIADA EN 174 AVENUE DE FRANCE, 75013 PARIS, FRANCE, A **CAVELIER ABOGADOS**

DADO Y FIRMADO EL 28 DE MAYO DE 2010

POR: **JOSIANE MERLIER**, DIRECTOR ADMINISTRACIÓN DE PATENTES

EL SUSCRITO ABOGADO **HERVE POMMERY**, NOTARIO DE PARIS, CERTIFICA MATERIALMENTE LA FIRMA DE LA SEÑORA **JOSIANE MERLIER**, PUESTA EN EL PRESENTE DOCUMENTO. ESTA CERTIFICACIÓN NO CONLLEVA NINGUNA VERIFICACIÓN ACERCA DE LA EXACTITUD DE LOS HECHOS Y ACTOS MENCIONADOS EN EL PRESENTE DOCUMENTO.

FIRMADO: **HERVE POMMERY**, NOTARIO ASOCIADO DE PARIS.

HAY SELLO DEL NOTARIO.

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
26 JUL. 2010
CARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

ESPACIO

EN

BLANCO

12

TRADUCCION OFICIAL NO. 517/2010

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAÍS: REPÚBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: **EL ABOGADO HERVE POMMERY**
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

5. EN: PARÍS
6. EL: 8 DE JUNIO DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: **40356**
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla del documento. No implica que el contenido del documento sea verdadero ni que la República Francesa apruebe su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

HELENA URIBE DE LEMOINE

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

2

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
26 JUL. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

0010/13

ATTESTATION NOTARIEE

Je soussigné, Maître Hervé POMMERY, notaire :

CERTIFIE :

Que la signature qui précède de **Mme Josiane MERLIER est authentique**

Que la signataire exerce actuellement la fonction de

Directeur, Administration Brevets

de la société

SANOFI AVENTIS

Société légalement constituée et existant selon les lois de France

Domiciliée à

174 Avenue de France
75013 PARIS, (France)

Et que la signataire est dûment autorisée à concéder le présent document.

Fait et signé à PARIS

Le 7 juin 2010

Signature : Hervé POMMERY
NOTAIRE

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

El infrascrito, Maître Hervé POMMERY, Notario :

CERTIFICA :

Que la Firma que antecede de **Sra. Josiane MERLIER es auténtica**

Que el signatario desempeña actualmente el cargo de

Directeur, Administration Brevets

de la compañía

SANOFI AVENTIS

Sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de FRANCIA

Que la dirección de dicha compañía es

174 Avenue de France
75013 PARIS, (Francia)

Y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Dado y firmado en PARIS

El 7 Junio de 2010

Firma : Hervé POMMERY
NOTAIRE

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
26 JUL. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

COUR D'APPEL DE PARIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *République française*

Le présent acte public

2. a été signé par. Me POMMERY

3. agissant en qualité de. Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de. Son étude

Attesté

5. à Paris 0 8 JUIN 2010

6. le

7. *par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris*

8. sous n° 40355

9. Sceau :

10. Signature : Jean MARTIN
Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

COUR D'APPEL DE PARIS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

26 JUL. 2010

ALVARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

C7

TRADUCCION OFICIAL NO. 517/2010

AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

EL INFRASCRITO ABOGADO HERVE POMMERY, NOTARIO:, CERTIFICA QUE LA FIRMA QUE ANTECEDE DE LA SEÑORA JOSIANE MERLIER ES AUTENTICA; QUE EL SIGNATARIO DESEMPEÑA ACTULAMETNE EL CARGO DE **DIRECTOR, ADMINISTRACIÓN DE PATENTES,** DE LA SOCIEDAD **SANOFI AVENTIS,** SOCIEDAD QUE ACTUALMENTE EXISTE Y ESTA ORGANIZADA DE ACUERDO A LAS LEYES DE FRANCIA, QUE LA DIRECCION DE DICHA COMPAÑÍA ES 174 AVENUE DE FRANCE, 75013 PARIS, (FRANCIA) Y QUE EL SIGNATARIO TIENE FACULTAD PARA OTORGAR ESTE DOCUMENTO.

DADO Y FIRMADO: EN PARIS EL 7 DE JUNIO DE 2010

FIRMADO: HERVE POMMERY, NOTARIO DE PARIS

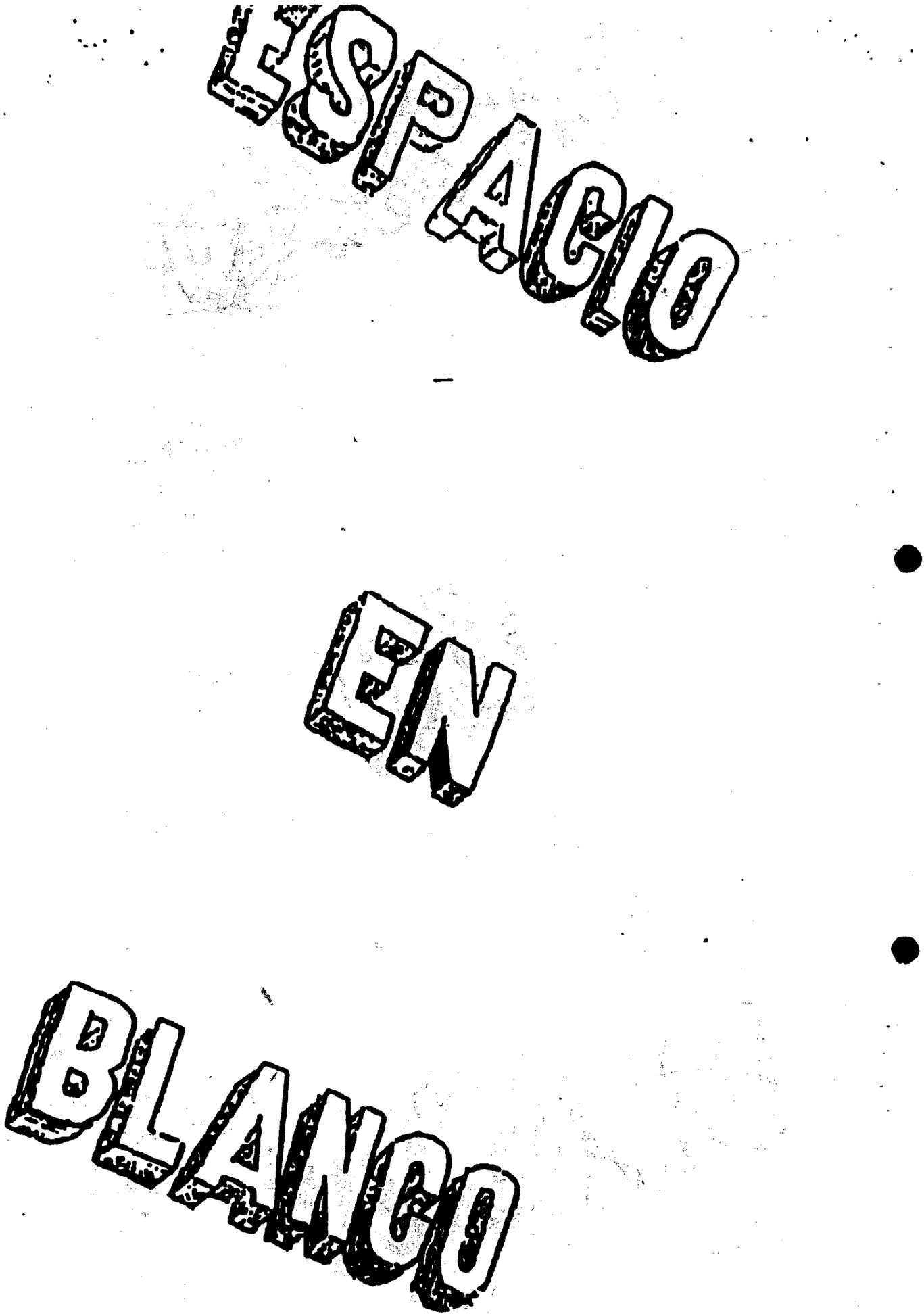
HAY SELLO DEL NOTARIO

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

3

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
26 JUL. 2010
QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA


ESPACIO
EN
BLANCO

15

TRADUCCION OFICIAL NO. 517/2010

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

2. PAÍS: REPÚBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: **EL ABOGADO HERVE POMMERY**
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

5. EN: PARÍS
6. EL: 8 DE JUNIO DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: **40355**
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla del documento. No implica que el contenido del documento sea verdadero ni que la República Francesa apruebe su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

HELENA URIBE DE LEMOINE

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA
26 JUL. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

4

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

7 700044 125990

AVENTIS, documento que está debidamente legalizado. -- Presente la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO** domiciliada en Bogotá, identificada como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública. ----------

---

---------- **HASTA AQUI LAS DECLARACIONES DEL INTERESADO** ----------

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. Leído, el presente instrumento público por el otorgante, dio su asentimiento y en prueba de ello lo firma junto con la suscrita Notaria quien en esta forma lo autoriza. ----------

DERECHOS NOTARIALES: $ 42.860.oo - - - - - - - - - - - - - -

IVA: $ 14.732.oo -

RECAUDO SUPERINTENDENCIA: $3.570.oo ----------

RECAUDO FONDO NACIONAL DE NOTARIADO: $3.570.oo ----------

RESOLUCIÓN 10301 DE DICIEMBRE 17 DE 2009 ----------

PAPEL NOTARIAL: El presente instrumento público se extendió y firmó en las hojas de papel notarial números: 7-700044-126454 7-700044-125990

EN BLANCO... EN BLANCO

ADRIANA ZAPATA GIRALDO

C.C. 51650961

TEL. 2110348

Representante Legal de **CAVELIER ABOGADOS**

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Amparo Quintero Arango
NOTARÍA
NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

AMPARO QUINTERO ARANGO

NOTARIA(O) SEXTA(O) (6) DE BOGOTÁ, D.C.

T . CAVELIER.Angelica.PE

NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

IMPRESO EN MAYO 1º DE 2010 POR POLYPRINT EDITORIAL LTDA. - NIT 830.060.980-5

ES FIEL Y DECIMA SEXTA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3870 DE FECHA 26 DE JULIO DE 2010.

COPIA QUE EXPIDO EN 12 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES , LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA, D.C. 03 DE NOVIEMBRE DE 2010

RESOLUCION 01 DE 2008

LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



AMP ARTURO
NOTA E BOGOTA

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
12 November 2009 (12.11.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/135590 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/4402 (2006.01)	*C07C 323/19* (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)	*C07C 235/54* (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)	*C07C 235/84* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	*C07C 323/62* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)	*C07D 213/64* (2006.01)
C07D 333/80 (2006.01)	*C07D 277/56* (2006.01)
C07D 333/32 (2006.01)	

(21) International Application Number:
PCT/EP2009/002917

(22) International Filing Date:
22 April 2009 (22.04.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
08290427.7 5 May 2008 (05.05.2008) EP
61/117,336 24 November 2008 (24.11.2008) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **SANOFI-AVENTIS** [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **SCHAEFER, Matthias** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **FERNER-STORFER, Josef** [AT/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **KADEREIT, Dieter** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **STROBEL, Hartmut** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **CZECHTIZKY, Werngard** [AT/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **CHEN, L., Charlie** [US/US]; c/o Sanofi-Aventis, 1041 Route 202-206, Mail Code: EWD-303A, Bridgewater NJ 08807 (US). **SAFAROVA, Alena** [CZ/US]; c/o Sanofi-Aventis, 1041 Route 202-206, Mail Code: EWD-303A, Bridgewater NJ 08807 (US). **WEICHSEL, Aleksandra** [US/US]; c/o Sanofi-Aventis, 1041 Route 202-206, Mail Code: EWD-303A, Bridgewater NJ 08807 (US). **PATEK, Marcel** [US/US]; c/o Sanofi-Aventis, 1041 Route 202-206, Mail Code: EWD-303A, Bridgewater NJ 08807 (US).

(74) Agent: **KUJATH, Eckard**; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Patents Germany, Industriepark Höchst, Geb. K 801, 65926 Frankfurt am Main (DE).

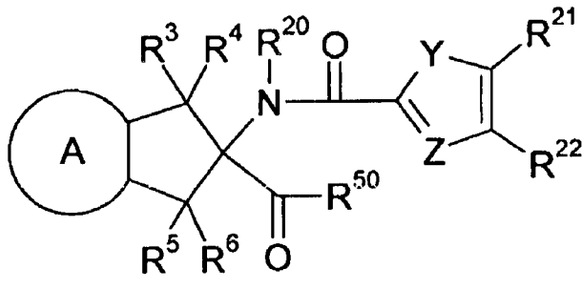
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BF, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(54) Title: ACYLAMINO-SUBSTITUTED FUSED CYCLOPENTANECARBOXYLIC ACID DERIVATIVES AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS



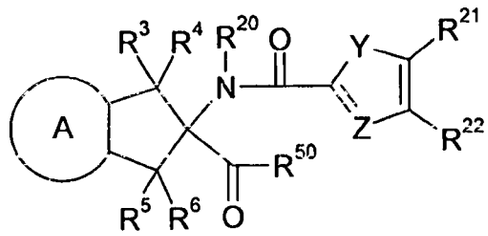
(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of the formula (I), wherein A, Y, Z, R^3 to R^6, R^{20} to R^{22} and R^{50} have the meanings indicated in the claims, which are valuable pharmaceutical active compounds. Specifically, they are inhibitors of the endothelial differentiation gene receptor 2 (Edg-2, EDG2), which is activated by lysophosphatidic acid (LPA) and is also termed as LPA_1 receptor, and are useful for the treatment of diseases such as atherosclerosis, myocardial infarction and heart failure, for example. The invention furthermore relates to processes for the preparation of the compounds of the formula (I), their use and pharmaceutical compositions comprising them.

WO 2009/135590 A1

Acylamino-substituted fused cyclopentanecarboxylic acid derivatives and their use as pharmaceuticals

The present invention relates to compounds of the formula I,



I

wherein A, Y, Z, R^3 to R^6, R^{20} to R^{22} and R^{50} have the meanings indicated below, which are valuable pharmaceutical active compounds. Specifically, they are inhibitors of the endothelial differentiation gene receptor 2 (Edg-2, EDG2), which is activated by lysophosphatidic acid (LPA) and is also termed as LPA_1 receptor, and are useful for the treatment of diseases such as atherosclerosis, myocardial infarction and heart failure, for example. The invention furthermore relates to processes for the preparation of the compounds of the formula I, their use and pharmaceutical compositions comprising them.

LPA is a group of endogenous lysophospholipid derivatives including 1-oleoyl-sn-glycerol 3-phosphate, for example. LPA activates G-protein-coupled receptors (GPCR's) from the endothelial differentiation gene receptor family which belong to the lysophospholipid receptors. LPA signaling exerts a variety of pleiotropic biological responses on many different cell types which interfere with processes such as cell proliferation, cell growth, cell hypertrophy, re-differentiation, cell retraction, cell contraction, cell migration, cell survival or inflammation. The Edg receptor family, originally identified as a family of orphan GPCR's, currently comprises eight different members which were recently termed according to their respective ligand as LPA receptors or S1P receptors (sphingosine-1-phosphate receptors). According to the nomenclature of the International Union of Basic and Clinical Pharmacology

(IUPHAR), LPA receptors Edg-2, Edg-4 and Edg-7 are now also termed as LPA_1, LPA_2 and LPA_3 receptor (cf. I. Ishii et al., Annu. Rev. Biochem. 73 (2004), 321-354).

LPA is generated mainly in the extracellular compartment by different pathways predominantly by the cancer cell motility factor autotaxin which was recently found to be identical with lysophospholipase D. LPA can also be generated by alternative routes involving phospholipase hydrolysis (PLA_1 and PLA_2) or other mechanisms such as de novo phospholipid synthesis. Although LPA, in contrast to other phospholipids, is highly soluble in water, in plasma it is carried by different binding proteins such as albumin and gelsolin which display a high affinity to LPA and from which it can be released. Under pathophysiological conditions, levels of LPA can be elevated to an undesirable amount and thus increase LPA-mediated signaling and lead to detrimental processes such as abnormal cell proliferation, for example. Blocking LPA signaling, for example by Edg-2 inhibitors, allows to prevent such processes.

For example, increased liberation of LPA was observed during platelet activation and blood clotting and at sites of inflammation (T. Sano et. al., J. Biol. Chem. 277 (2002), 21197-21206). After acute myocardial infarction (AMI) in humans, LPA serum levels were significantly raised in humans to about 6-fold higher concentrations, and LPA was regarded to be involved in the pathophysiological processes in the cardiovascular system related to AMI (X. Chen et al., Scand. J. Clin. Lab. Invest. 63 (2003), 497-503). The importance of LPA and its receptor Edg-2 for the pathophysiological processes after myocardial infarction such as cardiac remodeling and for the prevention of cardiac hypertrophy and heart failure was confirmed in further investigations (J. Chen et al., J. Cell. Biochem. 103 (2008), 1718-1731). LPA was shown to be generated during mild oxidation of low density lipoprotein (LDL) particles and to be accumulated in the lipid core of human atherosclerotic plaques (W. Siess et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 96 (1999), 6931-6936). Furthermore, LPA was identified as an important bioactive component of moxLDL (mildly oxidized low density lipoprotein) leading to platelet activation, and it was shown that the effects of LPA, moxLDL or lipid core extracts from human atherosclerotic plaques on platelet

activation could be abrogated by the Edg-2/Edg-7 receptor inhibitor dioctanoylglycerol pyrophosphate DGPP(8:0), implicating a causative role of LPA-mediated Edg receptor signaling in platelet aggregation and usefulness of such LPA receptor inhibitors in the treatment of cardiovascular diseases (E. Rother et al., Circulation 108 (2003), 741-747).

Further findings underline the detrimental role of LPA during initiation and progression of cardiovascular diseases such as atherosclerosis, left ventricular remodeling and heart failure. LPA leads to pertussis toxin-sensitive, NFκB (nuclear factor kappa B)-mediated pro-inflammatory responses of endothelial cells including upregulation of chemokines like monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and interleukin-8 (IL8) (A. Palmetshofer et al., Thromb. Haemost. 82 (1999), 1532-1537) and exposure of endothelial cell adhesion molecules like E-selectin or intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) (H. Lee et al., Am. J. Physiol. 287 (2004), C1657-C1666). Direct evidence for the involvement of Edg-2 receptors arises from recent studies which demonstrate that LPA induces oxidative stress in vascular smooth muscle cells and endothelial cells which was attenuated by pharmacological inhibition by DGPP(8:0) or THG1603, a specific Edg-2 receptor antagonist (U. Kaneyuki et al., Vascular Pharmacology 46 (2007), 286-292; S. Brault et al., Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 292 (2007), R1174-R1183). In vascular smooth muscle cells, LPA leads to pertussis toxin-sensitive Ca^{2+} release from internal stores, to activation of 42 kDa mitogen-activated protein kinase (p42MAPK) and to cell proliferation (S. Seewald et al., Atherosclerosis 130 (1997), 121-131). Intravascular injection of LPA was shown to induce neointima formation in vivo (K. Yoshida et al., Circulation 108 (2003),1746-1752). On isolated adult cardiac myocytes, LPA leads to cellular hypertrophy and to activation of different kinases known to be relevant for a hypertrophic response (Y.-J. Xu et al., Biochemical Pharmacology 59 (2000), 1163-1171). Studies on neonatal myocytes confirmed a role of LPA in the induction of hypertrophy and revealed the relevance of a rho kinase-dependent pathway (R. Hilal-Dandan et al., J. Mol. Cell. Cardiol. 36 (2004), 481-493). The relevance of rho kinase underlines the involvement of the Edg-2 receptors which, in contrast to Edg-7 receptors, are coupled to $G_{\alpha 12/13}$ proteins. LPA

furthermore attenuates the force of contraction in human myocardial ventricular and atrial preparations and impairs isoprenaline-induced fractional shortening of isolated adult rat ventricular myocytes. The latter effects were reverted after pre-incubation with pertussis toxin indicating the relevance of a GPCR-mediated and $G_{\alpha i/o}$-mediated pathway (B. Cremers et al., J. Mol. Cell. Cardiol. 35 (2003), 71-80). LPA was also found to lead to enhanced matrix generation and proliferation of cardiac fibroblasts (J. Chen et al., FEBS Letters 580 (2006), 4737-4745).

The importance of influencing Edg-2 receptor signaling and LPA-mediated effects for many diseases was confirmed by pharmacological approaches using specific tool compounds or Edg-2 receptor knock-out mice or by experimental silencing of the Edg-2 receptors. For example, the relevance of LPA-activated Edg receptors for renal diseases was demonstrated by different kinds of Edg-2/Edg-7 receptor inhibitors. In one approach, it was shown that the LPA-induced proliferative response of mesangial cells could be inhibited by the compound DGPP(8:0) (Y. Xing et al., Am. J. Physiol. Cell Physiol. 287 (2004), F1250-F1257). In another approach using the Edg-2/Edg-7 receptor inhibitor VPC12249 it was demonstrated in an in vivo model of mouse renal ischemia reperfusion that LPA displays a dual role in renoprotection. While Edg-4 receptor signaling was shown to be beneficial, Edg-2 and Edg-7 receptor signaling aggravated renal injury, most probably due to enhanced infiltration of leukocytes into the renal tissue, and should therefore be blocked for treating or preventing ischemia/reperfusion-induced acute renal failure (M. D. Okusa et al., Am. J. Physiol. Renal Physiol. 285 (2003), F565-F574). The crucial role of Edg-2 receptors in the development of tubulointerstitial fibrosis was confirmed in a model of unilateral ureteral obstruction (J. P. Pradere et al., J. Am. Soc. Nephrol. 18 (2007), 3110-3118). In this model, renal injury was attenuated in Edg-2 receptor knock-out mice or by pharmacological treatment with the Edg-2/Edg-7 receptor inhibitor Ki16425. The impact of the LPA/Edg-2 receptor system in pulmonary fibrosis and vascular leakage was recently confirmed by the finding that the bioactive content of LPA was increased in bronchoalveolar fluid of humans suffering from idiopathic pulmonary fibrosis. Edg-2 receptor knock-out mice were protected from bleomycin-

induced lung injury and vascular leakage, as compared to wild-type littermates (A. M. Tager et al., Nat. Med. 14 (2008), 45-54).

Direct involvement of Edg-2 receptors was recently demonstrated for the progression of bone metastasis in vivo. Progression was reduced under pharmacological treatment with the Edg-2/Edg-7 receptor inhibitor Ki16425 as well as after specific silencing of the Edg-2 receptors in the same order of magnitude (A. Boucharaba et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 103 (2006), 9643-9648). The relevance of Edg-2 receptors was also shown in vitro with respect to prostate cancer cell proliferation and metastatic potential of human colon carcinoma cells (R. Guo et al., Endocrinology 147 (2006), 4883-4892; D. Shida et al., Cancer Res. 63 (2003), 1706-1711).

The relevance of LPA-mediated Edg-2 receptor signaling was also demonstrated in an in vivo model of neuropathic pain. Intrathecal injection of LPA mimicked behavioral, morphological and biochemical alterations similar to those observed after peripheral nerve injury. Non-redundant function of Edg-2 receptors was demonstrated in Edg-2 receptor deficient mice which did not develop signs of neuropathic pain after nerve injury. Therefore, Edg-2 receptor signaling is regarded as crucial in the initiation of neuropathic pain (M. Inoue et al., Nat. Med. 10 (2004), 712-718). Thus, it is evident that inhibition of the Edg-2 receptor and the effects of LPA by suitable inhibitors is an attractive approach for treating various diseases.

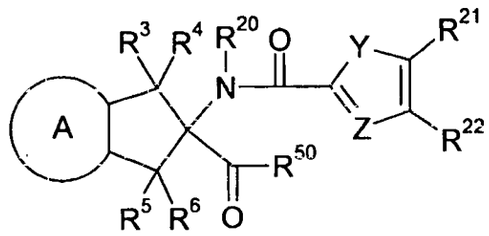
Certain compounds which exhibit Edg-2 inhibitory activity, have already been described. For example, as compounds which are structurally related to LPA, the above-mentioned compounds DGPP(8:0) or VPC12249 may be mentioned. In WO 02/29001 and WO 2005/115150 amino compounds comprising a phosphate group, phosphonate group or hydroxy group are described which have activity as agonists or antagonists of LPA receptors. LPA receptor antagonistic azole compounds which are characterized by a carbamate group in the 4-position of the azole ring, are described in EP 1258484. The use of azole compounds, further heterocycles and other compounds for modulating the Edg-2, Edg-3, Edg-4 and Edg-7 receptor is described in WO 03/062392. Compounds which have LPA receptor, especially

Edg-2, antagonistic activity and which comprise a β-alanine moiety carrying a biphenyl-2-carbonyl group on the amino group, or an alcohol group and at least three cyclic groups, are described in EP 1533294 and EP 1695955, respectively. But there still is a need for further Edg-2 inhibitors which exhibit a favorable property profile and can be used in the treatment of diseases such as the above-mentioned ones and other diseases in which LPA signaling and Edg-2 receptors play a role. The present invention satisfies this need by providing the acylamino-substituted fused cyclopentanecarboxylic acid derivatives of the formula I defined below.

Certain acylamino-substituted fused cyclopentanecarboxylic acid derivatives which structurally differ from the compounds of the invention, have already been described, such as the compound 2-benzoylamino-indane-2-carboxylic acid in R. Lohmar et al., Chem. Ber. 113 (1980), 3706-3715. 2-Acylamino-indane-2-carboxylic acids which are characterized by an aryl or heteroaryl substituent on the benzene ring of the indane moiety and which control the function of the GPR34 receptor and thereby inhibit histamine release, have been described in WO 2006/088246 (EP 1849465), among them the compounds of the formula I in which the fused cyclopentane ring depicted in formula I together with ring A is an indane ring which carries a 4-chlorophenyl substituent in the 5-position, the groups R^3 to R^6 and R^{20} are hydrogen, the group R^{50} is hydroxy or ethoxy and the cyclic residue containing the groups Y, Z, R^{21} and R^{22} is 4-(2-methyl-1H-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl, which residue may also be designated as 4-(2-methyl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-phenyl. The compounds of the formula I in which the fused cyclopentane ring depicted in formula I together with ring A is an unsubstituted indane ring, the groups R^3 to R^6 and R^{20} are hydrogen, the group R^{50} is hydroxy and the cyclic residue containing the groups Y, Z, R^{21} and R^{22} is 6,2',4'-trichlorobiphenyl-3-yl, 6-chloro-[1,1',4',1"]terphenyl-3-yl or 4-chloro-3-(2-phenylethynyl)-phenyl, have been described in WO 2006/044975 which relates to anti-tumor agents.

A subject of the present invention is a compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a

physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them,



I

wherein

ring A is a 3-membered to 7-membered cycloalkane ring, a benzene ring, or a monocyclic 5-membered or 6-membered aromatic heterocyclic ring which comprises 1 or 2 identical or different hetero ring members chosen from the series consisting of N, $N(R^0)$, O and S, wherein the cycloalkane ring is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine and $(C_1$-$C_4)$-alkyl, and the benzene ring and the heterocyclic rings are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_2$-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-$N(R^1)$-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-$N(R^{71})$-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-$N(R^1)$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^1-NH-$S(O)_2$-, R^1-$N(R^1)$-$S(O)_2$-, NC-, O_2N-, phenyl and Het;

Y is chosen from the series consisting of $N(R^{10})$, S, O, $C(R^{12})=C(R^{13})$, $N=C(R^{14})$ and $C(R^{15})=N$;

Z is chosen from the series consisting of N and $C(R^{16})$;

R^0 is chosen from the series consisting of hydrogen and R^2;

R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} and R^{58} are, independently of each other group R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} and R^{58}, chosen from the series consisting of $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_2$-$C_6)$-alkenyl, $(C_2$-$C_6)$-alkynyl, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl and

(C_3-C_7)-cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl- which are all optionally substituted by one or more identical or different substituents R^{70};

R^3 and R^5 are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen, (C_1-C_4)-alkyl, phenyl-(C_1-C_4)-alkyl-, phenyl and hydroxy;

R^4 and R^6 are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl;

R^{10} is chosen from the series consisting of hydrogen and R^{11};

R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} and R^{16} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_1-C_4)-alkyl-O-, (C_1-C_4)-alkyl-$S(O)_m$-, H_2N-, (C_1-C_4)-alkyl-NH-, (C_1-C_4)-alkyl-N((C_1-C_4)-alkyl)-, (C_1-C_4)-alkyl-C(O)-, NC- and O_2N-;

R^{20} is chosen from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl;

one of the groups R^{21} and R^{22} is a group of the formula II

$$R^{24}-R^{23}- \qquad II$$

and the other of the groups R^{21} and R^{22} is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, R^{30}, HO-, R^{30}-O-, R^{30}-C(O)-O-, R^{30}-$S(O)_2$-O-, R^{30}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{30}-NH-, R^{30}-N(R^{30})-, R^{30}-C(O)-NH-, R^{30}-C(O)-N(R^{71})-, R^{30}-$S(O)_2$-NH-, R^{30}-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^{30}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{30}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{30}-NH-C(O)-, R^{30}-N(R^{30})-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{30}-NH-$S(O)_2$-, R^{30}-N(R^{30})-$S(O)_2$-, NC-, O_2N- and Het^1;

R^{23} is a direct bond or a chain consisting of 1 to 5 chain members of which 0, 1 or 2 chain members are identical or different hetero chain members chosen from the series consisting of N(R^{25}), O, S, S(O) and $S(O)_2$, but two hetero chain members can be present in adjacent positions only if one of them is chosen from the series

consisting of S(O) and $S(O)_2$ and the other is chosen from the series consisting of $N(R^{25})$, O and S, and the other chain members are identical or different groups $C(R^{26})(R^{26})$, wherein two adjacent groups $C(R^{26})(R^{26})$ can be connected to each other by a double bond or a triple bond;

R^{24} is chosen from the series consisting of hydrogen, R^{31}, HO-, R^{31}-O-, R^{31}-C(O)-O-, R^{31}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{31}-NH-, R^{31}-$N(R^{31})$-, R^{31}-C(O)-NH-, R^{31}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{31}-$S(O)_2$-NH-, R^{31}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{31}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{31}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{31}-NH-C(O)-, R^{31}-$N(R^{31})$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{31}-NH-$S(O)_2$-, R^{31}-$N(R^{31})$-$S(O)_2$-, NC- and a 3-membered to 10-membered, monocyclic, bicyclic or tricyclic ring which is saturated or unsaturated and contains 0, 1, 2 or 3 identical or different hetero ring members chosen from the series consisting of N, $N(R^{32})$, O, S, S(O) and $S(O)_2$, which ring is optionally substituted on ring carbon atoms by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-C(O)-O-, R^{33}-$S(O)_2$-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, H_2N-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-NH-, H_2N-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-, NC-, O_2N-, oxo, phenyl and Het,

provided that the total number of C, N, O and S atoms which is present in the two groups R^{23} and R^{24}, is at least 5;

R^{25} is chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_4)$-alkyl;

R^{26}, independently of each other group R^{26}, is chosen from the series consisting of hydrogen, fluorine, $(C_1$-$C_4)$-alkyl and HO-, or two groups R^{26} bonded to the same carbon atom together are oxo, or two of the groups R^{26} or one group R^{25} and one group R^{26}, together with the comprised chain members, form a 3-membered to 7-membered monocyclic ring which is saturated and contains 0, 1 or 2 identical or different hetero ring members chosen from the series consisting of N, $N(R^{34})$, O, S,

S(O) and $S(O)_2$, which ring is optionally substituted on ring carbon atoms by one more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine and $(C_1$-$C_4)$-alkyl;

R^{31} is chosen from the series consisting of $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_2$-$C_6)$-alkenyl and $(C_2$-$C_6)$-alkynyl which are all optionally substituted by one or more identical or different substituents R^{70};

R^{32} and R^{34} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen, R^{35}, R^{35}-$S(O)_2$-, R^{35}-C(O)-, R^{35}-O-C(O)-, phenyl and Het;

R^{50} is chosen from the series consisting of R^{51}-O- and R^{52}-N(R^{53})-;

R^{51} is chosen from the series consisting of hydrogen and R^{54};

R^{52} is chosen from the series consisting of hydrogen, R^{55}, NC- and R^{56}-$S(O)_2$-;

R^{53} is chosen from the series consisting of hydrogen and R^{57};

R^{56} is chosen from the series consisting of R^{58} and phenyl;

R^{60}, independently of each other group R^{60}, is chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_4)$-alkyl;

R^{70} is chosen from the series consisting of HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, R^{71}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{71}-NH-, R^{71}-N(R^{71})-, R^{71}-C(O)-NH-, R^{71}-C(O)-N(R^{71})-, R^{71}-$S(O)_2$-NH-, R^{71}-$S(O)_2$-N(R^{71})-, HO-C(O)-, R^{71}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{71}-NH-C(O)-, R^{71}-N(R^{17})-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{71}-NH-$S(O)_2$-, R^{71}-N(R^{71})-$S(O)_2$-, NC-, oxo, phenyl and Het^2;

R^{71}, independently of each other group R^{71}, is chosen from $(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(C_3$-$C_4)$-cycloalkyl and $(C_3$-$C_4)$-cycloalkyl-$(C_1$-$C_2)$-alkyl-;

Het, independently of each other group Het, is a monocyclic 4-membered to 7-membered heterocyclic ring which comprises 1, 2 or 3 identical or different hetero ring members chosen from the series consisting of N, N(R^{60}), O, S, S(O) and $S(O)_2$, which ring is saturated or unsaturated and is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl and R^{70};

Het^1 is a monocyclic 4-membered to 7-membered heterocyclic ring which comprises 1 or 2 identical or different hetero ring members chosen from the series consisting of N, N(R^{60}), O, S, S(O) and $S(O)_2$, which ring is saturated and is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine and (C_1-C_4)-alkyl;

Het^2 is a monocyclic 5-membered or 6-membered heterocyclic ring which comprises 1, 2 or 3 identical or different hetero ring members chosen from the series consisting of N, N(R^{60}), O and S, which ring is aromatic and is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O- and NC-;

m, independently of each other number m, is an integer chosen from the series consisting of 0, 1 and 2;

phenyl, independently of each other group phenyl, is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O- and NC-, unless specified otherwise;

cycloalkyl, independently of each other group cycloalkyl, and independently of any other substituents on cycloalkyl, is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine and (C_1-C_4)-alkyl;

alkyl, alkenyl and alkynyl, independently of each other group alkyl, alkenyl and alkynyl, and independently of any other substituents on alkyl, alkenyl and alkynyl, is optionally substituted by one or more fluorine substituents;

provided that the compound of the formula I is not 2-[(6,2',4'-trichlorobiphenyl-3-carbonyl)amino]indane-2-carboxylic acid, 2-[6-chloro-[1,1',4',1"]terphenyl-3-carbonyl)amino]indane-2-carboxylic acid, 2-(4-chloro-3-phenylethynyl-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid, 5-(4-chloro-phenyl)-2-[4-(2-methyl-1H-benzoimidazol-1-ylmethyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid or 5-(4-chloro-phenyl)-2-[4-(2-methyl-1H-benzoimidazol-1-ylmethyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid ethyl ester.

If structural elements such as groups, substituents or numbers, for example, can occur several times in the compounds of the formula I, they are all independent of each other and can in each case have any of the indicated meanings, and they can in each case be identical to or different from any other such element. In a dialkylamino group, for example, the alkyl groups can be identical or different.

Alkyl groups, i.e. saturated hydrocarbon residues, can be linear (straight-chain) or branched. This also applies if these groups are substituted or are part of another group, for example an alkyl-O- group (alkyloxy group, alkoxy group) or an HO-substituted alkyl group (hydroxyalkyl group). Depending on the respective definition, the number of carbon atoms in an alkyl group can be 1, 2, 3, 4, 5 or 6, or 1, 2, 3 or 4, or 1, 2 or 3, or 1 or 2, or 1. Examples of alkyl are methyl, ethyl, propyl including n-propyl and isopropyl, butyl including n-butyl, sec-butyl, isobutyl and tert-butyl, pentyl including n-pentyl, 1-methylbutyl, isopentyl, neopentyl and tert-pentyl, and hexyl including n-hexyl, 3,3-dimethylbutyl and isohexyl. Examples of alkyl-O- groups are methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, n-pentoxy. Examples of alkyl-$S(O)_m$- are methylsulfanyl- (CH_3-S-), methanesulfinyl- (CH_3-S(O)-), methanesulfonyl (CH_3-$S(O)_2$-), ethylsulfanyl- (CH_3-CH_2-S-), ethanesulfinyl- (CH_3-CH_2-S(O)-), ethanesulfonyl (CH_3-CH_2-$S(O)_2$-), 1-methylethylsulfanyl- ((CH_3)$_2$CH-S-), 1-methylethanesulfinyl- ((CH_3)$_2$CH-S(O)-), 1-methylethanesulfonyl

$((CH_3)_2CH\text{-}S(O)_2\text{-})$. In one embodiment of the invention the number m is chosen from 0 and 2, wherein all numbers m are independent of each other and can be identical or different. In another embodiment the number m in any of its occurrences is, independent of its meaning in other occurrences, 0. In another embodiment the number m in any of its occurrences is, independent of its meaning in other occurrences, 2.

A substituted alkyl group can be substituted in any positions, provided that the respective compound is sufficiently stable and is suitable as a pharmaceutical active compound. The prerequisite that a specific group and a compound of the formula I are sufficiently stable and suitable as a pharmaceutical active compound, applies in general with respect to the definitions of all groups in the compounds of the formula I. An alkyl group which is optionally substituted by one or more fluorine substituents can be unsubstituted, i.e. not carry fluorine substituents, or substituted, for example by 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 or 11 fluorine substituents, or by 1, 2, 3, 4 or 5 fluorine substituents, which can be located in any positions. For example, in a fluoro-substituted alkyl group one or more methyl groups can carry three fluorine substituents each and be present as trifluoromethyl groups, and/or one or more methylene groups (CH_2) can carry two fluorine substituents each and be present as difluoromethylene groups. The explanations with respect to the substitution of a group by fluorine also apply if the group additionally carries other substituents and/or is part of another group, for example of an alkyl-O- group. Examples of fluoro-substituted alkyl groups are trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 1-fluoroethyl, 1,1-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, pentafluoroethyl, 3,3,3-trifluoropropyl, 2,2,3,3,3-pentafluoropropyl, 4,4,4-trifluorobutyl and heptafluoroisopropyl. Examples of fluoro-substituted alkyl-O- groups are trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, pentafluoroethoxy and 3,3,3-trifluoropropoxy. Examples of fluoro-substituted alkyl-$S(O)_m$- groups are trifluoromethylsulfanyl- (CF_3-S-), trifluoromethanesulfinyl- (CF_3-S(O)-) and trifluoromethanesulfonyl (CF_3-$S(O)_2$-).

The above explanations with respect to alkyl groups apply correspondingly to unsaturated hydrocarbon residues, i.e. alkenyl groups, which in one embodiment of

the invention contain one double bond, and alkynyl groups, which in one embodiment of the invention contain one triple bond. Thus, for example, alkenyl groups and alkynyl groups can likewise be linear or branched, and substituted alkenyl and alkynyl groups can be substituted in any positions, provided that the resulting compound is sufficiently stable and is suitable as a pharmaceutical active compound. Double bonds and triple bonds can be present in any positions. The number of carbon atoms in an alkenyl or alkynyl group can be 2, 3, 4, 5 or 6, for example 2, 3, 4 or 5. Examples of alkenyl and alkynyl are ethenyl (vinyl), prop-1-enyl, prop-2-enyl (allyl), but-2-enyl, 2-methylprop-2-enyl, 3-methylbut-2-enyl, hex-3-enyl, hex-4-enyl, 4-methylhex-4-enyl, prop-1-ynyl, prop-2-ynyl (propargyl), but-2-ynyl, but-3-ynyl, 4-methylpent-2-ynyl, hex-4-ynyl and hex-5-ynyl. In one embodiment of the invention, an alkenyl or alkynyl group contains at least three carbon atoms and is bonded to the remainder of the molecule via a carbon atom which is not part of a double bond or triple bond.

The above explanations with respect to alkyl groups apply correspondingly to alkanediyl groups (divalent alkyl groups) including chains of one or more groups $C(R^{26})(R^{26})$ which latter groups as such and chains of such groups are alkanediyl groups in case R^{26} is chosen from hydrogen and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, or are substituted alkanediyl groups in case any of the groups R^{26} has a meaning different from hydrogen and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl. Likewise, the alkyl part of a substituted alkyl group can also be regarded as an alkanediyl group. Thus, alkanediyl groups can also be linear or branched, the bonds to the adjacent groups can be located in any positions and can start from the same carbon atom or from different carbon atoms, and they can be substituted by fluorine substituents. Examples of alkanediyl groups are $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$. Examples of fluoro-substituted alkanediyl groups, which can contain 1 2, 3, 4, 5 or 6 fluorine substituents, for example, are $-CHF-$, $-CF_2-$, $-CF_2-CH_2-$, $-CH_2-CF_2-$, $-CF_2-CF_2-$, $-CF(CH_3)-$, $-C(CF_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CF_2-$, $-CF_2-C(CH_3)_2-$. Further, the above explanations apply correspondingly to divalent residues of unsaturated hydrocarbons, i.e. unsaturated alkanediyl groups such as alkenediyl groups and

alkynediyl groups, which groups can occur in the group R^{23} in case two adjacent groups $C(R^{26})(R^{26})$ are connected to each other by a double bond or triple bond and which groups in one embodiment of the invention contain one double bond or one triple bond, respectively, which can be present in any positions, and which groups are optionally substituted by fluorine substituents. Examples of such unsaturated divalent groups are -CH=CH-, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, -C≡C-, $-CH_2-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-C\equiv C-$, $-C\equiv C-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$.

The number of ring carbon atoms in a (C_3-C_7)-cycloalkyl group can be 3, 4, 5, 6 or 7. Examples of cycloalkyl are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl. Cycloalkyl groups which are optionally substituted by one or more (C_1-C_4)-alkyl substituents, can be unsubstituted, i.e. not carry alkyl substituents, or substituted, for example by 1, 2, 3 or 4 identical or different (C_1-C_4)-alkyl substituents, for example by methyl groups, which substituents can be located in any positions. Examples of such alkyl-substituted cycloalkyl groups are 1-methylcyclopropyl, 2,2-dimethylcyclopropyl, 1-methylcyclopentyl, 2,3-dimethylcyclopentyl, 1-methylcyclohexyl, 4-methylcyclohexyl, 4-isopropylcyclohexyl, 4-tert-butylcyclohexyl and 3,3,5,5-tetramethylcyclohexyl. Cycloalkyl groups which are optionally substituted by one or more fluorine substituents, can be unsubstituted, i.e. not carry fluorine substituents, or substituted, for example by 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 or 11 fluorine substituents, or by 1, 2, 3, 4, 5 or 6 fluorine substituents. The fluorine substituents can be located in any positions of the cycloalkyl group and can also be located in an alkyl substituent on the cycloalkyl group. Examples of fluoro-substituted cycloalkyl groups are 1-fluorocyclopropyl, 2,2-difluorocyclopropyl, 3,3-difluorocyclobutyl, 1-fluorocyclohexyl, 4,4-difluorocyclohexyl and 3,3,4,4,5,5-hexafluorocyclohexyl. Cycloalkyl groups can also be substituted simultaneously by fluorine and alkyl. Examples of the group (C_3-C_7)-cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl- are cyclopropylmethyl-, cyclobutylmethyl-, cyclopentylmethyl-, cyclohexylmethyl-, cycloheptylmethyl-, 1-cyclopropylethyl-, 2-cyclopropylethyl-, 1-cyclobutylethyl-, 2-cyclobutylethyl-, 1-cyclopentylethyl-, 2-cyclopentylethyl-, 1-cyclohexylethyl-, 2-cyclohexylethyl-, 1-cycloheptylethyl-, 2-cycloheptylethyl-. The explanations with respect cycloalkyl groups apply correspondingly to unsaturated cycloalkyl groups such as cycloalkenyl

groups which can occur in the group R^{24} and which in one embodiment of the invention contain one double bond which can be present in any positions, and divalent cycloalkyl groups (cycloalkanediyl groups), which latter groups can occur in case two of the groups R^{26} together with the comprised chain members form a ring. Likewise, the cycloalkyl part of a substituted cycloalkyl group can also be regarded as a cycloalkanediyl group. Thus, for example, the bonds through which a cycloalkanediyl group, such as a ring formed by two of the groups R^{26} together with the comprised chain members, is connected to the adjacent groups, can be located in any positions and can start from the same ring carbon atom or from different ring carbon atoms.

In substituted phenyl groups, including phenyl groups which represent the 3-membered to 10-membered, monocyclic, bicyclic or tricyclic ring representing R^{24}, the substituents can be located in any positions. In monosubstituted phenyl groups, the substituent can be located in the 2-position, the 3-position or the 4-position. In disubstituted phenyl groups, the substituents can be located in 2,3-position, 2,4-position, 2,5-position, 2,6-position, 3,4-position or 3,5-position. In trisubstituted phenyl groups, the substituents can be located in 2,3,4-position, 2,3,5-position, 2,3,6-position, 2,4,5-position, 2,4,6-position or 3,4,5-position. If a phenyl group carries four substituents, some of which can be fluorine atoms, for example, the substituents can be located in 2,3,4,5-position, the 2,3,4,6-position or 2,3,5,6-position. If a polysubstituted phenyl group or any other polysubstituted group such as a heteroaryl group carries different substituents, each substituent can be located in any suitable position, and the present invention comprises all positional isomers. The number of substituents in a substituted phenyl group can be 1, 2, 3, 4 or 5. In one embodiment of the invention, a substituted phenyl group, and likewise another substituted group such as a heteroaryl group, carries 1, 2 or 3, for example 1 or 2, identical or different substituents.

In heterocyclic groups, including the groups Het, Het^1 and Het^2 and heterocyclic rings which can be present in structural elements in the compounds of the formula I such as the ring A or the 3-membered to 10-membered ring representing R^{24} or a ring

formed by a group R^{25} and a group R^{26} together with the comprised chain members, for example, the hetero ring members specified in the respective definition can be present in any combination and located in any suitable ring positions, provided that the resulting group and the compound of the formula I are sufficiently stable and suitable as a pharmaceutical active compound. In one embodiment of the invention two oxygen atoms in any heterocyclic ring in the compounds of the formula I cannot be present in adjacent ring positions. In another embodiment two hetero ring members from the series consisting of O, S and N atoms carrying a hydrogen atom or a substituent, cannot be present in adjacent ring positions. Examples of such series are the hetero ring members O, S and N(R^{32}), or O, S and N(R^{34}), or O, S and N(R^{60}). In another embodiment of the invention two hetero ring members from the series consisting of S(O) and $S(O)_2$ cannot be present in adjacent ring positions. In an aromatic heterocyclic ring the choice of hetero ring members and their positions is limited by the prerequisite that the ring is aromatic, i.e. it comprises a cyclic system of six delocalized pi electrons. The residue of a monocyclic, 5-membered or 6-membered, aromatic heterocyclic ring, which can occur in the groups Het, Het^2 and the 3-membered to 10 membered ring representing R^{24}, for example, can also be designated as monocyclic, 5-membered or 6-membered heteroaryl group. The ring nitrogen atom in such a heteroaryl group which carries the group R^{32} or R^{60}, respectively, is the ring nitrogen atom in a 5-membered ring such as pyrrole, pyrazole, imidazole or triazole to which an exocyclic atom or group such as a hydrogen atom is bonded, and can be present once only in a 5-membered aromatic ring just as the hetero ring members O and S. Examples of rings from which such a heteroaryl group can be derived are pyrrole, furan, thiophene, imidazole, pyrazole, triazoles including [1,2,3]triazole and [1,2,4]triazole, oxazole ([1,3]oxazole), isoxazole ([1,2]oxazole), thiazole ([1,3]thiazole), isothiazole ([1,2]thiazole), oxadiazoles including [1,2,4]oxadiazole, [1,3,4]oxadiazole and [1,2,5]oxadiazole, thiadiazoles including [1,3,4]thiadiazole, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, triazines including [1,2,3]triazine, [1,2,4]triazine and [1,3,5]triazine. These explanations with respect to monocyclic, 5-membered or 6-membered heteroaryl groups apply correspondingly to the monocyclic, 5-membered or 6-membered, aromatic heterocyclic ring representing the ring A in formula I in which the ring nitrogen atom

carrying the group R^0 can likewise be present once only in a 5-membered ring such as pyrrole, pyrazole or imidazole. Just so, the hetero ring members O and S can be present once only in the ring A. In one embodiment of the invention, a monocyclic, 5-membered or 6-membered heteroaryl group comprises one or two identical or different hetero ring members, in another embodiment of the invention such a heteroaryl group comprises one hetero ring member, which are defined as indicated, and in another embodiment of the invention such a heteroaryl is chosen from thiophenyl, thiazolyl and pyridinyl. A monocyclic, 5-membered or 6-membered heteroaryl group can be bonded via any ring carbon atom or, in the case of a 5-membered ring comprising a hetero ring member $N(R^{32})$ or $N(R^{60})$, via a ring nitrogen atom, wherein in the latter case the bond via which the heteroaryl group is attached to the remainder of the molecule, replaces the group R^{32} or R^{60}. In one embodiment of the invention, a monocyclic, 5-membered or 6-membered heteroaryl group is bonded via a ring carbon atom. For example, a thiophenyl group (thienyl group) can be thiophen-2-yl (2-thienyl) or thiophen-3-yl (3-thienyl), furanyl can be furan-2-yl or furan-3-yl, pyridinyl (pyridyl) can be pyridin-2-yl, pyridin-3-yl or pyridin-4-yl, pyrazolyl can be 1H-pyrazol-3-yl, 1H-pyrazol-4-yl or 2H-pyrazol-3-yl, imidazolyl can be 1H-imidazol-1-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1H-imidazol-4-yl or 3H-imidazolyl-4-yl, thiazolyl can be thiazol-2-yl, thiazol-4-yl or thiazol-5-yl.

In substituted monocyclic, 5-membered or 6-membered heteroaryl groups, the substituents can be located in any positions, for example in a thiophen-2-yl group or a furan-2-yl group in the 3-position and/or in the 4-position and/or in the 5-position, in a thiophen-3-yl group or a furan-3-yl group in the 2-position and/or in the 4-position and/or in the 5-position, in a pyridin-2-yl group in the 3-position and/or in the 4-position and/or in the 5-position and/or in the 6-position, in a pyridin-3-yl group in the 2-position and/or in the 4-position and/or in the 5-position and/or in the 6-position, in a pyridin-4-yl group in the 2-position and/or in the 3-position and/or in the 5-position and/or in the 6-position. In one embodiment of the invention, a substituted monocyclic, 5-membered or 6-membered heteroaryl group is substituted by 1, 2 or 3, for example 1 or 2, identical or different substituents. Generally, besides optionally carrying the substituents indicated in the definition of the group, suitable ring nitrogen

atoms in a monocyclic, 5-membered or 6-membered heteroaryl group as well as in other heterocyclic groups, for example in a 3-membered to 10-membered, monocyclic, bicyclic or tricyclic ring representing R^{24} or in the aromatic ring A or the aromatic ring comprising the groups Y and Z which are depicted in formula I, for example the nitrogen atom in a pyridinyl group or a nitrogen atom in a [1,2,5]oxadiazolyl group, can also carry an oxido substituent $-O^-$ and be present as an N-oxide.

The above explanations with respect to monocyclic, 5-membered or 6-membered aromatic heterocyclic groups apply correspondingly to the bicyclic aromatic heterocyclic groups discussed below which can occur in the 3-membered to 10-membered ring representing R^{24} and which can also be designated as a bicyclic heteroaryl group.

Besides monocyclic, 5-membered or 6-membered, aromatic heterocyclic groups, the group Het comprises monocyclic, 4-membered to 7-membered, partially unsaturated, i.e. non-aromatic, heterocyclic groups and 4-membered to 7-membered, saturated, heterocyclic groups. 4-membered to 7-membered, saturated, heterocyclic groups are also comprised by the group Het^1. The rings of the groups Het and Het^1 thus can be 4-membered, 5-membered, 6-membered or 7-membered, for example 5-membered or 6-membered. In one embodiment of the invention, a partially unsaturated group Het comprises one or two, in another embodiment one, double bonds within the ring which can be present in any position. In one embodiment of the invention, a 4-membered group Het is saturated. In one embodiment of the invention, a group Het is a 4-membered to 7-membered saturated group or a 5-membered or 6-membered aromatic group, in another embodiment a group Het is a is a 4-membered to 7-membered saturated group, and in another embodiment a group Het is a 5-membered or 6-membered aromatic group. The groups Het and Het^1 can be bonded via any ring carbon atom or ring nitrogen atom. Examples of groups Het and Het^1 are azetidinyl including azetidin-1-yl, oxetanyl including oxetan-3-yl, tetrahydrofuranyl including tetrahydrofuran-2-yl and tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydrothiophenyl including tetrahydrothiophen-2-yl and tetrahydrothiophen-3-yl, 1-oxo-tetrahydrothiophenyl

including 1-oxo-tetrahydrothiophen-2-yl and 1-oxo-tetrahydrothiophen-3-yl, 1,1-dioxo-tetrahydrothiophenyl including 1,1-dioxo-tetrahydrothiophen-2-yl and 1,1-dioxo-tetrahydrothiophen-3-yl, pyrrolidinyl including pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl and pyrrolidin-3-yl, tetrahydropyranyl including tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-3-yl and tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyranyl including tetrahydrothiopyran-2-yl, tetrahydrothiopyran-3-yl and tetrahydrothiopyran-4-yl, piperidinyl including piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl and piperidin-4-yl, 1,2,3,4-tetrahydropyridinyl including 1,2,3,4-tetrahydropyridin-1-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl including 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl, oxepanyl including oxepan-2-yl, oxepan-3-yl and oxepan-4-yl, azepanyl including azepan-1-yl, azepan-2-yl, azepan-3-yl and azepan-4-yl, 1,3-dioxolanyl including 1,3-dioxolan-2-yl and 1,3-dioxolan-4-yl, imidazolidinyl including imidazolidin-1-yl, imidazolidin-2-yl and imidazolidin-4-yl, [1,3]oxazolidinyl including [1,3]oxazolidin-2-yl, [1,3]oxazolidin-3-yl, [1,3]oxazolidin-4-yl and [1,3]oxazolidin-5-yl, [1,3]thiazolidinyl including [1,3]thiazolidin-2-yl, [1,3]thiazolidin-3-yl, [1,3]thiazolidin-4-yl and [1,3]thiazolidin-5-yl, [1,3]dioxanyl including [1,3]dioxan-2-yl, [1,3]dioxan-4-yl and [1,3]dioxan-5-yl, [1,4]dioxanyl including [1,4]dioxan-2-yl, piperazinyl including piperazin-1-yl and piperazin-2-yl, morpholinyl including morpholin-2-yl, morpholin-3-yl and morpholin-4-yl, thiomorpholinyl including thiomorpholin-2-yl, thiomorpholin-3-yl and thiomorpholin-4-yl, 1-oxo-thiomorpholinyl including 1-oxo-thiomorpholin-2-yl, 1-oxo-thiomorpholin-3-yl and 1-oxo-thiomorpholin-4-yl, 1,1-dioxo-thiomorpholinyl including 1,1-dioxo-thiomorpholin-2-yl, 1,1-dioxo-thiomorpholin-3-yl and 1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl, [1,3]diazepanyl, [1,4]diazepanyl, [1,4]oxazepanyl or [1,4]thiazepanyl. Besides by oxo groups in the ring members S(O) and $S(O)_2$ and alkyl groups representing R^{60}, the groups Het and Het^1 are optionally substituted on ring carbon atoms by one or more, for example 1, 2, 3, 4 or 5, or 1, 2, 3 or 4, or 1, 2 or 3, identical or different substituents as indicated, which can be located in any positions.

The 3-membered to 10-membered, monocyclic, bicyclic or tricyclic ring which is saturated or unsaturated and which contains 0, 1, 2 or 3 identical or different hetero ring members chosen from the series consisting of N, $N(R^{32})$, O, S, S(O) and $S(O)_2$, which ring can represent R^{24}, can comprise 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10 ring members. In

one embodiment of the invention, a bicyclic and tricyclic ring is fused or bridged. An unsaturated ring can be partially unsaturated and contain, for example, one or two double bonds within the ring, or, in the case of a monocyclic or bicyclic ring, be aromatic in one or both rings, and altogether the number of double bonds within an unsaturated ring can be one, two, three, four or five. In a bicyclic ring, the two individual rings can independently of each other be saturated or partially unsaturated or aromatic, and in a tricyclic ring the individual rings, independently of each other, can in particular be saturated or partially unsaturated. In one embodiment of the invention, a 3-membered or 4-membered ring is saturated. The 3-membered to 10-membered, monocyclic, bicyclic or tricyclic ring can be a carbocyclic ring, i.e. contain 0 (zero) hetero ring members, or a heterocyclic ring in which hetero ring members can be present as indicated above. In a bicyclic heterocyclic ring one or both individual rings can contain hetero ring members, and in a tricyclic ring one or more individual rings can contain hetero ring members. In case nitrogen atoms are present as hetero ring members in a bicyclic or tricyclic ring, they can also be present at a fusion position or a bridgehead position. The free bond via which the ring is bonded to the group R^{23}, can be located at any suitable ring carbon atom or ring nitrogen atom. In one embodiment of the invention the free bond is located at a ring carbon atom. In general, besides by oxo groups in the ring members S(O) and $S(O)_2$ and substituents R^{32} on ring nitrogen atoms, the 3-membered to 10 membered ring is optionally substituted on ring carbon atoms by one or more, for example 1, 2, 3, 4 or 5, or 1, 2, 3 or 4, or 1, 2 or 3, identical or different substituents as indicated, which can be located in any positions.

The 3-membered to 10-membered, monocyclic, bicyclic or tricyclic ring comprises $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl groups, phenyl groups, and monocyclic, 5-membered or 6-membered aromatic heterocyclic groups and monocyclic 4-membered to 7-membered partially unsaturated and saturated groups as are comprised by the definitions of the groups Het, Het^1 and Het^2. All these groups thus are examples of the said 3-membered to 10-membered ring, and all explanations given above with respect to these groups apply correspondingly to the said 3-membered to 10-membered ring unless specified otherwise in the definition of the said 3-membered to

10-membered ring. Thus, for example, the substituents in these groups, such as in a phenyl group which represents the said 3-membered to 10-membered ring, or in a monocyclic 5-membered or 6-membered aromatic heterocyclic group representing the group Het or Het^2 which represents the said 3-membered to 10-membered ring, can then be as is specified in the definition of R^{24}. As further examples of cyclic groups which are comprised by the said 3-membered to 10-membered ring, (C_5-C_7)-cycloalkenyl groups, naphthalenyl groups and hydrogenated naphthalenyl groups, indenyl groups and hydrogenated indenyl groups, bicyclic heterocyclic groups, and bicycloalkyl, bicycloalkenyl and tricycloalkyl groups and hetero analogs thereof may be mentioned.

In a (C_5-C_7)-cycloalkenyl group representing R^{24}, the number of ring carbon atoms can be 5, 6 or 7. Examples of cycloalkenyl groups are cyclopentenyl including cyclopent-1-enyl, cyclopent-2-enyl and cyclopent-3-enyl, cyclohexyl including cyclohex-1-enyl, cyclohex-2-enyl and cyclohex-3-enyl, and cycloheptyl including cyclohept-1-enyl, cyclohept-2-enyl, cyclohept-3-enyl and cyclohept-4-enyl. Cycloalkenyl groups representing R^{24} can be unsubstituted or substituted as indicated with respect to the 3-membered to 10-membered ring representing R^{24}, for example by one or more, or 1, 2, 3 or 4, or 1, 2 or 3, identical or different (C_1-C_4)-alkyl substituents, for example by methyl groups, which can be located in any positions. Examples of such alkyl-substituted cycloalkenyl groups are 1-methylcyclopent-2-enyl, 1-methylcyclopent-3-enyl, 2,3-dimethylcyclohex-2-enyl and 3,4-dimethylcyclohex-3-enyl. Cycloalkenyl groups also are optionally substituted by one or more fluorine substituents, i.e., they can be unsubstituted by fluorine and not carry any fluorine substituents, or substituted, for example by 1, 2, 3, 4, 5, 6 or 7, or by 1, 2, 3, 4 or 5, or by 1, 2, 3 or 4, fluorine substituents. Cycloalkenyl groups can also be substituted simultaneously by fluorine and alkyl. The fluorine atoms can be located in any positions of the cycloalkenyl group and can also be located in an alkyl substituent on the cycloalkenyl group. Examples of fluoro-substituted cycloalkyl groups are 1-fluorocyclohex-2-enyl, 1-fluorocyclohex-3-enyl and 4,4-difluorocyclohex-2-enyl.

Naphthalenyl groups (naphthyl groups) representing R^{24} can be naphthalen-1-yl (1-naphthyl) and naphthalen-2-yl (2-naphthyl) groups, and are optionally substituted by one or more, for example by 1, 2, 3, 4 or 5, or by 1, 2 or 3, for example by 1 or 2, identical or different substituents as indicated above. The substituents in a substituted naphthalenyl group can be located in any positions, for example in the 2-position, 3-position, 4-position, 5-position, 6-position, 7-position or 8-position in the case of a monosubstituted naphthalen-1-yl group and in the 1-position, 3-position, 4-position, 5-position, 6-position, 7-position or 8-position in the case of a monosubstituted naphthalen-2-yl group. Likewise, in a naphthalenyl group which carries two or more substituents, the substituents can be located in the ring to which the remainder of the molecule is bonded, and/or in the other ring. Examples of hydrogenated naphthalenyl groups representing R^{24} are dihydronaphthalenyl including 1,4-dihydronaphthalenyl, tetrahydronaphthalenyl including 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl and 5,6,7,8-tetrahydronaphthalenyl, octahydronaphthalenyl including 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydronaphthalenyl, and decahydronaphthalenyl. Hydrogenated naphthalenyl groups can be bonded to the remainder of the molecule via any ring carbon atom in a saturated or partially unsaturated or aromatic ring and are optionally substituted by one or more, for example by 1, 2, 3, 4 or 5, or by 1, 2 or 3, for example by 1 or 2, identical or different substituents as indicated above which can be located in any positions.

Indenyl groups representing R^{24} can be 1H-inden-1-yl, 1H-inden-2-yl, 1H-inden-3-yl, 1H-inden-4-yl, 1H-inden-5-yl, 1H-inden-6-yl or 1H-inden-7-yl, for example, and are optionally substituted by one or more, for example by 1, 2, 3, 4 or 5, or by 1, 2 or 3, for example by 1 or 2, identical or different substituents as indicated above which can be located in any positions. Examples of hydrogenated indenyl groups representing R^{24} are indanyl (2,3-dihydro-1H-indenyl) and octahydro-1H-indenyl, which can be bonded to the remainder of the molecule via any ring carbon atom in a saturated or partially unsaturated or aromatic ring, for example via the 1-position, 2-position, 4-position or 5-position in the case of an indanyl group, and are optionally substituted by one or more, for example by 1, 2, 3, 4 or 5, or by 1, 2 or 3, for example by 1 or 2,

identical or different substituents as indicated above which can be located in any positions.

In one embodiment of the invention, bicyclic heterocyclic groups representing R^{24} are fused bicyclic groups in which the two rings have a bond in common, and can be saturated, partially unsaturated or aromatic as indicated above with respect to the 3-membered to 10-membered ring representing R^{24} in general. They can contain 1, 2, 3, 4 or 5 double bonds within the rings. Both of the rings can be saturated, or one of the rings can be saturated or partially unsaturated and the other ring partially unsaturated or aromatic, or both rings can be aromatic, i.e. comprise a cyclic system of six delocalized pi electrons. In one embodiment of the invention, both rings are aromatic or one of the rings is aromatic and the other ring is partially unsaturated and comprises at least one double bond due to the condensation to the aromatic ring. In one embodiment of the invention, a bicyclic heterocyclic group comprises 8, 9 or 10 ring members and two fused 5-membered rings or two fused 6-membered rings or a 6-membered ring fused to a 5-membered ring or a 7-membered ring fused to a 5-membered ring, in another embodiment 9 or 10 ring members and two fused 6-membered rings or a 6-membered ring fused to a 5-membered ring. Hetero ring members can be present in both rings of a bicyclic heterocyclic group or in one of the rings only and the other ring contain no hetero ring members. Ring nitrogen atoms can also be common to both rings. Besides being a hetero ring member in other 3-membered to 10-membered rings representing R^{24} such as saturated rings, a ring nitrogen atom carrying a group R^{32} can be the ring nitrogen atom in a fused 5-membered ring in an aromatic bicyclic heterocyclic group, such as in a fused pyrrole, pyrazole, imidazole or triazole, to which an exocyclic atom or group is bonded. Examples of rings from which a fused bicyclic heterocyclic group can be derived, are indole, isoindole, benzo[b]thiophene, benzofuran, benzo[1,3]dioxole ([1,3]benzodioxole, 1,2-methylenedioxybenzene), benzo[1,3]oxazole, benzo[1,3]thiazole, benzoimidazole, chromane, isochromane, benzo[1,4]dioxane ([1,4]benzodioxane, 1,2-ethylenedioxybenzene), quinoline, isoquinoline, cinnoline, quinazoline, quinoxaline, phthalazine, pyrroloazepines, imidazoazepines, thienothiophenes, thienopyrroles, thienopyridines, naphthyridines, and the respective

rings in which one or some or all of the double bonds are hydrogenated, i.e. replaced with single bonds, such as 2,3-dihydro-1H-indole, 2,3-dihydro-1H-isoindole, 2,3-dihydrobenzofuran, 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, 5,6,7,8-tetrahydroquinoline, decahydroquinoline, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline, decahydroisoquinoline, for example. A bicyclic heterocyclic group can be bonded via any ring carbon atom or ring nitrogen atom. In one embodiment of the invention, a bicyclic heteroaromatic group is bonded via a ring carbon atom. For example, an indolyl group can be indol-1-yl, indol-2-yl, indol-3-yl, indol-4-yl, indol-5-yl, indol-6- or indol-7-yl, a benzoimidazolyl group can be 1H-benzoimidazol-1-yl, 1H-benzoimidazol-2-yl, 1H-benzoimidazol-4-yl, 1H-benzoimidazol-5-yl, 1H-benzoimidazol-6-yl or 1H-benzoimidazol-7-yl, a benzo[1,4]dioxanyl group can be benzo[1,4]dioxan-2-yl, benzo[1,4]dioxan-5-yl or benzo[1,4]dioxan-6-yl, a quinolinyl group (quinolyl group) can be quinolin-2-yl, quinolin-3-yl, quinolin-4-yl, quinolin-5-yl, quinolin-6-yl, quinolin-7-yl or quinolin-8-yl, an isoquinolinyl group can be isoquinolin-1-yl, isoquinolin-3-yl, isoquinolin-4-yl, isoquinolin-5-yl, isoquinolin-6-yl, isoquinolin-7-yl or isoquinolin-8-yl. In a substituted bicyclic heteroaromatic group, the substituents can be located in any desired positions such as, for example, in an indol-2-yl group in the 1-position and/or the 3-position and/or the 4-position and/or the 5-position and/or the 6-position and/or the 7-position, in an indol-5-yl group in the 1-position and/or the 2-position and/or the 3-position and/or the 4-position and/or the 6-position and/or the 7-position, in a 1H-benzoimidazol-2-yl group in the 1-position and/or the 4-position and/or the 5-position and/or the 6-position and/or the 7-position. Generally, besides the substituents indicated above, a bicyclic heterocyclic group can also carry on suitable ring nitrogen atoms in aromatic rings, for example the nitrogen atom in a quinolinyl group or isoquinolinyl group, an oxido substituent $-O^-$ and be present as an N-oxide.

In one embodiment of the invention, bicycloalkyl, bicycloalkenyl and tricycloalkyl groups representing R^{24} are bridged 6-membered to 10-membered, in another embodiment 7-membered to 10-membered, bicyclic and tricyclic groups which can contain carbon atoms only as ring members, i.e. they can be derived from carbocyclic bicycloalkanes, bicycloalkenes and tricycloalkanes, or which can also

contain hetero ring members as indicated above, i.e. they can be derived from the respective heteroanalogous aza-, oxa- and thia-bicycloalkanes, -bicycloalkenes and-tricycloalkanes. If they contain hetero ring members, in one embodiment they contain one or two hetero ring members, in another embodiment one hetero ring member, for example ring members chosen from the series consisting of N, N(R^{28}) and O. The hetero ring members can be present in any desired positions in the bicyclic or tricyclic system including positions in the bridges and, in the case of nitrogen atoms, positions at the bridgeheads. Bicycloalkenyl and their hetero analogs can contain one or more double bonds within the rings. In one embodiment of the invention they contain one or two double bonds, in another embodiment one double bond, within the ring. Bicycloalkyl, bicycloalkenyl and tricycloalkyl can be bonded to the remainder of the molecule via any ring carbon atom or ring nitrogen atom. The free bond can be located in any stereochemical position, for example in an exo position or an endo position. Bicycloalkyl, bicycloalkenyl and tricycloalkyl and their hetero analogs are optionally substituted as indicated above, for example by substituents chosen from the series consisting of (C_1-C_4)-alkyl, (C_2-C_5)-alkenyl, HO-, HO-CH_2- (hydroxymethyl-) and oxo, in any positions. Examples of bicycloalkyl, bicycloalkenyl and tricycloalkyl groups and hetero analogs thereof are norbornyl (bicyclo[2.2.1]heptyl), bicyclo[3.1.1]heptyl, bicyclo[3.1.1]hept-2-enyl, bicyclo[2.2.2]octyl, bicyclo[2.2.2]oct-2-enyl, bicyclo[3.2.1]octyl, 7-azabicylo[2.2.1]heptyl, 1-azabicyclo[2.2.2]octyl, bicyclo[2.2.2.]oct-2-en-yl, tricyclo[4.4.0.$0^{3,8}$]decyl), adamantyl (tricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decyl), noradamantyl (tricyclo[3.3.1.$0^{3,7}$]nonyl), tricyclo[2.2.1.$0^{2,6}$]heptyl.

Halogen is fluorine, chlorine, bromine or iodine. In one embodiment of the invention, halogen is fluorine, chlorine or bromine, in another embodiment fluorine or chlorine.

An oxo group, i.e. a doubly bonded oxygen atom, when bonded to a carbon atom, replaces two hydrogen atoms on a carbon atom of the parent system. Thus, if a CH_2 group is substituted by oxo, it becomes a carbonyl group (C(O), C=O). An oxo group cannot occur as a substituent on a carbon atom in an aromatic ring such as in a phenyl group.

The present invention comprises all stereoisomeric forms of the compounds of the formula I, for example all enantiomers and diastereomers including cis/trans isomers. The invention likewise comprises mixtures of two or more stereoisomeric forms, for example mixtures of enantiomers and/or diastereomers including cis/trans isomers, in all ratios. Asymmetric centers contained in the compounds of the formula I, for example in unsubstituted or substituted alkyl groups, can all independently of each other have the S configuration or the R configuration. The invention relates to enantiomers, both the levorotatory and the dextrorotatory antipode, in enantiomerically pure form and essentially enantiomerically pure form and in the form of racemates and in the form of mixtures of the two enantiomers in all ratios. The invention likewise relates to diastereomers in the form of pure and essentially pure diastereomers and in the form of mixtures of two or more diastereomers in all ratios. The invention also comprises all cis/trans isomers of the compounds of the formula I in pure form and essentially pure form and in the form of mixtures of the cis isomer and the trans isomer in all ratios. Cis/trans isomerism can occur in substituted rings and on double bonds, for example. The preparation of individual stereoisomers, if desired, can be carried out by resolution of a mixture according to customary methods, for example, by chromatography or crystallization, or by use of stereochemically uniform starting compounds in the synthesis or by stereoselective reactions. Optionally, before a separation of stereoisomers a derivatization can be carried out. The separation of a mixture of stereoisomers can be carried out at the stage of the compound of the formula I or at the stage of an intermediate in the course of the synthesis. The invention also comprises all tautomeric forms of the compounds of the formula I.

Physiologically acceptable salts, including pharmaceutically utilizable salts, of the compounds of the formula I generally comprise a nontoxic salt component. They can contain inorganic or organic salt components. Such salts can be formed, for example, from compounds of the formula I which contain an acidic group, for example a carboxylic acid group (hydroxycarbonyl group, HO-C(O)-), and nontoxic inorganic or organic bases. Suitable bases are, for example, alkali metal compounds or alkaline

earth metal compounds, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate or sodium hydrogencarbonate, or ammonia, organic amino compounds and quaternary ammonium hydroxides. Reactions of compounds of the formula I with bases for the preparation of the salts are in general carried out according to customary procedures in a solvent or diluent. Examples of salts of acidic groups thus are sodium, potassium, magnesium or calcium salts or ammonium salts which can also carry one or more organic groups on the nitrogen atom. Compounds of the formula I which contain a basic, i.e. protonatable, group, for example an amino group or a basic heterocycle, can be present in the form of their acid addition salts with physiologically acceptable acids, for example as salt with hydrogen chloride, hydrogen bromide, phosphoric acid, sulfuric acid, acetic acid, benzoic acid, methanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, which in general can be prepared from the compounds of the formula I by reaction with an acid in a solvent or diluent according to customary procedures. If the compounds of the formula I simultaneously contain an acidic and a basic group in the molecule, the invention also includes internal salts (betaines, zwitterions) in addition to the salt forms mentioned. The present invention also comprises all salts of the compounds of the formula I which, because of low physiological tolerability, are not directly suitable for use as a pharmaceutical, but are suitable as intermediates for chemical reactions or for the preparation of physiologically acceptable salts, for example by means of anion exchange or cation exchange. The present invention also comprises all solvates of the compounds of the formula I and their salts, including physiologically acceptable solvates, such as hydrates, i.e. adducts with water, and adducts with alcohols like (C_1-C_4)-alkanols, as well as active metabolites of compounds of the formula I and prodrugs of the compounds of the formula I, i.e. compounds which in vitro may not necessarily exhibit pharmacological activity but which in vivo are converted into pharmacologically active compounds of the formula I, for example compounds which are converted by metabolic hydrolysis into a compound of the formula I, such as compounds in which a carboxylic acid group is present in esterified form or in the form of an amide.

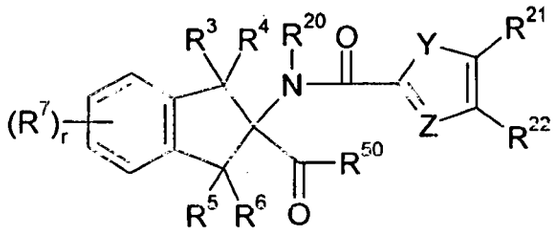
As indicated above, the hetero ring members in the ring A, which ring includes the two carbon atoms which also are part of the fused 5-membered ring depicted in formula I carrying the groups R^3 to R^6, can be present in any combination and can be located in any suitable position. For example, in the case of a pyridine ring or a thiophene representing A, the ring nitrogen atom or sulfur atom can be present in a position which is adjacent to the said 5-membered ring, or in a position which is not adjacent to the said 5-membered ring. In case the ring A is a 6-membered heterocyclic ring which comprises two hetero ring members N, for example, both hetero ring members can be present in the two positions adjacent to the said 5-membered ring and the 6-membered ring be a pyrazine ring, or one of them can be present in a position adjacent to the said 5-membered ring and the other in a non-adjacent position and the 6-membered ring be a pyrimidine ring or a pyridazine ring, or both hetero ring members can be present in non-adjacent positions and the 6-membered ring be a pyridazine ring. In one embodiment of the invention, the hetero ring members in a heterocyclic ring representing A are chosen from N and S, in another embodiment they are N. In one embodiment of the invention, a cycloalkane ring representing A is 5-membered, 6-membered or 7-membered, in another embodiment 5-membered or 6-membered, in another embodiment 6-membered, and the cycloalkane ring thus is a cyclopentane, cyclohexane or cycloheptane ring which can all be substituted as indicated. In one embodiment of the invention the ring A is a cyclohexane ring, a benzene ring, a pyridine ring, a pyrazine ring or a monocyclic 5-membered aromatic heterocyclic ring comprising 1 or 2 identical or different hetero ring members chosen from the series consisting of N, $N(R^1)$, O and S, for example 1 hetero ring member chosen from the series consisting of $N(R^1)$, O and S, such as a thiophene ring, which rings can all be optionally substituted as indicated. In another embodiment the ring A is a benzene ring, a pyridine ring, a pyrazine ring or a monocyclic 5-membered aromatic heterocyclic ring comprising 1 or 2 identical or different hetero ring members chosen from the series consisting of N, $N(R^1)$, O and S, for example 1 hetero ring member chosen from the series consisting of $N(R^1)$, O and S, such as a thiophene ring, which rings can all be optionally substituted as indicated. In another embodiment the ring A is a benzene ring or a monocyclic 5-membered aromatic heterocyclic ring comprising 1 or 2 identical or different hetero

ring members chosen from the series consisting of N, N(R^1), O and S, for example 1 hetero ring member chosen from the series consisting of N(R^1), O and S, such as a thiophene ring, which rings can all be optionally substituted as indicated. In another embodiment the ring A is a benzene ring, a pyrazine ring or a thiophene ring, in another embodiment a benzene ring or a thiophene ring, which rings can all be optionally substituted as indicated. In another embodiment of the invention, the ring A is a benzene ring which is optionally substituted as indicated. In another embodiment of the invention, the ring A is a cycloalkane ring which is optionally substituted as indicated.

The number of the substituents which can optionally be present on the ring A, depends on the size and the kind of the ring A and the number of hetero ring members. In one embodiment of the invention the number of optional substituents is 1, 2, 3 or 4, in another embodiment 1, 2 or 3, in another embodiment 1 or 2, in another embodiment 1. For example, in the case of a benzene ring representing A, which ring can be unsubstituted or substituted, the number of optional substituents can be 1, 2, 3 or 4, or 1, 2 or 3, or 1 or 2, for example 1. In the case of a pyridine ring, the number of optional substituents can be 1, 2 or 3, or 1 or 2, for example 1, in the case of pyrazine ring, it can be 1 or 2, for example 1, in the case of a thiophene ring it can be 1 or 2, for example 1, in the case of a thiazole ring it can be 1. In one embodiment of the invention, a cycloalkane ring representing A is not substituted by any substituents. In another embodiment of the invention the ring A is not substituted by any substituents and the ring carbon atoms thus carry hydrogen atoms. Substituents on the ring A can be present in any suitable position. In one embodiment of the invention, in compounds of the formula I in which the ring A is an optionally substituted benzene ring, the substituents which are optionally present in positions 5 and 6 of the indane ring comprising the said benzene ring representing A, are chosen from the series consisting of halogen, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_2$-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-N(R^1)-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-N(R^{71})-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-N(R^1)-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^1-NH-$S(O)_2$-, R^1-N(R^1)-$S(O)_2$-, NC- and O_2N-. In another embodiment of the invention, in compounds of the formula I in which the ring

A is an optionally substituted benzene ring, the substituents which are optionally present in the ring A are chosen from the series consisting of halogen, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_2$-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-$N(R^1)$-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-$N(R^{71})$-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-$N(R^1)$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^1-NH-$S(O)_2$-, R^1-$N(R^1)$-$S(O)_2$-, NC- and O_2N-. In another embodiment of the invention, the substituents in a benzene ring or a heterocyclic ring representing A are chosen from the series consisting of halogen, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_2$-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-$N(R^1)$-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-$N(R^{71})$-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-$N(R^1)$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^1-NH-$S(O)_2$-, R^1-$N(R^1)$-$S(O)_2$-, NC- and O_2N-, in another embodiment from the series consisting of halogen, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-$N(R^1)$-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-$N(R^{71})$-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, NC- and O_2N-, in another embodiment from the series consisting of halogen, R^1, R^1-O-, R^1-$S(O)_m$-, NC- and O_2N-, for example from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O-, (C_1-C_4)-alkyl-$S(O)_m$-, NC- and O_2N-, in another embodiment from the series consisting of halogen, R^1, R^1-O-, R^1-$S(O)_m$- and NC-, for example from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O-, (C_1-C_4)-alkyl-$S(O)_m$- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, R^1, R^1-O- and NC-, for example from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, R^1 and R^1-O-, for example from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl and (C_1-C_4)-alkyl-O-. In one embodiment of the invention the substituents in a benzene ring or a heterocyclic ring representing A are chosen from the series consisting of halogen and (C_1-C_4)-alkyl. In one embodiment of the invention, the number of nitro substituents (O_2N-) on the ring A is not greater than two, in another embodiment not greater than one. In one embodiment of the invention, the total number of nitro groups in a compound of the formula I is not greater than two.

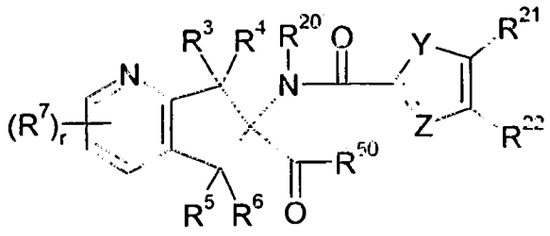
In case the ring A is a benzene ring, the compounds of the formula I can also be represented by the formula Ia,



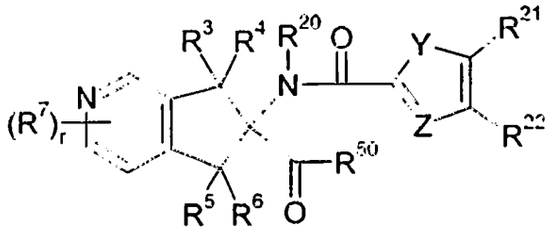
Ia

wherein Y, Z, R^3 to R^6, R^{20} to R^{22} and R^{50} are defined as in the compounds of the formula I, R^7 is defined as the substituents which are optionally present in a benzene ring representing the ring A in the compounds of the formula I, i.e. R^7 is chosen from the series consisting of halogen, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_2$-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-N(R^1)-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-N(R^{71})-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-N(R^1)-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^1-NH-$S(O)_2$-, R^1-N(R^1)-$S(O)_2$-, NC-, O_2N-, phenyl and Het, or from any of the other series of substituents indicated herein, for example from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O-, (C_1-C_4)-alkyl-$S(O)_m$- and NC-, or from the series consisting of halogen and (C_1-C_4)-alkyl, and the number r is 0, 1, 2, 3 or 4, or is 0, 1, 2 or 3, or is 0, 1 or 2, or is 0 or 1. In one embodiment of the invention, the number r in the compounds of the formula Ia is 0, i.e. the benzene ring depicted in formula Ia does not carry a substituent R^7. The substituents R^7 can be present on any of the four carbon atoms of the benzene ring depicted in formula Ia which are not part of the fused 5-membered ring carrying the groups R^3 to R^6. All other such carbon atoms of the benzene ring which do not carry a substituent R^7, carry hydrogen atoms. I.e., in case the number r is 0, for example, the benzene ring carries four hydrogen atoms.

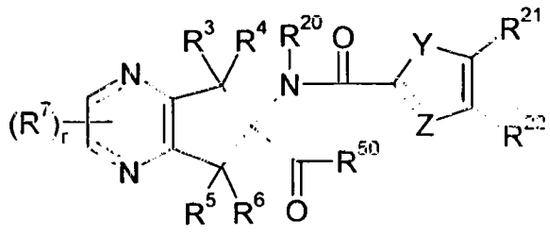
In a similar manner, in case the ring A is a pyridine ring, a pyridazine ring, a thiophene ring, or a cyclohexane ring, for example, the compounds of the formula I can be represented by the formulae Ib-1, Ib-2, Ic, Id-1, Id-2 and Ie,



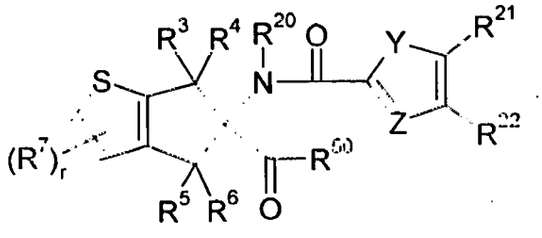
Ib-1



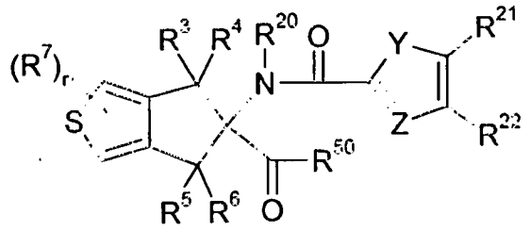
Ib-2



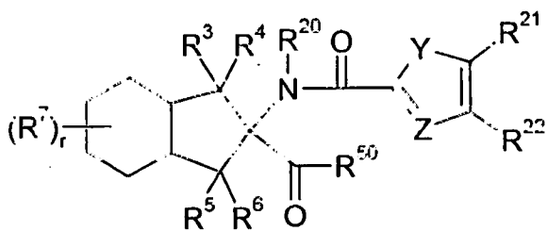
Ic



Id-1



Id-2



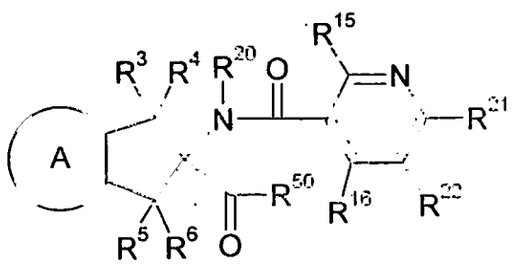
Ie

wherein Y, Z, R^3 to R^6, R^{20} to R^{22} and R^{50} are defined as in the compounds of the formula I, R^7 is defined as the substituents which are optionally present in the ring A in the compounds of the formula I, i.e. in the case of the compounds of the formulae Ib-1, Ib-2, Ic, Id-1 and Id-2 R^7 is chosen from the series consisting of halogen, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-S(O)$_2$-O-, R^1-S(O)$_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-N(R^1)-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-N(R^{71})-, R^1-S(O)$_2$-NH-, R^1-S(O)$_2$-N(R^{71})-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-N(R^1)-C(O)-, H_2N-S(O)$_2$-, R^1-NH-S(O)$_2$-, R^1-N(R^1)-S(O)$_2$-, NC-, O_2N-, phenyl and Het, or from any of the other series of substituents indicated herein, for example from the series consisting of halogen, (C_1-

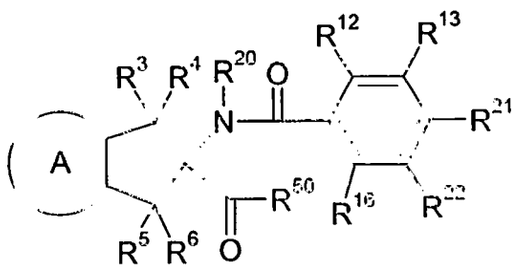
C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O-, (C_1-C_4)-alkyl-S(O)$_m$- and NC-, or from the series consisting of halogen and (C_1-C_4)-alkyl, and in the case of the compounds of the formula Ie R^7 is chosen from the series consisting of fluorine and (C_1-C_4)-alkyl, and the number r is 0, 1, 2 or 3, or is 0, 1 or 2, or is 0 or 1, in the case of the compounds of the formulae Ib-1 and Ib-2, and is or 0, 1 or 2, or is 0 or 1, in the case of the compounds of the formulae Ic, Id-1 and Id-2, and is 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8, or is 0, 1, 2, 3 or 4, or is 0, 1 or 2, for example, in the case of the compounds of the formula Ie. In one embodiment of the invention, the number r in the compounds of the formulae Ib-1, Ib-2, Ic, Id-1, Id-2 and Ie is 0, i.e. the pyridine ring, pyridazine ring, thiophene ring and cyclohexane ring depicted in the formulae do not carry a substituent R^7. The substituents R^7 can be present on any ring carbon atoms, in particular ring carbon atoms which are not part of the fused 5-membered ring carrying the groups R^3 to R^6. In positions on ring carbon atoms in which no substituent R^7 is present, hydrogen atoms are present.

In the group C(R^{12})=C(R^{13}) representing the divalent group Y, the carbon atom carrying the group R^{13} is bonded to the ring carbon atom carrying the group R^{21} and the carbon atom carrying the group R^{12} is bonded to the ring carbon atom carrying the group C(O)-N(R^{20}). In the group N=C(R^{14}), the carbon atom carrying the group R^{14} is bonded to the ring carbon atom carrying the group R^{21} and the nitrogen atom is bonded to the ring carbon atom carrying the group C(O)-N(R^{20}). In the group C(R^{15})=N, the nitrogen atom is bonded to the ring carbon atom carrying the group R^{21} and the carbon atom carrying the group R^{15} is bonded to the ring carbon atom carrying the group C(O)-N(R^{20}). In one embodiment of the invention, Y is chosen from the series consisting S, C(R^{12})=C(R^{13}), N=C(R^{14}) and C(R^{15})=N, in another embodiment from the series consisting S, C(R^{12})=C(R^{13}) and C(R^{15})=N. In one embodiment of the invention Y is chosen from the series consisting of S and C(R^{12})=C(R^{13}), in another embodiment from the series consisting of C(R^{12})=C(R^{13}) and C(R^{15})=N. In another embodiment of the invention, Y is C(R^{12})=C(R^{13}). In another embodiment of the invention, Y is C(R^{15})=N.

In one embodiment of the invention, the trivalent group Z is $C(R^{16})$. In another embodiment Z is $C(R^{16})$ and Y is chosen from the series consisting of S, $C(R^{12})=C(R^{13})$ and $C(R^{15})=N$. In another embodiment Z is $C(R^{16})$ and Y is chosen from the series consisting of S and $C(R^{12})=C(R^{13})$. In another embodiment Z is $C(R^{16})$ and Y is chosen from the series consisting of $C(R^{15})=N$ and $C(R^{12})=C(R^{13})$. In this latter embodiment, the aromatic ring in the compounds of the formula I comprising the ring members Y and Z is a pyridine ring or a benzene ring, respectively, and the compounds of the formula I are compounds of the formula If or of the formula Ig,

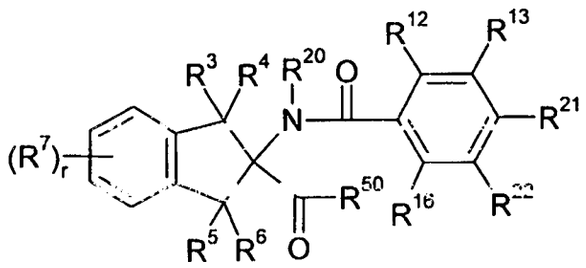


If



Ig

wherein A, R^3 to R^6, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16}, R^{20} to R^{22} and R^{50} are defined as in the compounds of the formula I or have any of their other indicated meanings. In one embodiment of the invention the group Z is $C(R^{16})$ and the group Y is S. In another embodiment of the invention the group Z is $C(R^{16})$ and the group Y is $C(R^{15})=N$. In another embodiment of the invention the group Z is $C(R^{16})$ and the group Y is $C(R^{12})=C(R^{13})$, i.e., in this embodiment the compounds of the formula I are compounds of the formula Ig. In another embodiment of the invention, in the compounds of the formula Ia the group Z is $C(R^{16})$ and the group Y is $C(R^{12})=C(R^{13})$, i.e., compounds of this embodiment are compounds of the formula Ih,



Ih

wherein R^3 to R^6, R^{12}, R^{13}, R^{16}, R^{20} to R^{22} and R^{50} are defined as in the compounds of the formula I or have any of their other indicated meanings. R^7 and r in the compounds of the formula Ih are defined as in the compounds of the formula Ia and, like in the compounds of the formula Ia, the substituents R^7 can be present on any of the four carbon atoms of the fused benzene ring depicted in formula Ih which are not part of the fused 5-membered ring carrying the groups R^3 to R^6, and all other such carbon atoms of the benzene ring which do not carry a substituent R^7 carry hydrogen atoms. All explanations on groups and all definitions and embodiments specified above or below with respect to the compounds of the formula I apply correspondingly to the compounds of all formulae which represent subgroups of the compounds of the formula I, including the compounds of the formulae Ia to Ih.

In one embodiment of the invention, R^0 is chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_4)$-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and methyl. In one embodiment of the invention, R^0 is hydrogen. In another embodiment of the invention R^0 is $(C_1$-$C_4)$-alkyl, for example methyl.

In one embodiment of the invention, R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} and R^{58} are, independently of each other group R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} and R^{58}, chosen from the series consisting of $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_2$-$C_4)$-alkenyl, $(C_2$-$C_4)$-alkynyl, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl and $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl-$(C_1$-$C_2)$-alkyl-, in another embodiment from the series consisting of $(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(C_2$-$C_4)$-alkenyl, $(C_2$-$C_4)$-alkynyl, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl and $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl-$(C_1$-$C_2)$-alkyl-, in another embodiment from the series consisting of $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl and $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl-$(C_1$-$C_2)$-alkyl-, in another embodiment from the series consisting of $(C_1$-

C_4)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl and (C_3-C_7)-cycloalkyl-(C_1-C_2)-alkyl-, in another embodiment from the series consisting of (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl and (C_3-C_7)-cycloalkyl-CH_2-alkyl-, in another embodiment from the series consisting of (C_1-C_6)-alkyl and (C_3-C_7)-cycloalkyl, in another embodiment from the series consisting of (C_1-C_4)-alkyl and (C_3-C_7)-cycloalkyl, which are all optionally substituted by one or more identical or different substituents R^{70}, wherein in these groups besides any substituents R^{70} one or more fluorine substituents are optionally present and in cycloalkyl groups one or more (C_1-C_4)-alkyl substituents are optionally present as applies to alkyl, alkenyl, alkynyl and cycloalkyl groups in general. In one embodiment of the invention R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} and R^{58} are, independently of each other group R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} and R^{58}, chosen from the series consisting of (C_1-C_6)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of (C_1-C_4)-alkyl, which are all optionally substituted by one or more identical or different substituents R^{70}. In one embodiment of the invention, (C_3-C_7)-cycloalkyl groups occurring in R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} and R^{58} are, independently of each other group R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} and R^{58}, (C_3-C_6)-cycloalkyl, in another embodiment (C_3-C_4)-cycloalkyl, for example cyclopropyl, in another embodiment (C_5-C_6)-cycloalkyl, for example cyclohexyl. In one embodiment of the invention, the number of substituents R^{70} in any of the groups R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} and R^{58} is, independently of each other group R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} and R^{58}, 0, 1, 2, 3 or 4, in another embodiment 0, 1, 2 or 3, in another embodiment 0, 1 or 2, in another embodiment 0 or 1. In one embodiment of the invention, any of the groups R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} and R^{58}, independently of each other group R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} and R^{58}, does not carry a substituent R^{70}, but merely is optionally substituted by one or more fluorine substituents and, in the case of cycloalkyl groups, one or more (C_1-C_4)-alkyl substituents. In another embodiment of the invention, any of the groups R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} and R^{58}, independently of each other group R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} and R^{58}, does neither carry a substituent R^{70} nor fluorine substituents nor, in the case of cycloalkyl groups, (C_1-C_4)-alkyl substituents.

In one embodiment of the invention, a phenyl-(C_1-C_4)-alkyl- group representing R^3 or R^5 is a benzyl group wherein the phenyl moiety is optionally substituted as indicated with respect to phenyl groups in general. In one embodiment of the invention, one of the groups R^3 and R^5 is chosen from the series consisting of hydrogen, (C_1-C_4)-alkyl, phenyl-(C_1-C_4)-alkyl-, phenyl and hydroxy and the other of the groups R^3 and R^5 is chosen from the series consisting of hydrogen, (C_1-C_4)-alkyl, phenyl-(C_1-C_4)-alkyl- and phenyl. In one embodiment of the invention, the groups R^3 and R^5 are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen, (C_1-C_4)-alkyl, phenyl-(C_1-C_4)-alkyl- and phenyl. In another embodiment, R^3 and R^5 are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and methyl. In another embodiment, R^3 and R^5 are hydrogen.

In one embodiment of the invention, R^4 and R^6 are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen and methyl. In another embodiment, R^4 and R^6 are hydrogen.

In one embodiment of the invention, R^3 and R^4 are identical and are chosen from the series consisting of hydrogen and methyl, in another embodiment they both are hydrogen. In another embodiment, R^5 and R^6 are identical and are chosen from the series consisting of hydrogen and methyl, and in another embodiment they both are hydrogen. In another embodiment R^3, R^4, R^5 and R^6 are all identical and are chosen from the series consisting of hydrogen and methyl. In another embodiment R^3, R^4, R^5 and R^6 all are hydrogen.

In one embodiment of the invention, R^{10} is chosen from the series consisting of hydrogen and methyl. In another embodiment R^{10} is hydrogen. In another embodiment of the invention R^{10} is (C_1-C_4)-alkyl, for example methyl.

In one embodiment of the invention, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} and R^{16} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O-, (C_1-C_4)-alkyl-S(O)$_m$-, H_2N-, (C_1-C_4)-alkyl-NH-, (C_1-C_4)-alkyl-N((C_1-

C_4)-alkyl)-, NC- and O_2N-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O-, NC- and O_2N-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O- and O_2N-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O- and NC-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_4)-alkyl and (C_1-C_4)-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen and (C_1-C_4)-alkyl. In one embodiment of the invention, R^{12} and R^{13} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O- and NC-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_4)-alkyl and NC-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen and NC-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and halogen, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, chlorine and fluorine, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and fluorine. In one embodiment of the invention, R^{12} is hydrogen and R^{13} is fluorine or R^{12} is fluorine and R^{13} is hydrogen. In another embodiment R^{12} and R^{13} are hydrogen. In one embodiment of the invention, R^{14} and R^{15} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_4)-alkyl and (C_1-C_4)-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen and (C_1-C_4)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and halogen, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, chlorine and fluorine. In another embodiment of the invention, R^{14} and R^{15} are hydrogen. In one embodiment of the invention, R^{16} is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_4)-alkyl and (C_1-C_4)-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen and (C_1-C_4)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and halogen, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, chlorine and fluorine. In another embodiment of the invention, R^{16} is hydrogen.

In one embodiment of the invention, R^{20} is chosen from the series consisting of hydrogen and methyl. In another embodiment R^{20} is hydrogen. In another embodiment R^{20} is (C_1-C_4)-alkyl, for example methyl.

In one embodiment of the invention the group R^{21} is a group of the formula II, i.e. of the formula R^{24}-R^{23}-, which is bonded to the remainder of the molecule through the moiety R^{23} as is symbolized with respect to this group and in general by a terminal hyphen representing the free bond, and the group R^{22} is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, R^{30}, HO-, R^{30}-O-, R^{30}-C(O)-O-, R^{30}-$S(O)_2$-O-, R^{30}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{30}-NH-, R^{30}-N(R^{30})-, R^{30}-C(O)-NH-, R^{30}-C(O)-N(R^{71})-, R^{30}-$S(O)_2$-NH-, R^{30}-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^{30}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{30}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{30}-NH-C(O)-, R^{30}-N(R^{30})-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{30}-NH-$S(O)_2$-, R^{30}-N(R^{30})-$S(O)_2$-, NC-, O_2N- and Het^1. In another embodiment, the group R^{22} is a group of the formula II and the group R^{21} is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, R^{30}, HO-, R^{30}-O-, R^{30}-C(O)-O-, R^{30}-$S(O)_2$-O-, R^{30}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{30}-NH-, R^{30}-N(R^{30})-, R^{30}-C(O)-NH-, R^{30}-C(O)-N(R^{71})-, R^{30}-$S(O)_2$-NH-, R^{30}-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^{30}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{30}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{30}-NH-C(O)-, R^{30}-N(R^{30})-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{30}-NH-$S(O)_2$-, R^{30}-N(R^{30})-$S(O)_2$-, NC-, O_2N- and Het^1.

In one embodiment of the invention, the one of the groups R^{21} and R^{22} which is not a group of the formula II, is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, R^{30}, R^{30}-O-, R^{30}-C(O)-O-, R^{30}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{30}-NH-, R^{30}-N(R^{30})-, R^{30}-C(O)-NH-, R^{30}-C(O)- and NC-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_1-C_4)-alkyl-O-, (C_1-C_4)-alkyl-$S(O)_m$-, H_2N-, (C_1-C_4)-alkyl-NH-, di((C_1-C_4)-alkyl)N-, (C_1-C_4)-alkyl-C(O)- and NC-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_1-C_4)-alkyl-O-, (C_1-C_4)-alkyl-$S(O)_m$-, (C_1-C_4)-alkyl-C(O)- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_1-C_4)-alkyl-O-, (C_1-C_4)-alkyl-$S(O)_m$-, H_2N-, (C_1-C_4)-alkyl-NH-, di((C_1-C_4)-alkyl)N-, (C_1-C_4)-alkyl-C(O)- and NC-, in another embodiment from the series consisting of (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_1-C_4)-alkyl-O-, (C_1-C_4)-alkyl-$S(O)_m$-, H_2N-, (C_1-C_4)-alkyl-NH-, di((C_1-C_4)-alkyl)N-, (C_1-C_4)-alkyl-C(O)- and NC-, in another embodiment from the series consisting of (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_1-C_4)-alkyl-O-, (C_1-C_4)-alkyl-$S(O)_m$-, (C_1-C_4)-alkyl-NH-, di((C_1-C_4)-alkyl)N- and (C_1-C_4)-alkyl-C(O)-. In one embodiment of the invention, the one of the groups R^{21} and R^{22} which

is not a group of the formula II, is chosen from the series consisting of (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O-, (C_1-C_4)-alkyl-$S(O)_m$-, (C_1-C_4)-alkyl-NH- and di$((C_1-C_4)$-alkyl)N-, in another embodiment from the series consisting of (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O- and (C_1-C_4)-alkyl-$S(O)_m$-, in another embodiment from the series consisting of (C_1-C_4)-alkyl-O- and (C_1-C_4)-alkyl-$S(O)_m$-. In another embodiment, the one of the groups R^{21} and R^{22} which is not a group of the formula II, is chosen from the series consisting of (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_1-C_4)-alkyl-O- and (C_1-C_4)-alkyl-C(O)-, in another embodiment from the series consisting of (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl- and (C_1-C_4)-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of (C_1-C_4)-alkyl and (C_1-C_4)-alkyl-O-. In another embodiment, the one of the groups R^{21} and R^{22} which is not a group of the formula II, is (C_1-C_4)-alkyl-O-, for example methoxy or ethoxy.

In one embodiment of the invention, in case the group R^{21} is a group of the formula II, the group R^{22} is chosen from the series consisting of (C_1-C_4)-alkyl and (C_1-C_4)-alkyl-O-, and in another embodiment it is (C_1-C_4)-alkyl-O-, and in case the group R^{22} is a group of the formula II, the group R^{21} is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, R^{30}, HO-, R^{30}-O-, R^{30}-C(O)-O-, R^{30}-$S(O)_2$-O-, R^{30}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{30}-NH-, R^{30}-N(R^{30})-, R^{30}-C(O)-NH-, R^{30}-C(O)-N(R^{71})-, R^{30}-$S(O)_2$-NH-, R^{30}-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^{30}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{30}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{30}-NH-C(O)-, R^{30}-N(R^{30})-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{30}-NH-$S(O)_2$-, R^{30}-N(R^{30})-$S(O)_2$-, NC-, O_2N- and Het^1, or is defined as in any of the embodiments or other definitions of R^{21} specified herein.

The number of chain members in a chain representing R^{23} can be 1, 2, 3, 4 or 5. In one embodiment of the invention, the divalent group R^{23} is a direct bond, i.e. the group R^{24} is directly bonded to the ring comprising the groups Y and Z which is depicted in formula I. In another embodiment R^{23} is a direct bond or a chain consisting of 1, 2, 3 or 4 chain members. In another embodiment R^{23} is a direct bond or a chain consisting of 2, 3 or 4 chain members, in another embodiment a direct bond or a chain consisting of 2 or 3 chain members, in another embodiment a direct bond or a chain consisting of 3 chain members, wherein in these embodiments the chain members are defined as above or below. In another embodiment R^{23} is a chain consisting of 1, 2, 3, 4 or 5 chain members, in another embodiment a chain

consisting of 1, 2, 3 or 4 chain members, in another embodiment a chain consisting of 2, 3 or 4 chain members, in another embodiment a chain consisting of 2 or 3 chain members, in another embodiment a chain consisting of 3 chain members, wherein in these embodiments the chain members are defined as above or below. In one embodiment of the invention, zero or one of the chain members in a chain representing R^{23} is a hetero chain member, and in another embodiment one of the chain members in a chain representing R^{23} is a hetero chain member, wherein in these embodiments the hetero chain members are defined as above or below. In another embodiment of the invention, none of the chain members in a chain representing R^{23} is a hetero chain member. In one embodiment of the invention, the hetero chain members in a chain representing R^{23} are chosen from the series consisting of $N(R^{25})$, O, S and $S(O)_2$. In another embodiment of the invention, the hetero chain members in a chain representing R^{23} are chosen from the series consisting of $N(R^{25})$, O and S, in another embodiment from the series consisting of $N(R^{25})$ and O, in another embodiment from the series consisting of O and S, in another embodiment from the series consisting of $N(R^{25})$, O and $S(O)_2$, in another embodiment from the series consisting of $N(R^{25})$ and $S(O)_2$, in another embodiment from the series consisting of O and $S(O)_2$. In another embodiment of the invention, the hetero chain members which can be present in a chain representing R^{23}, are O (oxygen), and in another embodiment the hetero chain members which can be present in a chain representing R^{23}, are $N(R^{25})$. In another embodiment of the invention, zero or one hetero chain member is present in a chain representing R^{23} which is O (oxygen), and in another embodiment one hetero chain member is present which is O. In another embodiment of the invention, zero or one hetero chain member is present in a chain representing R^{23} which is $N(R^{25})$, and in another embodiment one hetero chain member is present which is $N(R^{25})$.

Hetero chain members in a chain representing R^{23} can be present in any positions of the chain provided that the resulting moiety complies with the prerequisites specified above with respect to R^{23} and the compounds of the invention in general. In case two adjacent groups $C(R^{26})(R^{26})$ in a chain representing R^{23} are connected to each other by a double bond or triple bond, in one embodiment of the invention hetero chain

members are not present in positions adjacent to such a double bond or triple bond. Hetero chain members can be present at any one end or at both ends of the chain, and can thus be directly bonded to the group R^{24} and/or the ring comprising the groups Y and Z which is depicted in formula I, and/or inside the chain. In case one or two hetero chain members are present in a chain representing R^{23}, in one embodiment of the invention at least one of the terminal chain members is a hetero chain member, and in another embodiment the terminal chain member which is bonded to the group R^{24} is a hetero chain member, and in another embodiment the terminal chain member which is bonded to the ring comprising the groups Y and Z is a hetero chain member. In one embodiment of the invention, one of the chain members in a chain representing R^{23} is a hetero chain member and this hetero chain member is the terminal chain member bonded to the group R^{24}. In another embodiment, one of the chain members in a chain representing R^{23} is a hetero chain member and this hetero chain member is the terminal chain member bonded to the ring comprising the groups Y and Z which is depicted in formula I.

If two adjacent groups $C(R^{26})(R^{26})$ within a chain representing R^{23} are connected to each other by a double bond or a triple bond, the chain thus comprises an unsaturated divalent group of the formula $-C(R^{26})=C(R^{26})-$, wherein R^{26} is defined as above and in one embodiment of the invention is chosen from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl, or an unsaturated group of the formula -C≡C-. Chain members which are not connected to each other by a double bond or triple bond, are connected to each other by a single bond. If a double bond is present between two adjacent groups $C(R^{26})(R^{26})$, one of the groups R^{26} in each of the two adjacent groups $C(R^{26})(R^{26})$ can be regarded as being a free bond, the two free bonds together then forming a second bond between the respective carbon atoms. If a triple bond is present between two adjacent groups $C(R^{26})(R^{26})$, both groups R^{26} in each of the two adjacent groups $C(R^{26})(R^{26})$ can be regarded as being a free bond, the two pairs of free bonds together then forming a second and a third bond between the respective carbon atoms. In one embodiment of the invention, the said unsaturated group is present not more than once in a chain representing R^{23}. The said unsaturated group can be present in any position of a chain representing R^{23} and

occur at any one end of the chain, and can thus be bonded directly to the group R^{24} and/or the ring comprising the groups Y and Z which is depicted in formula I, or occur inside the chain. In one embodiment of the invention the said unsaturated group is not adjacent to a hetero chain member. In one embodiment of the invention, a chain representing R^{23} does not contain a double bond or triple bond. In another embodiment it is possible for two adjacent groups $C(R^{26})(R^{26})$ to be connected to each other by a double bond. In another embodiment it is possible for two adjacent groups $C(R^{26})(R^{26})$ to be connected to each other by a triple bond. In another embodiment two adjacent groups $C(R^{26})(R^{26})$ are connected to each other by a triple bond, i.e., in this embodiment a chain representing R^{23} comprises a triple bond. In a another embodiment the group R^{23} is a group of the formula -C≡C-.

In one embodiment of the invention R^{23} is chosen from a direct bond and from any one or more of the chains which are present in the following examples of groups of the formula II, which groups are bonded to the ring comprising the groups Y and Z which is depicted in formula I by the free bond represented by the terminal hyphen, and from which groups of the formula II the groups R^{23} themselves are obtained by removing the group R^{24}:

R^{24}-$C(R^{26})(R^{26})$-,
R^{24}-C≡C-,
R^{24}-$C(R^{26})(R^{26})$-S-,
R^{24}-$S(O)_2$-O-,
R^{24}-$C(R^{26})$=$C(R^{26})$-$C(R^{26})(R^{26})$-,
R^{24}-O-$C(R^{26})(R^{26})$-$C(R^{26})(R^{26})$-,
R^{24}-$C(R^{26})(R^{26})$-$C(R^{26})(R^{26})$-S-,
R^{24}-S-$C(R^{26})(R^{26})$-$C(R^{26})(R^{26})$-,
R^{24}-$C(R^{26})(R^{26})$-$C(R^{26})(R^{26})$-,
R^{24}-$C(R^{26})(R^{26})$-O-,
R^{24}-$C(R^{26})(R^{26})$-$N(R^{25})$-,
R^{24}-$C(R^{26})(R^{26})$-$C(R^{26})(R^{26})$-$C(R^{26})(R^{26})$-,
R^{24}-$C(R^{26})(R^{26})$-$C(R^{26})(R^{26})$-O-,
R^{24}-$C(R^{26})(R^{26})$-O-$C(R^{26})(R^{26})$-,
R^{24}-$C(R^{26})(R^{26})$-S-$C(R^{26})(R^{26})$-,
R^{24}-$C(R^{26})(R^{26})$-$C(R^{26})(R^{26})$-$N(R^{25})$-,

wherein in these groups of the formula II the groups R^{24}, R^{25} and R^{26} are defined as above or below.

In one embodiment of the invention, R^{24} is chosen from the series consisting of R^{31}, R^{31}-O-, R^{31}-S(O)$_m$-, H_2N-, R^{31}-NH-, R^{31}-N(R^{31})-, R^{31}-C(O)-NH-, R^{31}-C(O)-N(R^{71})-, HO-C(O)-, R^{31}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{31}-NH-C(O)-, R^{31}-N(R^{31})-C(O)-, NC- and a 3-membered to 10-membered, monocyclic, bicyclic or tricyclic ring, in another embodiment from the series consisting of R^{31}, R^{31}-O-, R^{31}-S(O)$_m$-, NC- and a 3-membered to 10-membered, monocyclic, bicyclic or tricyclic ring, in another embodiment from the series consisting of R^{31}, R^{31}-O- and a 3-membered to 10-membered, monocyclic, bicyclic or tricyclic ring, in another embodiment from the series consisting of (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl-O- and a 3-membered to 10-membered, monocyclic, bicyclic or tricyclic ring, wherein in all these embodiments the 3-membered to 10-membered, monocyclic, bicyclic or tricyclic ring is defined as above or below and is saturated or unsaturated and contains 0, 1, 2 or 3 identical or different hetero ring members chosen from the series consisting of N, N(R^{32}), O, S, S(O) and S(O)$_2$ and is optionally substituted on ring carbon atoms by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-C(O)-O-, R^{33}-S(O)$_2$-O-, R^{33}-S(O)$_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-N(R^{33})-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-N(R^{71})-, R^{33}-S(O)$_2$-NH-, R^{33}-S(O)$_2$-N(R^{71})-, H_2N-S(O)$_2$-NH-, R^{33}-NH-S(O)$_2$-NH-, R^{33}-N(R^{33})-S(O)$_2$-NH-, H_2N-S(O)$_2$-N(R^{71})-, R^{33}-NH-S(O)$_2$-N(R^{71})-, R^{33}-N(R^{33})-S(O)$_2$-N(R^{71})-, R^{33}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-N(R^{33})-C(O)-, H_2N-S(O)$_2$-, R^{33}-NH-S(O)$_2$-, R^{33}-N(R^{33})-S(O)$_2$-, NC-, O_2N-, oxo, phenyl and Het, or has any of its other meanings indicated herein. In another embodiment of the invention R^{24} is a 3-membered to 10-membered, monocyclic, bicyclic or tricyclic ring which is defined as above or below and is saturated or unsaturated and contains 0, 1, 2 or 3 identical or different hetero ring members chosen from the series consisting of N, N(R^{32}), O, S, S(O) and S(O)$_2$, which ring is optionally substituted on ring carbon atoms by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-C(O)-O-, R^{33}-S(O)$_2$-O-, R^{33}-S(O)$_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-N(R^{33})-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-N(R^{71})-, R^{33}-S(O)$_2$-NH-, R^{33}-S(O)$_2$-N(R^{71})-, H_2N-S(O)$_2$-NH-, R^{33}-NH-S(O)$_2$-NH-, R^{33}-N(R^{33})-S(O)$_2$-NH-, H_2N-S(O)$_2$-N(R^{71})-, R^{33}-NH-S(O)$_2$-N(R^{71})-, R^{33}-N(R^{33})-S(O)$_2$-N(R^{71})-, R^{33}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-N(R^{33})-

C(O)-, H_2N-S(O)$_2$-, R^{33}-NH-S(O)$_2$-, R^{33}-N(R^{33})-S(O)$_2$-, NC-, O_2N-, oxo, phenyl and Het, or has any of its other meanings indicated herein.

In one embodiment of the invention, a 3-membered to 10-membered, monocyclic, bicyclic or tricyclic ring representing R^{24} is a monocyclic or bicyclic ring, and in another embodiment it is a monocyclic ring, which rings are all optionally substituted as indicated above or below. In one embodiment of the invention, a monocyclic ring representing R^{24} is 3-membered to 7-membered, in another embodiment 3-membered or 5-membered to 7-membered, in another embodiment 3-membered, 5-membered or 6-membered, in another embodiment 5-membered or 6-membered, in another embodiment 6-membered, which rings are all optionally substituted as indicated above or below. In one embodiment of the invention, a bicyclic or tricyclic ring representing R^{24} is 7-membered to 10-membered, which rings are all optionally substituted as indicated above or below. In one embodiment of the invention, a ring representing R^{24} is a saturated ring or an unsaturated ring including a partially unsaturated, i.e. non-aromatic, ring which contains zero, one, two or three, for example zero, one or two, double bonds, within the ring, or an aromatic ring, which rings are all optionally substituted as indicated above or below. In another embodiment, a ring representing R^{24} is a saturated ring or a partially unsaturated ring which contains zero, one, two or three, for example zero, one or two, double bonds within the ring, which rings are all optionally substituted as indicated above or below. In another embodiment of the invention, a ring representing R^{24} is an aromatic ring, in another embodiment an aromatic ring chosen from benzene, aromatic 5-membered and 6-membered monocyclic heterocycles, naphthalene and aromatic 9-membered and 10-membered bicyclic heterocycles, in another embodiment an aromatic ring chosen from benzene and aromatic 5-membered and 6-membered monocyclic heterocycles, in another embodiment an aromatic ring chosen from benzene and thiophene, which rings are all optionally substituted as indicated above or below. In another embodiment, a ring representing R^{24} is a benzene ring which is optionally substituted as indicated above or below, i.e. by the substituents specified above or below with respect to the 3-membered to 10-membered ring representing R^{24}. In terms of residues, in this latter embodiment R^{24} is a phenyl group which is optionally

substituted as indicated above or below, i.e. by the substituents specified above or below with respect to the 3-membered to 10-membered ring representing R^{24}.

In one embodiment of the invention, the number of hetero ring members which can be present in a 3-membered to 10-membered ring representing R^{24} is 0, 1 or 2, in another embodiment of the invention the number of hetero ring members is 0 or 1, and in another embodiment of the invention the number of hetero ring members is 0 (zero), i.e., in this latter embodiment a 3-membered to 10-membered ring representing R^{24} is a carbocyclic ring, which rings are all optionally substituted as indicated above or below. In one embodiment of the invention, the hetero ring members which can be present in a 3-membered to 10-membered ring representing R^{24} are chosen from N, $N(R^{32})$, O, S and $S(O)_2$, in another embodiment from N, $N(R^{32})$, O and S, in another embodiment from N, O and S, in another embodiment from $N(R^{32})$, O and S, in another embodiment from N and S.

In one embodiment of the invention, the number of substituents which are optionally present on ring carbon atoms in a 3-membered to 10-membered ring representing R^{24} is 1, 2, 3, 4, or 5, in another embodiment the number of substituents which are optionally present on ring carbon atoms is 1, 2, 3 or 4, in another embodiment the number of substituents which are optionally present on ring carbon atoms is 1, 2 or 3, in another embodiment the number of substituents which are optionally present on ring carbon atoms is 1 or 2.

In one embodiment of the invention, the substituents which are optionally present on ring carbon atoms in a 3-membered to 10-membered ring representing R^{24}, including a benzene ring or a phenyl group, respectively, representing R^{24}, are chosen from the series consisting of halogen, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, H_2N-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-NH-, H_2N-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)-, NC-, oxo, phenyl and Het, in another embodiment from the series consisting of halogen, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-

$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, H_2N-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-NH-, H_2N-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, H_2N-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-NH-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, R^{33}, R^{33}-O-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, R^{33}, R^{33}-O- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, R^{33} and R^{33}-O-, in another embodiment from the series consisting of halogen and R^{33}, wherein in all these embodiments R^{33} and R^{71} are defined as indicated above or below and R^{33} is optionally substituted by one or more identical or different substituents R^{70}. In one embodiment of the invention, the groups R^{33} in these substituents on a ring representing R^{24} are independently of each other chosen from the series consisting of $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl and $(C_3$-$C_7)$-

cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-, in another embodiment from the series consisting of (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl and (C_3-C_6)-cycloalkyl-(C_1-C_2)-alkyl-, in another embodiment from the series consisting of (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl and (C_3-C_6)-cycloalkyl-CH_2-, in another embodiment from the series consisting of (C_1-C_6)-alkyl, cyclopropyl and cyclopropyl-CH_2-, for example from the series consisting of (C_1-C_6)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of (C_1-C_4)-alkyl, cyclopropyl and cyclopropyl-CH_2-, for example from the series consisting of (C_1-C_4)-alkyl. In one embodiment of the invention, the number of substituents R^{70}, which are optionally present in these groups R^{33} besides any fluorine substituents and, in the case of cycloalkyl groups, any (C_1-C_4)-alkyl substituents, is independently of each other 0, 1, 2 or 3, in another embodiment 0, 1 or 2, in another embodiment 0 or 1, in another embodiment 0. In one embodiment of the invention, the substituents R^{70} in these groups R^{33} are independently of each other chosen from the series consisting of HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, H_2N-, R^{71}-NH-, R^{71}-N(R^{71})-, R^{71}-C(O)-NH-, R^{71}-C(O)-N(R^{71})-, R^{71}-$S(O)_2$-NH-and R^{71}-$S(O)_2$-N(R^{71})-, in another embodiment from the series consisting of HO-, R^{71}-C(O)-O-, H_2N-, R^{71}-C(O)-NH- and R^{71}-$S(O)_2$-NH-, in another embodiment from the series consisting of HO-, R^{71}-C(O)-O- and R^{71}-C(O)-NH-, in another embodiment from the series consisting of HO- and R^{71}-C(O)-NH-, in another embodiment from the series consisting of HO- and R^{71}-O-, and in another embodiment of the invention substituents R^{70} in these groups R^{33} are HO-. In one embodiment of the invention, the groups R^{71} present in these groups R^{33} are independently of each other chosen from the series consisting of (C_1-C_4)-alkyl, cyclopropyl and cyclopropyl-, in another embodiment from the series consisting of (C_1-C_4)-alkyl and cyclopropyl, in another embodiment from the series consisting of (C_1-C_4)-alkyl. In one embodiment of the invention, R^{24} is a benzene ring or a thiophene ring, for example a benzene ring, or, in terms of the respective residues, R^{24} is a phenyl group or a thiophenyl (thienyl) group, for example a phenyl group, which are all optionally substituted as indicated afore.

Examples of specific residues of benzene and thiophene rings, i.e. of specific phenyl and thiophenyl groups, representing R^{24}, from any one or more of which examples the group R^{24} is chosen in one embodiment of the invention, are phenyl, 2-fluoro-

phenyl, 3-fluoro-phenyl, 2-chloro-phenyl, 3-chloro-phenyl, 4-chloro-phenyl, 3-bromo-phenyl, 2,3-dichloro-phenyl, 3,4-dichloro-phenyl, 2,5-difluoro-phenyl, 2,5-dichloro-phenyl, 2-chloro-6-fluoro-phenyl, 3,4,5-trifluoro-phenyl, 3-methyl-phenyl (m-tolyl), 3-ethyl-phenyl, 3-isopropyl-phenyl, 3-cyclopropyl-phenyl, 3-tert-butyl-5-methyl-phenyl, 3-trifluoromethyl-phenyl, 3-(2-hydroxyethyl)-phenyl, 3-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenyl, 3-(2-acetylaminoethyl)-phenyl, 2-fluoro-5-methyl-phenyl, 3-chloro-2-methyl-phenyl, 5-chloro-2-methyl-phenyl, 5-chloro-2-fluoro-3-methyl-phenyl, 2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl, 2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl, 4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl, 5-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl, 3-chloro-4-trifluoromethyl-phenyl, 5-chloro-2-trifluoromethyl-phenyl, 5-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl, 3-ethoxy-phenyl, 2-propoxy-phenyl, 3-isopropoxy-phenyl, 3-trifluoromethoxy-phenyl, 3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl, 5-chloro-2-methoxy-phenyl, 3-chloro-4-methoxy-phenyl, 5-fluoro-3-isopropoxy-phenyl, 2-fluoro-3-trifluoromethoxy-phenyl, 4-methoxy-3,5-dimethyl-phenyl, 3-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl, 3-methylsulfanyl-phenyl, 3-ethylsulfanyl-phenyl, 3-trifluoromethylsulfanyl-phenyl, 3-ethanesulfonyl-phenyl, 3-acetylamino-phenyl, 3-methanesulfonylamino-phenyl, 3-dimethylaminosulfonylamino-phenyl, 3-cyano-phenyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 4-methyl-2-thienyl, 5-methyl-3-thienyl.

In one embodiment of the invention, the total number of C, N, O and S atoms which is present in the two groups R^{23} and R^{24}, i.e. in the substituent group R^{24}-R^{23}- on the ring comprising the groups Y and Z which is depicted in formula I, is at least 6, in another embodiment at least 7, in another embodiment at least 8, in another embodiment at least 9.

In one embodiment of the invention, R^{25} is chosen from the series consisting of hydrogen and methyl, in another embodiment R^{25} is hydrogen. In another embodiment of the invention R^{25} is (C_1-C_4)-alkyl, for example methyl.

In one embodiment of the invention, R^{26}, independently of each other group R^{26}, is chosen from the series consisting of hydrogen, fluorine, methyl and HO-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, fluorine and (C_1-C_4)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, fluorine and methyl, in

another embodiment from the series consisting of hydrogen and fluorine, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and methyl, and in another embodiment R^{26} is hydrogen, or in all these embodiments two groups R^{26} bonded to the same carbon atom together are oxo, or two of the groups R^{26} or one group R^{25} and one group R^{26}, together with the comprised chain members, form a 3-membered to 7-membered monocyclic ring which is saturated and contains 0, 1 or 2 identical or different hetero ring members chosen from the series consisting of N, $N(R^{34})$, O, S, S(O) and $S(O)_2$, which ring is optionally substituted on ring carbon atoms by one more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine and $(C_1$-$C_4)$-alkyl. In another embodiment of the invention, R^{26}, independently of each other group R^{26}, is chosen from the series consisting of hydrogen, fluorine, methyl and HO-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, fluorine and $(C_1$-$C_4)$-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, fluorine and methyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and fluorine, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and methyl, and in another embodiment R^{26} is hydrogen, or in all these embodiments two of the groups R^{26} or one group R^{25} and one group R^{26}, together with the comprised chain members, form a 3-membered to 7-membered monocyclic ring which is saturated and contains 0, 1 or 2 identical or different hetero ring members chosen from the series consisting of N, $N(R^{34})$, O, S, S(O) and $S(O)_2$, which ring is optionally substituted on ring carbon atoms by one more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine and $(C_1$-$C_4)$-alkyl. In another embodiment of the invention, R^{26}, independently of each other group R^{26}, is chosen from the series consisting of hydrogen, fluorine, methyl and HO-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, fluorine and $(C_1$-$C_4)$-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, fluorine and methyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and fluorine, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and methyl, and in another embodiment all groups R^{26} are hydrogen.

In one embodiment of the invention, the number of groups R^{26} in a chain representing R^{23} which are HO-, is zero, one or two, in another embodiment zero or

one, in another embodiment zero, in another embodiment one. In one embodiment of the invention, a HO- group representing R^{26} is not present on a carbon atom which is adjacent to a hetero chain member in a chain representing R^{23}. In another embodiment a HO- group representing R^{26} is not bonded to a carbon atom which is connected to an adjacent group $C(R^{26})(R^{26})$ by a double bond. In one embodiment of the invention the number of groups R^{26} in a chain representing R^{23} which are $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl such as methyl, is zero, one or two, in another embodiment zero or one, in another embodiment zero, in another embodiment one, in another embodiment two. In one embodiment of the invention the number of groups R^{26} in a chain representing R^{23} which are fluorine, is zero, one, two, three or four, in another embodiment zero, one, two or three, in another embodiment zero, one or two, in another embodiment zero or one, in another embodiment zero, in another embodiment one, in another embodiment two. In one embodiment of the invention, the number of oxo substituents in a chain representing R^{23} which are formed by two groups R^{26} bonded to the same carbon atom, is zero, one or two, in another embodiment zero or one, in another embodiment zero, in another embodiment one. In one embodiment of the invention, an oxo substituent in a chain representing R^{23} is not present on a carbon atom which is adjacent to a hetero chain member chosen from the series consisting of S(O) and $S(O)_2$, in another embodiment from the series consisting of S, S(O) and $S(O)_2$, in another embodiment from the series consisting of O, S, S(O) and $S(O)_2$.

In one embodiment of the invention, the number of rings which are formed by two of the groups R^{26} or one group R^{25} and one group R^{26}, together with the comprised chain members, is zero, one or two, in another embodiment zero or one, in another embodiment one, in another embodiment zero. In one embodiment of the invention a ring formed by two of the groups R^{26} or one group R^{25} and one group R^{26}, together with the comprised chain members, is a 3-membered, 4-membered, 5-membered or 6-membered ring, in another embodiment a 3-membered, 5-membered or 6-membered ring, in another embodiment a 3-membered ring, in another embodiment a 5-membered or 6-membered ring. In one embodiment of the invention, it is possible for two of the groups R^{26}, together with the comprised chain members, to form a ring, but not for one group R^{25} and one group R^{26}. In one embodiment of the invention the

number of chain members which is comprised by a ring formed by two of the groups R^{26} or one group R^{25} and one group R^{26}, is one, two, three or four, in another embodiment it is one, two or three, in another embodiment it is one or two, in another embodiment it is one. In case such ring comprises only one chain member, the two of the groups R^{26} forming the ring are bonded to the same carbon atom in the chain and the said one chain member is the carbon atom carrying the two groups R^{26}. Examples of rings, which are formed by two groups R^{26} bonded to the same carbon atom and the one comprised chain member, are cycloalkane rings such as cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane or cyclohexane, and heterocyclic rings such as tetrahydrothiophene, tetrahydrothiopyran, oxetane, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, azetidine, pyrrolidine or piperidine, for example cyclopropane, which carry any adjacent chain members of a chain representing R^{23} and/or the group R^{24} and/or the ring comprising the groups Y and Z which is depicted in formula I, on the same ring carbon atom, and which rings can all be substituted as indicated. In case a ring formed by two of the groups R^{26} or one group R^{25} and one group R^{26}, together with the comprised chain members, comprises two chain members, the two groups R^{26} forming the ring are bonded to two adjacent carbon atoms in the chain or the one group R^{26} is bonded to a carbon atom which is adjacent to the group $N(R^{25})$, respectively. Examples of rings, which are formed in such case, are likewise cycloalkane rings such as cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane or cyclohexane, and heterocyclic rings such as tetrahydrothiophene, tetrahydrothiopyran, oxetane, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, azetidine, pyrrolidine or piperidine, for example cyclopropane, which carry any adjacent chain members of a chain representing R^{23} and/or the group R^{24} and/or the ring comprising the groups Y and Z which is depicted in formula I, on two adjacent ring carbon atoms or on the ring nitrogen atom and an adjacent ring carbon atom, and which rings can all be substituted as indicated.

In case a ring formed by two of the groups R^{26} or one group R^{25} and one group R^{26}, together with the comprised chain members, comprises more than one chain members, besides at least one group $C(R^{26})(R^{26})$ the comprised chain members can also be hetero chain members including the group $N(R^{25})$ which then are hetero ring members of the formed ring. In one embodiment of the invention, the total number of

hetero ring members in such a ring is zero, one or two, in another embodiment zero or one, in another embodiment zero, in another embodiment one. In one embodiment of the invention, hetero ring members in such a ring are chosen from the series consisting of N, N(R^{34}), O and S, in another embodiment form the series consisting of N, N(R^{34}) and O, in another embodiment from the series consisting of N and N(R^{34}), in another embodiment from the series consisting of N(R^{34}) and O, in another embodiment from the series consisting of N(R^{34}), and in another embodiment hetero ring members in such a ring are N, and in still another embodiment hetero ring members in such a ring are O, wherein a hetero ring member N in a ring formed by two of the groups R^{26} or one group R^{25} and one group R^{26}, together with the comprised chain members, is the nitrogen atom of a hetero chain member N(R^{25}).

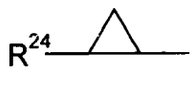
In one embodiment of the invention, the number of substituents which are optionally present in a ring formed by two of the groups R^{26} or one group R^{25} and one group R^{26}, together with the comprised chain members, is 0, 1, 2, 3 or 4, in another embodiment 0, 1, 2 or 3, in another embodiment 0, 1 or 2, in another embodiment 0 or 1, in another embodiment 0. In one embodiment of the invention, (C_1-C_4)-alkyl substituents which are present in a ring formed by two of the groups R^{26} or one group R^{25} and one group R^{26}, together with the comprised chain members, are methyl. In one embodiment of the invention substituents present in a ring formed by two of the groups R^{26} or one group R^{25} and one group R^{26}, together with the comprised chain members, are fluorine, in another embodiment they are identical or different (C_1-C_4)-alkyl groups, for example methyl.

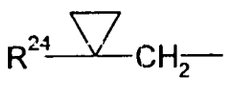
Examples of specific groups R^{23} including specific groups R^{26} contained therein are given in the following examples of groups of the formula II, which groups are bonded to the ring comprising the groups Y and Z which is depicted in formula I by the free bond represented by the terminal hyphen or the terminal line in the structural formula, and from which groups of the formula II the groups R^{23} themselves are obtained by removing the group R^{24}, wherein in these groups of the formula II the group R^{24} is defined as above or below:

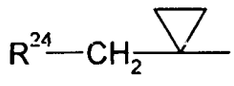
R^{24}-CH_2-,

R^{24}-CF_2-,

R^{24}-CH_2-CH_2-,







R^{24}-C≡C-,

R^{24}-CH_2-O-,

R^{24}-CF_2-O-,

R^{24}-CH_2-S-,

R^{24}-CH_2-NH-,

R^{24}-CH_2-N(CH_3)-,

R^{24}-C(O)-NH-,

R^{24}-$S(O)_2$-O-,

R^{24}-CH_2-CH_2-CH_2-,

R^{24}-CH_2-CH_2-CF_2-,

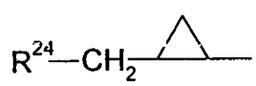
R^{24}-CF_2-CH_2-CH_2-,

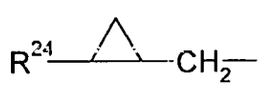
R^{24}-CH(OH)-CH_2-CH_2-,

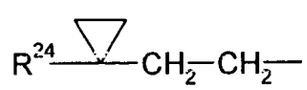
R^{24}-CH_2-CH_2-CH(OH)-,

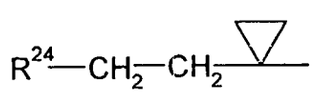
R^{24}-CH_2-CH_2-$C(CH_3)_2$-,

R^{24}-$C(CH_3)_2$-CH_2-CH_2-,









R^{24}-CH=CH-CH_2-,

R^{24}-CH=CH-CH(OH)-,

R^{24}-CH_2-CH_2-O-,

R^{24}-CH_2-CF_2-O-,

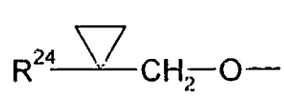
R^{24}-CH(F)-CH_2-O-,

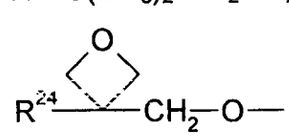
R^{24}-CF_2-CH_2-O-,

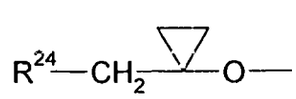
R^{24}-CF_2-CF_2-O-,

R^{24}-CH(CH_3)-CH_2-O-,

R^{24}-$C(CH_3)_2$-CH_2-O-,





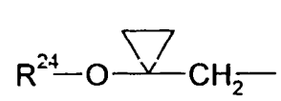


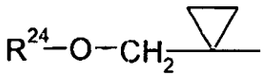
R^{24}-O-CH_2-CH_2-,

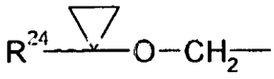
R^{24}-O-CF_2-CH_2-,

R^{24}-O-CH_2-CF_2-,

R^{24}-O-CF_2-CF_2-,









R^{24}-CH_2-O-CH_2-,

R^{24}-CF_2-O-CH_2-,

R^{24}-CH_2-O-CF_2-,

R^{24}-CH_2-CH_2-S-,

R^{24}-CH_2-S-CH_2-,

R^{24}-S-CH_2-CH_2-,

R^{24}-CH_2-CH_2-NH-,

R^{24}-CH_2-CH_2-$N(CH_3)$-,

R^{24}-CH_2-C(O)-NH-.

In one embodiment of the invention, R^{23} is chosen from a direct bond and any one or more of the chains R^{23} in the preceding examples of groups of the formula II and, likewise, the group of the formula II is chosen from the group R^{24} and any one or more of the preceding examples of the groups of the formula II.

In one embodiment of the invention, the number of substituents R^{70} which are optionally present in the group R^{31}, is zero, one, two or three, in another embodiment zero, one or two, in another embodiment zero or one, in another embodiment zero. In one embodiment of the invention, R^{31} is chosen from the series consisting of $(C_1$-$C_6)$-alkyl, in another embodiment from the series consisting of $(C_1$-$C_4)$-alkyl, which are all optionally substituted by one or more identical or different substituents R^{70}.

In one embodiment of the invention, R^{32} and R^{34} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen, R^{35}, R^{35}-C(O)-, R^{35}-O-C(O)-, phenyl and Het, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, R^{35}, R^{35}-C(O)-, R^{35}-O-C(O)-, phenyl and Het^2, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, R^{35}, R^{35}-C(O)-, R^{35}-O-C(O)- and phenyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, R^{35}, R^{35}-C(O)- and R^{35}-O-C(O)-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, R^{35} and R^{35}-C(O)-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, R^{35}, phenyl and Het, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, R^{35}, phenyl and Het^2, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, R^{35} and phenyl, in

another embodiment from the series consisting of hydrogen and R^{35}, wherein in these embodiments a group Het or Het^2 occurring in R^{32} and R^{34} in one embodiment of the invention is chosen from pyridinyl and thiophenyl. In one embodiment of the invention, the groups R^{35} occurring in R^{32} and R^{34} are independently of each other chosen from (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl and (C_3-C_7)-cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-, in another embodiment from (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl and (C_3-C_7)-cycloalkyl-(C_1-C_2)-alkyl-, in another embodiment from (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl and (C_3-C_7)-cycloalkyl-CH_2-, in another embodiment from (C_1-C_6)-alkyl and (C_3-C_7)-cycloalkyl, in another embodiment from (C_1-C_6)-alkyl, in another embodiment from (C_1-C_4)-alkyl, which are all optionally substituted by one or more identical or different substituents R^{70} and wherein in these groups besides any substituents R^{70} one or more fluorine substituents are optionally present and in cycloalkyl groups one or more (C_1-C_4)-alkyl substituents are optionally present as applies to alkyl and cycloalkyl groups in general.

In one embodiment of the invention, the number of substituents R^{70} which are optionally present in a group R^{35} occurring in R^{32} and R^{34} besides any fluorine substituents and, in the case of a cycloalkyl group, alkyl substituents, is, independently of each other group, 0, 1, 2, 3 or 4, in another embodiment 0, 1, 2 or 3, in another embodiment 0, 1 or 2, in another embodiment 0 or 1, in another embodiment 0. In one embodiment of the invention, substituents R^{70} which are optionally present in a group R^{35} occurring in R^{32} and R^{34} are, independently of each other group, chosen from the series consisting of HO-, R^{71}-O-, NC-, phenyl and Het^2, in another embodiment from the series consisting of phenyl and Het^2, in another from the series consisting of phenyl, wherein phenyl and Het^2 are defined and optionally substituted as indicated.

In one embodiment of the invention, R^{50} is chosen from R^{51}-O- and R^{52}-NH-, in another embodiment from R^{51}-O- and H_2N-. In another embodiment R^{50} is R^{51}-O-.

In one embodiment of the invention, R^{51} is hydrogen. In another embodiment of the invention, R^{51} is R^{54}.

In one embodiment of the invention, R^{52} is chosen from the series consisting of hydrogen, R^{55} and R^{56}-$S(O)_2$-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, (C_1-C_4)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents R^{70}, and R^{56}-$S(O)_2$-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, unsubstituted (C_1-C_4)-alkyl and R^{56}-$S(O)_2$-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, unsubstituted methyl and R^{56}-$S(O)_2$-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents R^{70}, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and unsubstituted (C_1-C_4)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and unsubstituted methyl. In another embodiment of the invention, R^{52} is hydrogen.

In one embodiment of the invention, R^{53} is chosen from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents R^{70}, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and unsubstituted (C_1-C_4)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and unsubstituted methyl. In another embodiment of the invention, R^{53} is hydrogen.

In one embodiment of the invention, R^{54} is chosen from (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl and (C_3-C_7)-cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl-, in another embodiment from (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl and (C_3-C_7)-cycloalkyl-(C_1-C_2)-alkyl-, in another embodiment from (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl and (C_3-C_7)-cycloalkyl-CH_2-, in another embodiment from (C_1-C_6)-alkyl and (C_3-C_7)-cycloalkyl, in another embodiment from (C_1-C_6)-alkyl, in another embodiment from (C_1-C_4)-alkyl, in another embodiment from (C_1-C_3)-alkyl, which are all optionally substituted by one or more identical or different substituents R^{70} and wherein in these groups besides any substituents R^{70} one or more fluorine substituents are optionally present and in cycloalkyl groups one or more (C_1-C_4)-alkyl substituents are optionally present as applies to alkyl and cycloalkyl groups in general. In one embodiment of the invention, the number of

substituents R^{70} which are optionally present in a group R^{54} besides any fluorine substituents and, in the case of a cycloalkyl group, any alkyl substituents, is 0, 1 or 2, in another embodiment 0 or 1, in another embodiment 1, in another embodiment 0. In another embodiment of the invention, a group R^{54} is neither substituted by R^{70} nor by fluorine substituents nor, in the case of a cycloalkyl group, by alkyl substituents, and R^{54} in this embodiment thus is chosen, for example, from the series consisting of $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_2$-$C_6)$-alkenyl, $(C_2$-$C_6)$-alkynyl, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl and $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl-$(C_1$-$C_4)$-alkyl-, or from the series consisting of $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl and $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl-CH_2-, or from the series consisting of $(C_1$-$C_6)$-alkyl, or from the series consisting of $(C_1$-$C_4)$-alkyl, or from the series consisting of $(C_1$-$C_3)$-alkyl, which are all unsubstituted. In one embodiment of the invention, substituents R^{70} which are optionally present in a group R^{54}, are independently of each other chosen from the series consisting of HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, HO-C(O)- and R^{71}-O-C(O)-, in another embodiment from the series consisting of HO-, R^{71}-O- and R^{71}-C(O)-O-, in another embodiment from the series consisting of HO- and R^{71}-C(O)-O-.

In one embodiment of the invention, R^{56} is chosen from the series consisting of phenyl which is optionally substituted as indicated above or below, and unsubstituted $(C_1$-$C_4)$-alkyl, in another embodiment from the series consisting of phenyl which is optionally substituted as indicated above or below, and unsubstituted methyl, in another embodiment from unsubstituted $(C_1$-$C_4)$-alkyl, in another embodiment from unsubstituted$(C_1$-$C_3)$-alkyl. In another embodiment R^{56} is unsubstituted methyl, in another embodiment phenyl which is optionally substituted as indicated.

In one embodiment of the invention, R^{60} is chosen from the series consisting of hydrogen and methyl. In another embodiment R^{60} is hydrogen. In another embodiment R^{60} is $(C_1$-$C_4)$-alkyl, for example methyl.

In one embodiment of the invention, a group R^{70} in any of its occurrences is, independently of groups R^{70} in other occurrences and unless specified otherwise, chosen from the series consisting of HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, R^{71}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{71}-NH-, R^{71}-N(R^{71})-, R^{71}-C(O)-NH-, R^{71}-C(O)-N(R^{71})-, R^{71}-$S(O)_2$-NH-, R^{71}-$S(O)_2$-

$N(R^{71})$-, HO-C(O)-, R^{71}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{71}-NH-C(O)-, R^{71}-$N(R^{17})$-C(O)-, NC-, oxo, phenyl and Het^2, in another embodiment from the series consisting of HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, R^{71}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{71}-NH-, R^{71}-$N(R^{71})$-, R^{71}-C(O)-NH-, R^{71}-$S(O)_2$-NH-, HO-C(O)-, R^{71}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{71}-NH-C(O)-, R^{71}-$N(R^{17})$-C(O)-, NC-, oxo, phenyl and Het^2, in another embodiment from the series consisting of HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, R^{71}-$S(O)_m$-, HO-C(O)-, R^{71}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{71}-NH-C(O)-, R^{71}-$N(R^{17})$-C(O)-, NC-, oxo, phenyl and Het^2, in another embodiment from the series consisting of HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, R^{71}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{71}-NH-, R^{71}-$N(R^{71})$-, R^{71}-C(O)-NH-, R^{71}-$S(O)_2$-NH-, NC-, oxo, phenyl and Het^2, in another embodiment from the series consisting of HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, R^{71}-$S(O)_m$-, NC-, oxo, phenyl and Het^2, in another embodiment from the series consisting of HO-, R^{71}-O-, R^{71}-$S(O)_m$-, NC-, oxo, phenyl and Het^2, in another embodiment from the series consisting of HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, R^{71}-$S(O)_m$-, NC-, phenyl and Het^2, in another embodiment from the series consisting of HO-, R^{71}-O-, NC-, phenyl and Het^2, in another embodiment from the series consisting of HO-, R^{71}-O-, phenyl and Het^2, in another embodiment from the series consisting of HO-, R^{71}-O- and phenyl, in another embodiment from the series consisting of HO- and R^{71}-O-, in another embodiment from the series consisting of HO- and R^{71}-C(O)-O-, in another embodiment from the series consisting of phenyl and Het^2, in another embodiment from the series consisting of phenyl, in another embodiment from the series consisting of HO-C(O)-, R^{71}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{71}-NH-C(O)-, R^{71}-$N(R^{17})$-C(O)-, in another embodiment from the series consisting of HO-C(O)-, and R^{71}-O-C(O)-, and in another embodiment R^{70} is HO-, wherein R^{71}, phenyl and Het^2 are defined and optionally substituted as indicated above or below. In the latter embodiment, in which R^{70} is HO-, a (C_1-C_6)-alkyl group, for example, which is optionally substituted by the said R^{70}, can among others be a group such as (C_1-C_6)-alkyl, HO-(C_1-C_6)-alkyl-, i.e. hydroxy-(C_1-C_6)-alkyl-, $(HO)_2$(C_2-C_6)-alkyl-, i.e. dihydroxy-(C_2-C_6)-alkyl-, and a (C_1-C_4)-alkyl group which is optionally substituted by R^{70}, can among others be a group such as (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, i.e. hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl-, $(HO)_2$(C_2-C_4)-alkyl-, i.e. dihydroxy-(C_2-C_4)-alkyl-, wherein the alkyl groups are optionally substituted by one or more fluorine substituents. In one embodiment of the invention, a carbon atom does not carry more than one HO- group.

In one embodiment of the invention, R^{71} is chosen from (C_1-C_4)-alkyl, cyclopropyl and cyclopropyl-CH_2-, in another embodiment from (C_1-C_4)-alkyl and cyclopropyl, in another embodiment from (C_1-C_4)-alkyl, in another embodiment from (C_1-C_3)-alkyl, unless specified otherwise.

A subject of the invention are all compounds of the formula I wherein any one or more structural elements such as groups, substituents and numbers are defined as in any of the specified embodiments or definitions of the elements or have one or more of the specific meanings which are mentioned herein as examples of elements, wherein all combinations of one or more specified embodiments and/or definitions and/or specific meanings of the elements are a subject of the present invention. Also with respect to all such compounds of the formula I, all their stereoisomeric forms and mixtures of stereoisomeric forms in any ratios, and their physiologically acceptable salts, and the physiologically acceptable solvates of any of them, are a subject of the present invention.

Likewise, also with respect to all specific compounds disclosed herein, such as the example compounds which represent embodiments of the invention wherein the various groups and numbers in the general definition of the compounds of the formula I have the specific meanings present in the respective specific compound, it applies that all their stereoisomeric forms and mixtures of stereoisomeric forms in any ratio, and their physiologically acceptable salts, and the physiologically acceptable solvates of any of them are a subject of the present invention. A subject of the invention also are all specific compounds disclosed herein, irrespective thereof whether they are disclosed as a free compound and/or as a specific salt, both in the form of the free compound and in the form of all its physiologically acceptable salts, and if a specific salt is disclosed, additionally in the form of this specific salt, and the physiologically acceptable solvates of any of them. For example, in the case of the specific compound 2-{2-chloro-5-[2-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid which is disclosed in the form of the free compound, a subject of the invention are 2-{2-chloro-5-[2-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-

4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid and its physiologically acceptable salts and the physiologically acceptable solvates of any of them.

Thus, a subject of the invention also is a compound of the formula I which is chosen from any of the specific compounds of the formula I which are disclosed herein, or is any one of the specific compounds of the formula I which are disclosed herein, irrespective thereof whether they are disclosed as a free compound and/or as a specific salt, for example a compound of the formula I which is chosen from
2-[4-methylsulfanyl-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,
2-[4-acetyl-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,
2-[4-ethyl-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,
2-[4-ethoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,
2-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,
2-{4-methoxy-3-[2-(3-trifluoromethylsulfanyl-phenyl)-ethoxy]-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid,
2-[4-methoxy-3-(1-m-tolyl-cyclopropylmethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,
2-{3-[2-(3-cyano-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid,
5-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[c]thiophene-5-carboxylic acid,
5-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophene-5-carboxylic acid,
2-{[5-acetyl-4-(2-m-tolyl-ethoxy)-thiophene-2-carbonyl]-amino}-indane-2-carboxylic acid,
2-[3-fluoro-4-methoxy-5-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,
2-[4-methoxy-3-(2-m-tolyloxy-ethyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,
2-[4-methoxy-3-(3-m-tolyl-propyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,
5-fluoro-2-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,
2-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-5,6-dimethyl-indane-2-carboxylic acid,
2-[4-cyano-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,
2-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethylamino)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,

2-{3-[2-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid,
2-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethylsulfanyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,
2-[3-(2-m-tolyl-ethoxy)-4-trifluoromethyl-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,
2-{3-[2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-ethoxy]-4-trifluoromethyl-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid,
2-(3-{2-[3-(2-hydroxy-ethyl)-phenyl]-ethoxy}-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid,
2-{[6-methoxy-5-(2-m-tolyl-ethoxy)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-indane-2-carboxylic acid,
2-[(3'-methanesulfonylamino-6-methoxy-biphenyl-3-carbonyl)-amino]-indane-2-carboxylic acid,
2-[(3'-dimethylaminosulfonylamino-6-methoxy-biphenyl-3-carbonyl)-amino]-indane-2-carboxylic acid,
2-[(6-methoxy-3'-trifluoromethoxy-biphenyl-3-carbonyl)-amino]-indane-2-carboxylic acid,
2-[(3'-cyanomethyl-6-methoxy-biphenyl-3-carbonyl)-amino]-indane-2-carboxylic acid,
2-[(3'-isopropyl-6-methoxy-biphenyl-3-carbonyl)-amino]-indane-2-carboxylic acid,
2-[(3'-chloro-6-methoxy-2'-methyl-biphenyl-3-carbonyl)-amino]-indane-2-carboxylic acid,
2-{[5-(3-chloro-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-indane-2-carboxylic acid, and
2-[3-(2,2-difluoro-2-phenyl-ethoxy)-4-methoxy-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,
or which is any one of these compounds, or a physiologically acceptable salt thereof, or physiologically acceptable solvate of any of them, wherein the compound of the formula I is a subject of the invention in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio where applicable.

As an example of compounds of the invention which with respect to any structural elements are defined as in specified embodiments of the invention or definitions of such elements, compounds of the formula I may be mentioned wherein

ring A is a cyclohexane ring, a benzene ring, a pyridine ring, a pyridazine ring or a thiophene ring, wherein the cyclohexane ring is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine and $(C_1$-$C_4)$-alkyl, and the benzene ring, the pyridine ring, the pyridazine ring and the thiophene ring are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_2$-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-$N(R^1)$-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-$N(R^{71})$-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-$N(R^1)$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^1-NH-$S(O)_2$-, R^1-$N(R^1)$-$S(O)_2$-, NC- and O_2N-;

Y is chosen from the series consisting of S, $C(R^{12})=C(R^{13})$, and $C(R^{15})=N$;

Z is $C(R^{16})$;

and all other groups and numbers are defined as in the general definition of the compounds of the formula I or in any specified embodiments of the invention or definitions of structural elements, in any of their stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, and their physiologically acceptable salts, and the physiologically acceptable solvates of any of them.

As another such example compounds of the formula I may be mentioned, wherein ring A is a benzene ring, a pyridine ring, a pyrazine or a thiophene ring which rings are all optionally substituted by one or two identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl and $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-;

Y is chosen from the series consisting of S, $C(R^{12})=C(R^{13})$ and $C(R^{15})=N$;

Z is $C(R^{16})$;

R^3 and R^5 are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_4)$-alkyl;

R^4 and R^6 are hydrogen;

R^{12}, R^{13}, R^{15} and R^{16} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen, halogen $(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O- and NC-;

R^{20} is hydrogen;

and all other groups and numbers are defined as in the general definition of the compounds of the formula I or in any specified embodiments of the invention or

definitions of structural elements, in any of their stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, and their physiologically acceptable salts, and the physiologically acceptable solvates of any of them.

As another such example compounds of the formula I may be mentioned, wherein
R^{21} is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_1-C_4)-alkyl-O-, (C_1-C_4)-alkyl-$S(O)_m$-, H_2N-, (C_1-C_4)-alkyl-NH-, di$((C_1-C_4)$-alkyl)N-, (C_1-C_4)-alkyl-C(O)- and NC-;
R^{22} is a group of the formula II;

$$R^{24}-R^{23}- \qquad II$$

R^{23} is a direct bond or a chain consisting of 2, 3 or 4 chain members of which 0 or 1 chain members are hetero chain members chosen from the series consisting of $N(R^{25})$, O, S, S(O) and $S(O)_2$ and the other chain members are identical or different groups $C(R^{26})(R^{26})$, wherein two adjacent groups $C(R^{26})(R^{26})$ can be connected to each other by a double bond or a triple bond;
and all other groups and numbers are defined as in the general definition of the compounds of the formula I or in any specified embodiments of the invention or definitions of structural elements, in any of their stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, and their physiologically acceptable salts, and the physiologically acceptable solvates of any of them.

As another such example compounds of the formula I may be mentioned, wherein
R^{24} is a 3-membered to 7-membered monocyclic ring or a 7-membered to 10-membered bicyclic ring, which rings are saturated or unsaturated and contain 0, 1 or 2 identical or different hetero ring members chosen from the series consisting of N, $N(R^{32})$, O, S, S(O) and $S(O)_2$, and which rings are optionally substituted on ring carbon atoms by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, H_2N-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-NH-, H_2N-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-

$NH-S(O)_2-N(R^{71})-$, $R^{33}-N(R^{33})-S(O)_2-N(R^{71})-$, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, $R^{33}-N(R^{33})$-C(O)-, NC-, oxo, phenyl and Het;

R^{32} is chosen from the series consisting of hydrogen, R^{35}, R^{35}-C(O)-, R^{35}-O-C(O)- and phenyl;

and all other groups and numbers are defined as in the general definition of the compounds of the formula I or in any specified embodiments of the invention or definitions of structural elements, in any of their stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, and their physiologically acceptable salts, and the physiologically acceptable solvates of any of them.

As another such example compounds of the formula I may be mentioned, wherein ring A is a benzene ring, a pyridine ring, a pyrazine or a thiophene ring which rings are all optionally substituted by one or two identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl and (C_1-C_4)-alkyl-O-;

Y is chosen from the series consisting of S, $C(R^{12})=C(R^{13})$ and $C(R^{15})=N$;

Z is $C(R^{16})$;

R^3 and R^5 are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl;

R^4 and R^6 are hydrogen;

R^{12}, R^{13}, R^{15} and R^{16} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen, halogen (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O- and NC-;

R^{20} is hydrogen;

R^{21} is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_1-C_4)-alkyl-O-, (C_1-C_4)-alkyl-$S(O)_m$-, H_2N-, (C_1-C_4)-alkyl-NH-, di$((C_1-C_4)$-alkyl)N-, (C_1-C_4)-alkyl-C(O)- and NC-;

R^{22} is a group of the formula II;

R^{24}-R^{23}- II

R^{23} is a direct bond or a chain consisting of 2, 3 or 4 chain members of which 0 or 1 chain members are hetero chain members chosen from the series consisting of $N(R^{25})$, O, S, S(O) and $S(O)_2$, and the other chain members are identical or different groups $C(R^{26})(R^{26})$, wherein two adjacent groups $C(R^{26})(R^{26})$ can be connected to each other by a double bond or a triple bond;

R^{24} is a 3-membered to 7-membered monocyclic ring or a 7-membered to 10-membered bicyclic ring, which rings are saturated or unsaturated and contains 0, 1 or 2 identical or different hetero ring members chosen from the series consisting of N, $N(R^{32})$, O, S, S(O) and $S(O)_2$, which ring is optionally substituted on ring carbon atoms by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)-, NC-, oxo, phenyl and Het;

R^{32} is chosen from the series consisting of hydrogen, R^{35}, R^{35}-C(O)-, R^{35}-O-C(O)- and phenyl;

and all other groups and numbers are defined as in the general definition of the compounds of the formula I or in any specified embodiments of the invention or definitions of structural elements, in any of their stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, and their physiologically acceptable salts, and the physiologically acceptable solvates of any of them.

As another such example compounds of the formula I may be mentioned, wherein

ring A is a benzene ring which is optionally substituted by one or two identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl and (C_1-C_4)-alkyl-O-;

Y is $C(R^{12})=C(R^{13})$;

Z is $C(R^{16})$;

R^3, R^4, R^5 and R^6 are hydrogen;

R^{12}, R^{13} and R^{16} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O- and NC-;

R^{20} is hydrogen;

R^{21} is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_1-C_4)-alkyl-O-, (C_1-C_4)-alkyl-$S(O)_m$-, (C_1-C_4)-alkyl-C(O)- and NC-;

R^{22} is a group of the formula II;

$$R^{24}-R^{23}- \qquad II$$

R^{23} is a direct bond or a chain consisting of 2, 3 or 4 chain members of which 0 or 1 chain members are hetero chain members chosen from the series consisting of $N(R^{25})$, O, S, S(O) and $S(O)_2$, and the other chain members are identical or different groups $C(R^{26})(R^{26})$;

R^{24} is a benzene ring which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)- and NC-;

provided that the total number of C, N, O and S atoms which is present in the two groups R^{23} and R^{24}, is at least 5;

R^{25} is chosen from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl;

R^{26}, independently of each other group R^{26}, is chosen from the series consisting of hydrogen, fluorine, (C_1-C_4)-alkyl and HO-, or two of the groups R^{26} which are bonded to the same carbon atom in the chain, together with the carbon atom carrying them, form a cyclopropane ring;

R^{33} is, independently of each other group R^{33}, chosen from the series consisting of (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl and (C_3-C_7)-cycloalkyl-(C_1-C_2)-alkyl-, which are all optionally substituted by one or more identical or different substituents R^{70};

R^{50} is chosen from the series consisting of R^{51}-O- and R^{52}-N(R^{53})-;

R^{51} is chosen from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl;

R^{52} is chosen from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl;

R^{53} is chosen from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl;

R^{70} is chosen from the series consisting of HO- and R^{71}-O-;

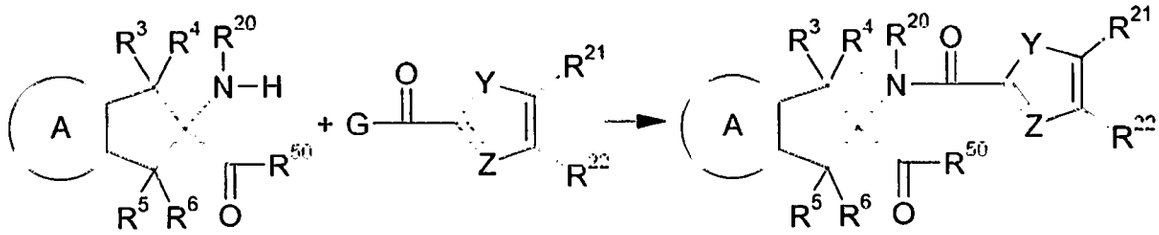
R^{71} is (C_1-C_4)-alkyl;

m, independently of each other number m, is an integer chosen from the series consisting of 0 and 2;

cycloalkyl, independently of each other group cycloalkyl, and independently of any other substituents on cycloalkyl, is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine and (C_1-C_4)-alkyl;

alkyl, independently of each other group alkyl, and independently of any other substituents on alkyl, is optionally substituted by one or more fluorine substituents; in any of their stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, and their physiologically acceptable salts, and the physiologically acceptable solvates of any of them.

Another subject of the present invention are processes for the preparation of the compounds of the formula I which are outlined below and by which the compounds are obtainable. For example, the preparation of the compounds of the formula I can be carried out by reacting a compound of the formula III with a compound of the formula IV with formation of an amide bond.



III IV I

The ring A and the groups Y, Z, R^3 to R^6, R^{20} to R^{22} and R^{50} in the compounds of the formulae III and IV are defined as in the compounds of the formula I and additionally functional groups can be present in protected form or in the form of a precursor group which is later converted into the final group. The group G in the compounds of the formula IV can be HO- (hydroxy), i.e. the compound of the formula IV can thus be a carboxylic acid, or another group which can be replaced by the group $N(R^{20})$ in the compound of the formula III in a substitution reaction, for example an aryloxy group such as optionally substituted phenoxy or an alkyloxy group such as a (C_1-C_4)-alkyl-O- group, for example a (C_1-C_3)-alkyl-O- group like methoxy or ethoxy, or halogen, for example chlorine or bromine, and the compound of the formula IV can thus be a reactive ester like an aryl ester or alkyl ester, for example a methyl ester or ethyl

ester, or an acid halide, for example an acid chloride or acid bromide, of the respective carboxylic acid. The compound of the formula III and/or the compound of the formula IV can also be employed, and the compounds of the formula I obtained, in the form of a salt, for example an acid addition salt such as an hydrohalide, for example a hydrochloride, of the compound of the formula III and/or an alkaline metal salt, for example a sodium salt, of a compound of the formula IV in which G is HO-. Likewise, in all other reactions in the preparation of the compounds of the formula I, including the preparation of starting compounds, compounds can also be employed and/or products obtained in the form a salt.

In case a compound of the formula IV is employed in which G is HO-, the carboxylic acid group HO-C(O)- is generally activated in situ by means of a customary amide coupling reagent or converted into a reactive carboxylic acid derivative which can be prepared in situ or isolated. For example, the compound of the formula IV in which G is HO- can be converted into an acid halide, e. g. the compound of the formula IV in which G is Cl or Br, by treatment with thionyl chloride, phosphorus pentachloride, phosphorus tribromide or oxalyl chloride, or treated with an alkyl chloroformate like ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate to give a mixed anhydride. Customary coupling reagents which can be employed, are propanephosphonic anhydride, N,N'-carbonyldiazoles like N,N'-carbonyldiimidazole (CDI), carbodiimides like 1,3-diisopropylcarbodiimide (DIC), 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) or 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC), carbodiimides together with additives like 1-hydroxy-benzotriazole (HOBT) or 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAT), uronium-based coupling reagents like O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU) or O-(cyano(ethoxycarbonyl)methyleneamino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TOTU), and phosphonium-based coupling reagents like (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP), (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBOP) or bromotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBroP).

The reaction conditions for the preparation of the compounds of the formula I from compounds of the formulae III and IV depend on the particulars of the specific case, for example the meaning of the group G or the employed coupling reagent, and are well known to a skilled person in view of the general knowledge in the art. For example, in case a compound of the formula IV in which G is alkyl-O-, like methoxy or ethoxy, is reacted with a compound of the formula III, generally the reaction is carried out in an inert solvent, for example a hydrocarbon or chlorinated hydrocarbon like benzene, toluene, xylene, chlorobenzene, dichloromethane, chloroform or dichloroethane, an ether like tetrahydrofuran (THF), dioxane, dibutyl ether, diisopropyl ether or dimethoxyethane (DME), or a mixture of solvents, at elevated temperatures, for example at temperatures from about 40 °C to about 140 °C, in particular at temperatures from about 50 °C to about 120 °C, for example at about the boiling temperature of the solvent. In case a compound of the formula IV in which G is halogen, like chlorine or bromine, is reacted with a compound of the formula III, generally the reaction is likewise carried out in an inert solvent, for example a hydrocarbon or chlorinated hydrocarbon or ether like the aforementioned ones, an ester like ethyl acetate or butyl acetate, a nitrile like acetonitrile, or water, or a mixture of solvents including a mixture of water and an organic solvent which is miscible or immiscible with water, at temperatures from about -10 °C to about 100 °C, in particular at temperatures from about 0 °C to about 80 °C, for example at about room temperature. Favorably, the reaction of a compound of the formula IV in which G is halogen with a compound of the formula III is carried out in the presence of a base such as a tertiary amine, like triethylamine, ethyldiisopropylamine, N-methylmorpholine or pyridine, or an inorganic base such as an alkaline metal hydroxide, carbonate or hydrogencarbonate, like sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate or sodium hydrogencarbonate.

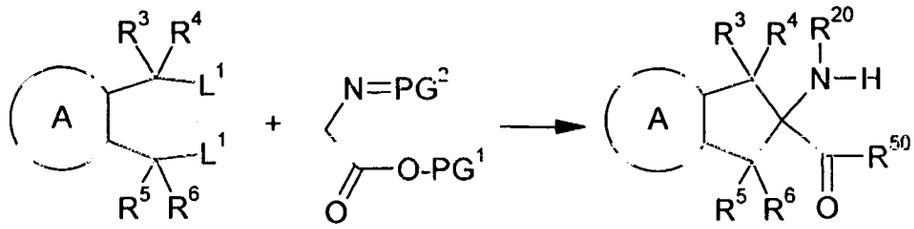
In case a compound of the formula IV in which G is HO- is reacted with a compound of the formula III and the carboxylic acid group is activated by means of an amide coupling reagent such as, for example, a carbodiimide or TOTU, the reaction is generally carried out under anhydrous conditions in an inert aprotic solvent, for example an ether like THF, dioxane or DME, an amide like N,N-dimethylformamide

(DMF) or N-methylpyrrolidone (NMP), at temperatures from about -10 °C to about 40 °C, in particular at temperatures from about 0 °C to about 30 °C in the presence of a base such as a tertiary amine, like triethylamine, ethyldiisopropylamine or N-methylmorpholine. In case the compound of the formula III is employed in the form of an acid addition salt in the reaction with the compound of the formula IV, usually a sufficient amount of a base is added in order to liberate the free compound of the formula III.

As indicated above, during the formation of the amide bond between the compounds of the formulae III and IV functional groups in the compounds of the formulae III and IV can be present in protected form or in the form of a precursor group. Depending on the particulars of the specific case, it may be necessary or advisable for avoiding an undesired course of the reaction or side reactions to temporarily block any functional groups by protective groups and remove them later, or to let functional groups be present in the form of a precursor group which is later converted into the desired final group. This applies correspondingly to all reactions in the course of the synthesis of the compounds of the formula I including the synthesis of intermediates outlined below and the synthesis of starting compounds and building blocks. Respective synthetic strategies are commonly used in the art. Details about protective groups and their introduction and removal are found in P. G. M. Wuts and T. W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4. ed. (2007), John Wiley & Sons, for example. Examples of protective groups which may be mentioned, are benzyl protective groups which may occur in the form of benzyl ethers of hydroxy groups and benzyl esters of carboxylic acid groups from which the benzyl group can be removed by catalytic hydrogenation in the presence of a palladium catalyst, tert-butyl protective groups which may occur in the form of tert-butyl esters of carboxylic acid groups from which the tert-butyl group can be removed by treatment with trifluoroacetic acid, acyl protective groups which may be used to protect hydroxy groups and amino groups in the form of esters and amides and which can be cleaved by acidic or basic hydrolysis, and alkyloxycarbonyl protective groups which may occur in the form of tert-butoxycarbonyl derivatives of amino groups which can be cleaved by treatment with trifluoroacetic acid. Undesired reactions of carboxylic acid

groups, for example the carboxylic acid group present in the compound of the formula III in case R^{50} is HO-, can also be avoided by employing them in the reaction of the compounds of the formulae III and IV in the form of other esters, for example in the form of alkyl esters like the methyl or ethyl ester which can be cleaved by hydrolysis, for example by means of an alkaline metal hydroxide like sodium hydroxide or lithium hydroxide. Examples of precursor groups which may be mentioned, are nitro groups which can be converted into amino groups by catalytic hydrogenation or by reduction with sodium dithionite, for example, and cyano groups (NC-, N≡C-) which can be converted to carboxamide groups and carboxylic acid groups by hydrolysis. Another example of a precursor group is an oxo group which represents the groups R^3 and R^4 together or the two groups R^5 and R^6 together, and which may initially be present in the course of the synthesis of compounds of the formula I in which R^3 or R^5 is hydroxy. In an approach for the synthesis of such compounds of the formula I, a compound of the formula III in which the groups R^3 and R^4 together are oxo or the groups R^5 and R^6 together are oxo, may be obtained from the respective compound which contains a bromine atom instead of the group R^{20}-NH- by reaction with sodium azide and subsequently with tributyl tin hydride as described in L. Benati et al., J. Org. Chem. 64 (1999), 7836-7841, the obtained amino compound reacted with a compound of the formula IV, the oxo group reduced, for example with a complex hydride such as sodium borohydride, or reacted with an organometallic compound, for example a Grignard compound, and finally any protective groups removed. If any protective groups or precursor groups are present in the compounds of the formulae III and IV and the direct product of the reaction of the compounds of the formulae III and IV is not yet the desired final compound, the removal of the protective group or conversion into the desired compound can in general also be carried out in situ.

The compounds of the formula III are commercially available or can be obtained according to, or analogously to, procedures described in the literature, for example by di-alkylation of an aminoacetic acid derivative of the formula VI with a compound of the formula V analogously as described in Kotha et al., J. Org. Chem. 65 (2000), 1359-1365, for example.



V VI III

The ring A and the groups R^3 to R^6 in the compound of the formula V are defined as in the compounds of the formula I and additionally functional groups can be present in protected form or in the form of a precursor group which is later converted into the final group. The groups L^1 in the alkylating compound of the formula V are leaving groups such as halogen, for example chlorine or bromine, or sulfonyloxy groups, for example methanesulfonyloxy or trifluoromethanesulfonyloxy. The group PG^1 in the compound of the formula VI is a protective group of the carboxylic acid group of aminoacetic acid and can be a group such as (C_1-C_4)-alkyl, for example methyl, ethyl or tert-butyl, or benzyl. The group PG^2 in the compound of the formula VI is a divalent protective group of the amino group of aminoacetic acid and can be a carbon atom, and the group -N=PG^2 thus be the isocyano group -N=C, or a carbon atom carrying two phenyl groups, and the group -N=PG^2 thus be the benzhydrylideneamino group -N=C(phenyl)$_2$, for example. The alkylation reaction of the compound of the formula VI with the compound of the formula V is carried out in the presence of base, for example an alkaline metal alkoxide such as potassium tert-butoxide, or an alkaline metal hydride such as sodium hydride, or an alkaline metal carbonate such as potassium carbonate with addition of a phase transfer catalyst such as tetrabutylammonium hydrogensulfate under solid-liquid phase transfer conditions, in an inert solvent such as an amide like DMF or NMP or a nitrile like acetonitrile at temperatures from about -40 °C to about 80 °C, depending on the particulars of the specific case. Subsequent to the alkylation, the protective group PG^2 is cleaved, for example by treatment with hydrochloric acid in ethanol in the case of a isocyano group or with aqueous hydrochloric acid in the case of a benzhydrylideneamino group, optionally with concomitant cleavage of the protective group PG^1, to give a

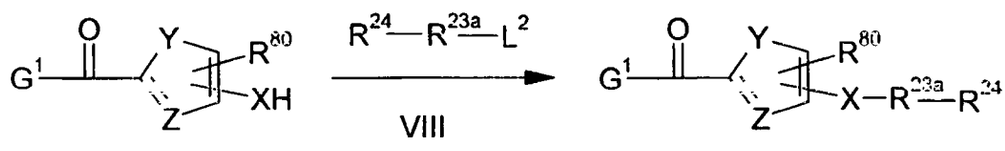
compound of the formula III in which R^{50} is (C_1-C_4)-alkyl-O-, for example methoxy, ethoxy or tert-butoxy, or benzyloxy, or HO-, and R^{20} is hydrogen. Compounds of the formula III in which R^{20} is different from hydrogen, can be obtained from the compounds in which R^{20} is hydrogen by alkylation or by acylation and subsequent reduction of the obtained amide to the amine. If desired, compounds of the formula III in which R^{50} is HO- can be obtained by acidic or basic hydrolysis from compounds in which R^{50} is (C_1-C_4)-alkyl-O- or by hydrogenation from compounds in which R^{50} is benzyloxy, for example.

The starting compounds of the formula V can be obtained from the respective dihydroxy compounds, which contain hydroxy groups instead of the groups L^1, by treatment with an halogenating agent, for example thionyl chloride or phosphorus tribromide, or a sulfonylating agent such as methanesulfonyl chloride or trifluoromethanesulfonic anhydride, or from the respective hydrocarbons which contain hydrogen atoms instead of the groups L^1, by benzylic bromination, for example with N-bromosuccinimide. The said dihydroxy compounds can be obtained from the respective dicarboxylic acids, which contain carboxylic acid groups HO-C(O) instead of the groups L^1-C(R^3)(R^4)- and L^1-C(R^5)(R^6)-, or esterified carboxylic acid groups, by reduction, for example with lithium aluminium hydride, in case all groups R^3 to R^6 are hydrogen, or by reaction with an organometallic compound such as a Grignard compound or an organolithium compound, for example methyl lithium, and optionally by reduction, in case groups R^3 to R^6 are different from hydrogen. Compounds of the formula III in which A is a cycloalkane ring, can additionally be obtained by hydrogenation in the presence of a transition metal hydrogenation catalyst such as a platinum catalyst, for example, from the respective compounds in which ring A is an unsaturated ring, in particular in the case of compounds of the formula III in which A is a cyclohexane ring which can be obtained from the respective compounds in which A is a benzene ring. In another approach, compounds of the formula III can be obtained from the respective ketones, i.e. the compounds of the formula III in which the two groups R^{20}-NH- and R^{50}-C(O)- are replaced with an oxo group, according to the classical routes for the synthesis of

amino acids like the Strecker synthesis or the Bucherer-Bergs synthesis. All said reactions are standard reactions which are well known to a person skilled in the art.

The compounds of the formula IV likewise are commercially available or can be obtained according to, or analogously to, procedures described in the literature. Customarily, in synthetic procedures for the preparation of compounds of the formula IV compounds are prepared in which the group G in the compounds of the formula IV is a group like (C_1-C_4)-alkyl-O- and the group G-C(O)- thus is a (C_1-C_4)-alkyl ester group, or the group G-C(O)- is any other ester group such as a benzyl ester phenyl-CH_2-O-C(O)- and the group G thus is a benzyloxy group. Compounds of the formula IV in which G is HO-, can be obtained from such compounds of the formula IV by acidic or basic hydrolysis of alkyl esters or by hydrogenation of benzyl esters under standard conditions. Compounds of the formula IV in which G is HO- can then be converted into compounds of the formula IV in which G is halogen as already explained above, which latter compounds can be converted into compounds in which G is aryloxy, for example by reaction with a hydroxyarene such as phenol. In the following, various synthetic procedures for the preparation of compounds of the formula IV in which the group R^{23} in the group R^{24}-R^{23}-, i.e. in the group of the formula II which represents one of the groups R^{21} and R^{22}, has different meanings, are exemplarily outlined.

In a procedure for the preparation of compounds of the formula IV in which the group R^{23} is a chain wherein the terminal chain member which is bonded to the ring comprising the groups Y and Z, is a hetero chain member, a compound of the formula VII is reacted with a compound of the formula VIII to give a compound of the formula IVa.



VII IVa

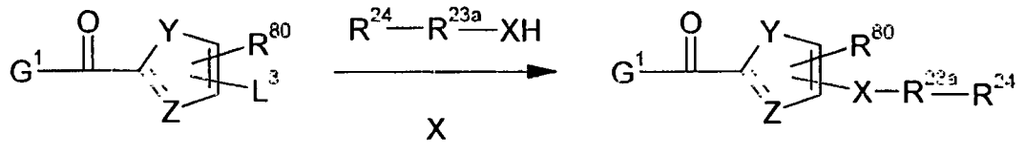
In the compounds of the formulae IVa, VII and VIII the groups Y, Z and R^{24} are defined as in the compounds of the formula I. The group R^{80} is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, R^{30}, HO-, R^{30}-O-, R^{30}-C(O)-O-, R^{30}-$S(O)_2$-O-, R^{30}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{30}-NH-, R^{30}-$N(R^{30})$-, R^{30}-C(O)-NH-, R^{30}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{30}-$S(O)_2$-NH-, R^{30}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{30}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{30}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{30}-NH-C(O)-, R^{30}-$N(R^{30})$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{30}-NH-$S(O)_2$-, R^{30}-$N(R^{30})$-$S(O)_2$-, NC-, O_2N- and Het^1; i.e. it has the meaning of the one of the groups R^{21} and R^{22} in the compounds of the formula I which is not a group of the formula II. Additionally, functional groups in the compounds of the formulae IVa, VII and VIII can be present in protected form or in the form of a precursor group which is later converted into the final group. The group G^1-C(O)- is an ester group and the group G^1 a group such as (C_1-C_4)-alkyl-O- or benzyloxy. The group X is a hetero chain member as specified in the definition of R^{23}, i.e. a group chosen from the series consisting of $N(R^{25})$, O, S, S(O) and $S(O)_2$, in particular from the series consisting of $N(R^{25})$, O and S. The groups R^{23a} and X together represent the group R^{23} as specified above wherein a terminal chain member which is a hetero chain member, is bonded to the ring comprising the groups Y and Z. R^{23a} thus is a direct bond or a chain consisting of 1 to 4 chain members of which 0 or 1 chain member is a hetero chain member chosen from the series consisting of $N(R^{25})$, O, S, S(O) and $S(O)_2$, provided that the terminal chain member adjacent to the group L^2 can only be a hetero chain member which leads to the formation of compound of the formula IVa in which one of the group X and the said terminal chain member is chosen from the series consisting of S(O) and $S(O)_2$ and the other is chosen from the series consisting of $N(R^{25})$, O and S, and the other chain members are identical or different groups $C(R^{26})(R^{26})$, wherein two adjacent groups $C(R^{26})(R^{26})$ can be connected to each other by a double bond or a triple bond. As is symbolized by the bonds connecting the groups R^{80} and XH in the compounds of the formula VII, as well as the groups R^{80} and X-R^{23a}-R^{24} in the compounds of the formula IVa, which bonds are not directed to a specific ring carbon atom, each of the said two groups can be located in each of the two positions of the moiety C=C in the ring comprising the groups Y and Z which is depicted in the formulae. I.e., R^{80} can be located on the ring carbon which is adjacent to the group Y

and the other of the two groups on the ring carbon atom which is adjacent to the group Z, as well as R^{80} can be located on the ring carbon which is adjacent to the group Z and the other of the two groups on the ring carbon atom which is adjacent to the group Y. This applies to all compounds defined below containing a group R^{80} and a second group in which the bonds connecting the group to the ring comprising the groups Y and Z are not directed to a specific ring carbon atoms. The group L^2 in the compounds of the formula VIII is a leaving group which can be replaced with the group X, such as halogen, fore example chlorine or bromine, a sulfonyloxy group, for example methanesulfonyloxy, trifluoromethanesulfonyloxy or toluene-4-sulfonyloxy, or hydroxy, for example.

The reaction of a compound of the formula VII with a compound of the formula VIII is a nucleophilic substitution reaction which can be carried out under standard conditions for such reactions which are well known to a person skilled in the art. Generally, the reaction is performed in an inert solvent, for example a hydrocarbon or chlorinated hydrocarbon like benzene, toluene, xylene, chlorobenzene, dichloromethane, chloroform or dichloroethane, an ether like THF, dioxane, dibutyl ether, diisopropyl ether or DME, an alcohol like methanol, ethanol or isopropanol, a ketone like acetone or butan-2-one, an ester like ethyl acetate or butyl acetate, a nitrile like acetonitrile, an amide like DMF or NMP, a sulfoxide like DMSO or a sulfone like sulfolane, or a mixture of solvents, at temperatures from about -10 °C to about 120 °C, in particular at temperatures from about 0 °C to about 100 °C, depending on the particulars of the specific case. In many cases it is favorable for enhancing the nucleophilicity of the compound of the formula VII and/or binding an acid which is liberated during the reaction, to add a base, for example a tertiary amine, such as triethylamine, ethyldiisopropylamine or N-methylmorpholine, or an inorganic base such as an alkaline metal hydride, hydroxide, carbonate or hydrogencarbonate like sodium hydride, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate or sodium hydrogencarbonate, or an alkoxide or amide such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium methoxide, potassium tert-butoxide, sodium amide or lithium diisopropylamide. A compound of the formula VII can also be treated with a base and converted into a

salt in a separate step. Compounds of the formula VIII in which the group L^2 is hydroxy can favorably be reacted with compounds of the formula VII under the conditions of the Mitsunobu reaction in the presence of an azodicarboxylate like diethyl azodicarboxylate or diisopropyl azodicarboxylate and a phosphine like triphenylphosphine or tributylphosphine in an inert aprotic solvent such as an ether like THF or dioxane (cf. O. Mitsunobu, Synthesis (1981), 1-28).

In another procedure, compounds of the formula IVa can be obtained by reacting a compound of the formula IX with a compound of the formula X.

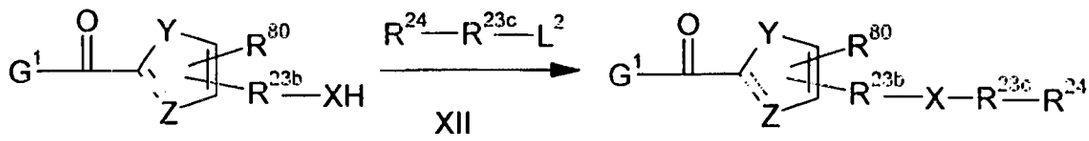


IX IVa

In the compounds of the formulae IX and X the groups Y, Z and R^{24} are defined as in the compounds of the formula I. The group R^{80} is defined as in the compounds of the formulae IVa and VII, i.e. it has the meaning of the one of the groups R^{21} and R^{22} in the compounds of the formula I which is not a group of the formula II. Additionally, functional groups in the compounds of the formulae IX and X can be present in protected form or in the form of a precursor group which is later converted into the final group. The group G^1-C(O)- is an ester group and the group G^1 a group such as (C_1-C_4)-alkyl-O- or benzyloxy. The group X is a hetero chain member as specified in the definition of R^{23}, i.e. a group chosen from the series consisting of N(R^{25}), O, S, S(O) and $S(O)_2$, in particular from the series consisting of N(R^{25}), O and S. In the compound of the formula X the groups R^{23a} and X together represent the group R^{23} as specified above wherein a terminal chain member which is a hetero chain member, is bonded to the ring comprising the groups Y and Z in the obtained compounds of the formula IVa. R^{23a} thus is a direct bond or a chain consisting of 1 to 4 chain members of which 0 or 1 chain member is a hetero chain member chosen from the series consisting of N(R^{25}), O, S, S(O) and $S(O)_2$, provided that the terminal

chain member adjacent to the group X can only be a hetero chain member if one of the group X and the said terminal chain member is chosen from the series consisting of S(O) and $S(O)_2$ and the other is chosen from the series consisting of $N(R^{25})$, O and S, and the other chain members are identical or different groups $C(R^{26})(R^{26})$, wherein two adjacent groups $C(R^{26})(R^{26})$ can be connected to each other by a double bond or a triple bond. The group L^3 in the compounds of the formulae IX is a leaving group which can be replaced with the group X, such as halogen like fluorine, chlorine, bromine or iodine, or a sulfonyloxy group like methanesulfonyloxy or trifluoromethanesulfonyloxy, for example. The reaction of a compound of the formula IX with a compound of the formula X formally is a nucleophilic substitution reaction at the ring comprising the groups Y and Z which can in particular be performed in case of compounds of the formulae IX which are susceptible to such a reaction because of the presence of electron-withdrawing substituents or ring hetero atoms. The reaction can be carried out under standard conditions for such reactions which are well known to a person skilled in the art. The explanations on the reaction conditions such as solvents or bases which are favorably added, which are given above with respect to the reaction of a compound of the formula VII with a compound of the formula VIII apply correspondingly to the reaction of a compound of the formula IX with a compound of the formula X.

The explanations on the reaction of a compound of the formula VII with a compound of the formula VIII also apply correspondingly to reactions for the preparation of compounds of the formula I in which a hetero chain member in the group R^{23} is not present in the terminal position of the chain which is adjacent to the ring comprising the groups Y and Z, but is separated from the said ring by one or more groups $C(R^{26})(R^{26})$, which reactions are of the same type as the reactions outlined above. As an example, the preparation of a compound of the formula IVb from a compound of the formula XI and a compound of the formula XII may be illustrated.

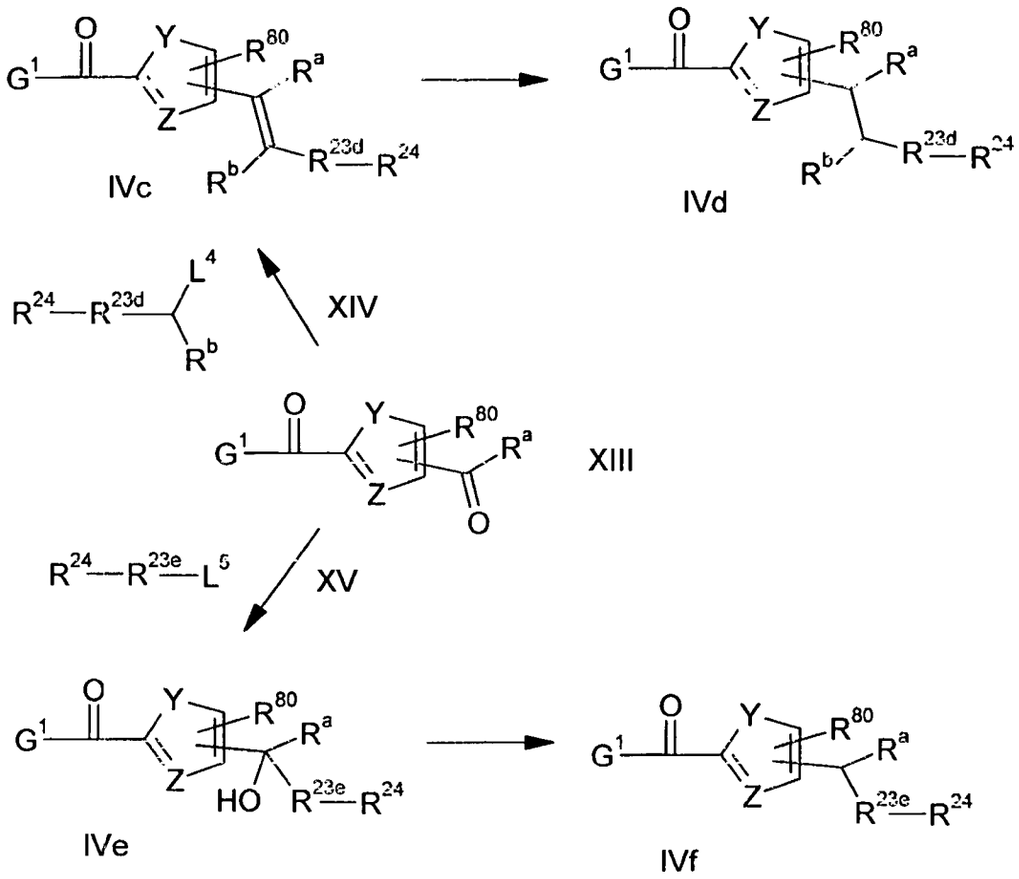


XI XII IVb

In the compounds of the formulae IVb, XI and XII the groups Y, Z and R^{24} are defined as in the compounds of the formula I. The group R^{80} is defined as in the compounds of the formulae IVa and VII, i.e. it has the meaning of the one of the groups R^{21} and R^{22} in the compounds of the formula I which is not a group of the formula II. Additionally, functional groups in the compounds of the formulae IX and X can be present in protected form or in the form of a precursor group which is later converted into the final group. Additionally, functional groups in the compounds of the formulae IVb, XI and XII can be present in protected form or in the form of a precursor group which is later converted into the final group. The group G^1-C(O)- is an ester group and the group G^1 a group such as (C_1-C_4)-alkyl-O- or benzyloxy. The group X is a hetero chain member as specified in the definition of R^{23}, i.e. a group chosen from the series consisting of N(R^{25}), O, S, S(O) and $S(O)_2$, in particular from the series consisting of N(R^{25}), O and S. The groups R^{23b}, R^{23c} and X in the compounds of the formulae IVb together represent the group R^{23} as specified above wherein X is a said hetero chain member. In case R^{23} comprises only one hetero chain member, the group R^{23b} in the compounds of the formulae IVb and XI is a chain consisting of 1 to 4 identical or different groups C(R^{26})(R^{26}) and the group R^{23c} in the compounds of the formulae IVb and XII is a direct bond or a chain consisting of 1 to 3 identical or different groups C(R^{26})(R^{26}), provided that the total number of groups C(R^{26})(R^{26}) is not greater than 4, wherein two adjacent groups C(R^{26})(R^{26}) can be connected to each other by a double bond or a triple bond. In the group R^{23c} in the compounds of the formulae IVb and XII a further hetero chain member chosen from the series consisting of N(R^{25}), O, S, S(O) and $S(O)_2$ can be present instead of one of the groups C(R^{26})(R^{26}), provided that such further hetero chain member can only be present in the terminal position adjacent to the group L^2 if one of the group X and the said chain member in the terminal position is chosen from the series consisting of

S(O) and $S(O)_2$ and the other is chosen from the series consisting of $N(R^{25})$, O and S. The leaving group L^2 in the compounds of the formula XII is defined as in the compounds of the formula VIII. Correspondingly as outlined above with respect to the synthesis of the compounds of the formula IVa, which can be prepared by reacting a compound of the formula VII with a compound of the formula VIII as well as by reacting a compound of the formula IX with a compound of the formula X, compounds of the formula IVb can also be prepared by reacting a compound which is defined as the compound of the formula XI but contains a group L^2 instead of the group XH, with a compound which is defined as the compound of the formula XII but contains a group XH instead of the group L^2.

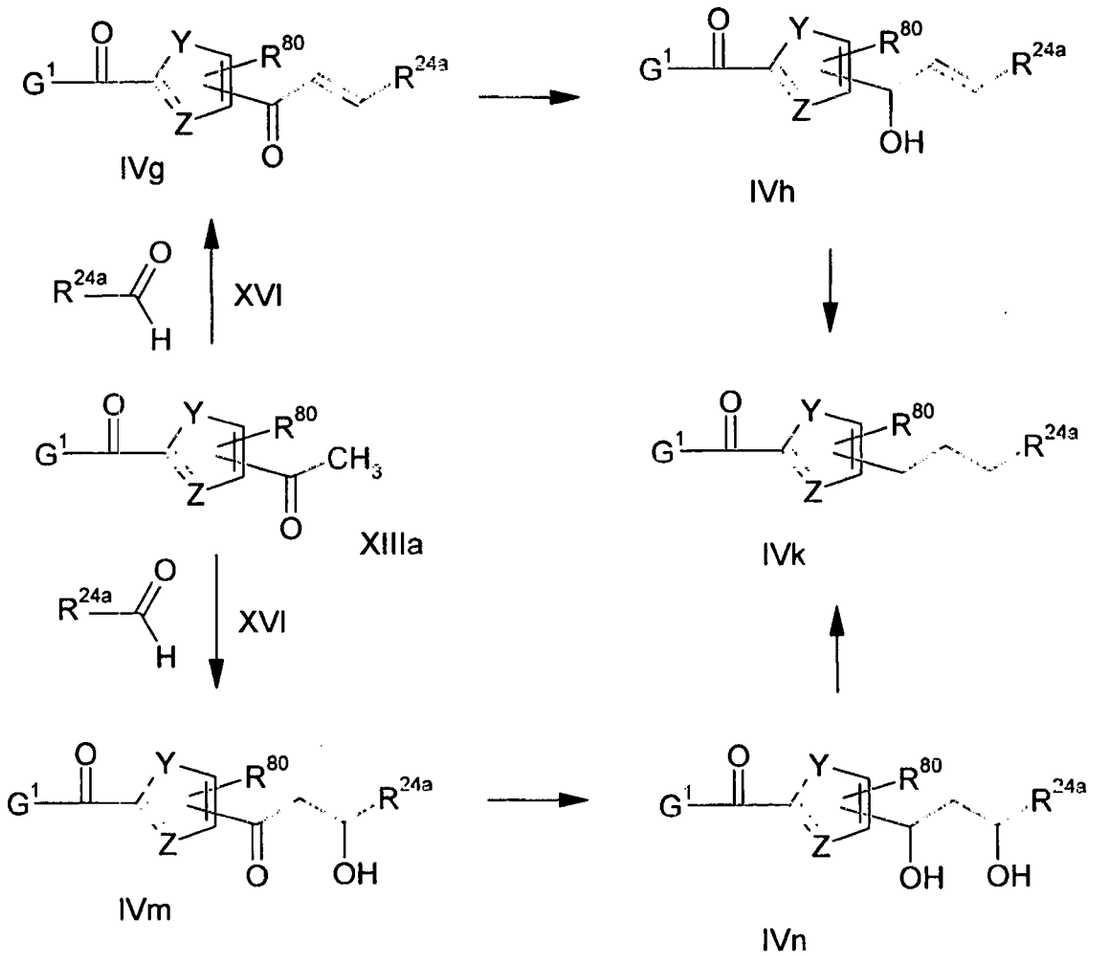
In a procedure for the preparation of compounds of the formula IV in which the group R^{23} is a chain which does not comprise any hetero chain member, a carbonyl compound of the formula XIII is condensed with a compound of the formula XIV to give an olefin of the formula IVc which can subsequently be hydrogenated to give a compound of the formula IVd, respectively, or reacted with an organometallic compound of the formula XV to give an alcohol of the formula IVe which likewise can subsequently be hydrogenated to give a compound of the formula IVf.



In the compounds of the formulae IVc to IVf, XIII, XIV and XV the groups Y, Z and R^{24} are defined as in the compounds of the formula I. The group R^{80} is defined as in the compounds of the formulae IVa and VII, i.e. it has the meaning of the one of the groups R^{21} and R^{22} in the compounds of the formula I which is not a group of the formula II. Additionally, functional groups in the compounds of the formulae IVc to IVf, XIII, XIV and XV can be present in protected form or in the form of a precursor group which is later converted into the final group. The group G^1-C(O)- is an ester group and the group G^1 a group such as (C_1-C_4)-alkyl-O- or benzyloxy. The groups R^a and R^b are independently of each other chosen from hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl. The group R^{23d} is a direct bond or a chain consisting of 1 to 3 identical or different groups $C(R^{26})(R^{26})$, the group R^{23e} a direct bond or a chain consisting of 1 to 4 identical or different groups $C(R^{26})(R^{26})$. The group L^4 in the compounds of the formula XIV is group which allows for the formation of a double bond between the carbon atom carrying the group L^4 and the carbon atom of the aldehyde group or ketone group

carrying the group R^a in the compound of the formula XIII in a condensation reaction. Examples of suitable condensation reactions are the Wittig reaction and the Wittig-Horner reaction, and examples of suitable groups L^4 thus are trisubstituted phosphonio groups, such as the triphenylphosphonio group, having an anion, such as a halide anion, as counterion, and di($(C_1$-$C_4)$-alkyl)phosphonyl groups, such as the diethylphosphonyl group. The group L^5 in the compounds of the formula XV is a metal such as lithium or a magnesium halide group like MgCl, MgBr or MgI, and the compound of the formula XV thus an organolithium compound or a Grignard compound. The Wittig reaction and Wittig-Horner reaction and the addition of the organometallic compound of the formula XV to the compound of the formula XIII can be performed under standard conditions in an inert solvent such as a hydrocarbon like benzene or toluene or an ether like diethyl ether, THF, dioxane or DME. The Wittig reaction and the Wittig-Horner reaction are performed in the presence of a base such as a hydride like sodium hydride, an amide like sodium amide or lithium diisopropylamide, or an alkoxide like potassium tert-butoxide. Depending on the particular case, instead of employing a phosphonium salt and deprotonating it, also stable phosphorus ylides can directly be employed in the reaction. The hydrogenation of the double bond in the compounds of the formula IVc to give the compounds of the formulae IVd, or of the benzylic hydroxy group in the compounds of the formulae IVe to give the compounds of the formulae IVf, can be performed in the presence of a hydrogenation catalyst such as palladium on charcoal.

Depending on the particulars of the specific case, various other reactions can be used for preparing compounds of the formula IV. As an example of the preparation of compounds in which the group R^{23} is a chain comprising three groups $C(R^{26})(R^{26})$ and no hetero chain members, an aldol-type reaction of a compound of the formula XIIIa, which is a compound of the formula XIII in which the group R^a is methyl, with an aldehyde of the formula XVI may be mentioned which leads to a compound of the formula IVg or the formula IVm which can be reduced to a compound of the formula IVh, IVk or IVn, for example.



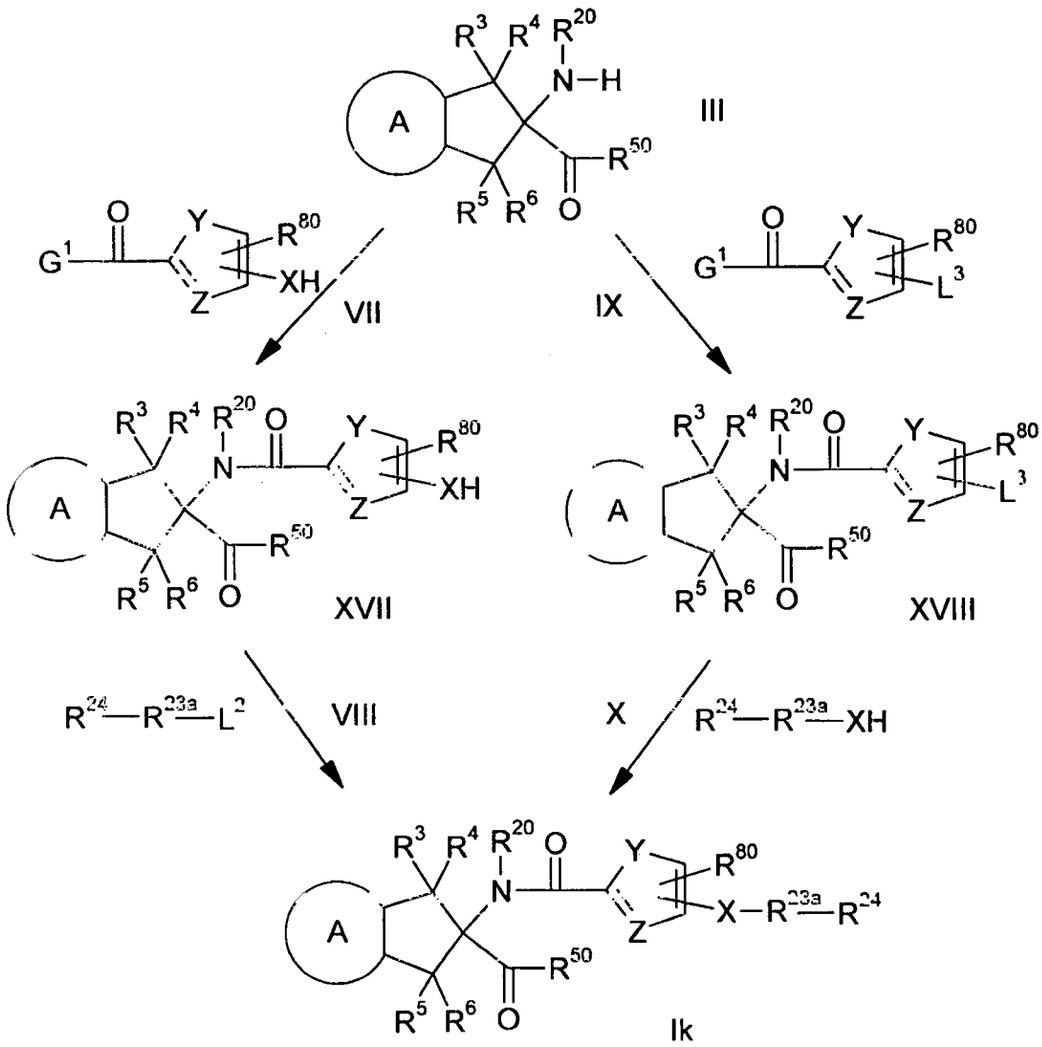
In the compounds of the formulae IVg to IVn and XIIIa the groups Y and Z are defined as in the compounds of the formula I. The group R^{24a} in the compounds of the formulae IVg to IVn and XVI is a group R^{31} or a 3-membered to 10-membered ring as it can represent the group R^{24} in the compounds of the formula I which is bonded via a ring carbon atom, in particular an aromatic ring such as an optionally substituted phenyl, naphthyl or heteroaryl group. The group R^{80} is defined as in the compounds of the formulae IVa and VII, i.e. it has the meaning of the one of the groups R^{21} and R^{22} in the compounds of the formula I which is not a group of the formula II. Additionally, functional groups in the compounds of the formulae IVg to IVn, XIIIa and XVI can be present in protected form or in the form of a precursor group which is later converted into the final group. The group G^1-C(O)- is an ester group and the group G^1 a group such as (C_1-C_4)-alkyl-O- or benzyloxy.

The reaction of a compound of the formula XIIIa with a compound of the formula XIV to give an aldol addition product of the formula IVm or a condensation product of the formula IVg can be carried under standard conditions for the aldol reaction in the presence of a base, such as an alkaline metal hydroxide like sodium hydroxide or potassium hydroxide, an alkoxide like sodium methoxide or sodium ethoxide or an amide like lithium diisopropylamide, in a solvent such as an alcohol like methanol or ethanol or an ether like diethyl ether, THF or dioxane. At lower temperatures, for example at temperatures from about -80 °C to about -30 °C, the compound of the formula IVm can be obtained, at higher temperatures, for example at temperatures from about 10 °C to about 60 °C, or by treatment of the compound of the formula IVm with an acid, the compound of the formula IVg can be obtained. The ketone function in the compounds of the formulae IVg and IVm can be reduced to an alcohol function, for example with a complex hydride such as a borohydride like lithium borohydride or sodium borohydride, to give a compound of the formula IVh or IVn, respectively, which can be converted into a compound of the formula IVk by dehydration in the presence of an acid and/or hydrogenation in the presence of a catalyst such as palladium on charcoal, for example.

As a further example of reactions which can be used for preparing compounds of the formula IV, transition metal-catalyzed C-C coupling reactions may be mentioned by which compounds can be obtained wherein the group R^{23} is a direct bond or comprises a chain of two groups $C(R^{26})(R^{26})$, which are connected to each other by a triple bond, i.e. a group of the formula -C≡C-, in a position adjacent to the ring comprising the groups Y and Z. Such compounds can be obtained from a compound of the formula IX and a boronic acid, for example an optionally substituted phenylboronic acid, cycloalkylboronic acid or heteroarylboronic acid, or an ethyne, for example an optionally substituted phenylethyne. As catalyst in such reactions, a palladium compound such as bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride or tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) and a copper compound such as copper(I) iodide can be used. Further details on such reactions are found in N. Miyaura et al.,

Chem. Rev. 95 (1995), 2457-2483; and R. Chinchilla et al., Chem. Rev. 107 (2007), 874-922, for example.

The order in which groups are introduced in the course of the synthesis of a compound of the formula I, can also be different from the ones outlined above. For example, instead of first preparing a compound of the formula IVa from a compound of the formula VII and a compound of the formula VIII, or from a compound of the formula IX and a compound of the formula X, and then reacting the compound of the formula IVa with a compound of the formula III to give a compound of the formula I, a compound of the formula III can also be reacted with a compound of the formula VII or a compound of the formula IX and the obtained compound of the formula XVII or XVIII reacted with a compound of the formula VIII or X, respectively, to give a compound of the formula Ik.



In the compounds of the formulae Ik, XVII and XVIII the ring A and the groups Y, Z, R^3 to R^6, R^{20}, R^{24} and R^{50} are defined as in the compounds of the formula I. The groups X, R^{23a} and R^{80} are defined as in the compounds of the formula IVa. Thus, R^{80} has the meaning of the one of the groups R^{21} and R^{22} in the compounds of the formula I which is not a group of the formula II. The group X is a hetero chain member as specified in the definition of R^{23}, i.e. a group chosen from the series consisting of $N(R^{25})$, O, S, S(O) and $S(O)_2$, in particular from the series consisting of $N(R^{25})$, O and S. The groups R^{23a} and X together represent the group R^{23} as specified above wherein a terminal chain member which is a hetero chain member, is bonded to the ring comprising the groups Y and Z. R^{23a} thus is a direct bond or a

chain consisting of 1 to 4 chain members of which 0 or 1 chain member is a hetero chain member chosen from the series consisting of $N(R^{25})$, O, S, S(O) and $S(O)_2$, provided that the terminal chain member adjacent to the group X can only be a hetero chain member if one of the group X and the said terminal chain member is chosen from the series consisting of S(O) and $S(O)_2$ and the other is chosen from the series consisting of $N(R^{25})$, O and S, and the other chain members are identical or different groups $C(R^{26})(R^{26})$, wherein two adjacent groups $C(R^{26})(R^{26})$ can be connected to each other by a double bond or a triple bond. Additionally, functional groups in the compounds of the formulae Ik, XVII and XVIII can be present in protected form or in the form of a precursor group which is later converted into the final group. As indicated above and as applies to all compounds which contain a group R^{80} and another group which are connected to the ring comprising the groups Y and Z by bonds which are not directed to a specific ring carbon atom, the groups R^{80} and X in the compounds of the formula XVII, the groups R^{80} and L^3 in the compounds of the formula XVIII, and the groups R^{80} and $X\text{-}R^{23a}\text{-}R^{24}$ in the compounds of the formula Ik can be located in each of the two positions of the moiety C=C in the ring comprising the groups Y and Z. The explanations given above with respect to the reaction of a compound of the formula III with a compound of the formula IV, the reaction of a compound of the formula VII with a compound of the formula VIII, and the reaction of a compound of the formula IX with a compound of the formula X apply correspondingly to the reaction of a compound of the formula III with a compound of the formula VII or a compound of the formula IX, the reaction of a compound of the formula XVII with a compound of the formula VIII, and the reaction of a compound of the formula XVIII with a compound of the formula X. The order in which groups are introduced in the course of the synthesis of a compound of the formula I, can also be varied with respect to other reactions. For example, a compound of the formula XVIII can be employed in a transition-metal catalyzed C-C coupling reaction as referred to above, or a compound of the formula XIIIa can be reacted with a compound of the formula III and the obtained compound modified at the CH_3-C(O)- group to give a compound of the formula I.

The starting compounds and building blocks for the synthesis of the compounds of the formula I are commercially available or can be prepared according to procedures described in the literature or analogously to such procedures. Exemplarily the preparation of compounds of the formula VIII in which R^{24} is an optionally substituted phenyl or naphthyl group, R^{23a} is an optionally alkyl-substituted CH_2CH_2 group and L^2 is a hydroxy group, may be mentioned in which use can be made of the procedure for the coupling of aryl halides with ester enolates described by M. Jørgensen et al., J. Am. Chem. Soc. 124 (2002), 12557-12565. In the said procedure an optionally alkyl-substituted acetic acid ester, for example acetic acid tert-butyl ester or isobutyric acid methyl ester, is deprotonated with a base such as lithium dicyclohexylamide and reacted with an optionally substituted aryl bromide in the presence of a palladium compound such as bis(dibenzylideneacetone)palladium or tris(dibenzylideneactone)dipalladium and tri(tert-butyl)phosphine to give a 2-(optionally substituted aryl)acetic acid ester which is optionally alkyl-substituted in the 2-position of the acetic acid moiety. Reduction of the ester function under standard conditions, for example with lithium aluminium hydride, then affords the 2-(optionally substituted aryl)ethanol which is optionally alkyl-substituted in the 2-position.

For obtaining further compounds of the formula I, various transformations of functional groups can be carried out under standard conditions in compounds of the formula I or intermediates or starting compounds in the synthesis of the compounds of the formula I. For example, a hydroxy group can be esterified to give a carboxylic acid ester or a sulfonic acid ester, or etherified. Etherifications of hydroxy groups can favorably be performed by alkylation with the respective halogen compound, for example a bromide or iodide, in the presence of a base such an alkali metal carbonate like potassium carbonate or cesium carbonate in an inert solvent such as an amide like DMF or NMP or a ketone like acetone or butan-2-one, or with the respective alcohol under the conditions of the Mitsunobu reaction referred to above. A hydroxy group can be converted into a halide by treatment with a halogenating agent. A halogen atom can be replaced with a variety of groups in a substitution reaction which may also be a transition-metal catalyzed reaction. A nitro group can be reduced to an amino group, for example by catalytic hydrogenation. An amino

group can be modified under standard conditions for alkylation, for example by reaction with a halogen compound or by reductive amination of a carbonyl compound, or for acylation or sulfonylation, for example by reaction with an activated carboxylic acid or a carboxylic acid derivate like an acid chloride or anhydride or a sulfonic acid chloride. A carboxylic ester group can be hydrolyzed under acidic or basic conditions to give a carboxylic acid. A carboxylic acid group can be activated or converted into a reactive derivative as outlined above with respect to the compounds of the formula IX and reacted with an alcohol or an amine or ammonia to give an ester or amide. A primary amide can be dehydrated to give a nitrile. A sulfur atom in an alkyl-S- group or in a heterocyclic ring or a sulfur atom occurring in a chain representing the group R^{23} can be oxidized with a peroxide like hydrogen peroxide or a peracid to give a sulfoxide moiety S(O) or a sulfone moiety $S(O)_2$. A carboxylic acid group, carboxylic acid ester group and a ketone group can be reduced to an alcohol, for example with a complex hydride such al lithium aluminium hydride, lithium borohydride or sodium borohydride. All reactions in the preparation of the compounds of the formula I are known per se and can be carried out in a manner familiar to a person skilled in the art according to, or analogously, to procedures which are described in the standard literature, for example in Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry, Thieme; or Organic Reactions, John Wiley & Sons; or R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2. ed. (1999), John Wiley & Sons, and the references quoted therein. Furthermore, besides by techniques of solution chemistry, the compounds of the formula I can also be obtained by solid phase chemistry.

Another subject of the present invention are the novel starting compounds and intermediates occurring in the synthesis of the compounds of the formula I, including the compounds of the formulae III, IV, IV, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, IVk, IVm, IVn, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII and XVIII, wherein the ring A and the groups G, G^1, L^1, L^2, L^3, PG^1, PG^2, X, Y, Z, R^3 to R^6, R^{20} to R^{23}, R^{23a}, R^{23b}, R^{23c}, R^{24}, R^{24a}, R^{50}, R^{60}, R^a and R^b are defined as above, in any of their stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, and their salts, and solvates of any of them, and their use as synthetic intermediates or starting

compounds. All general explanations, specifications of embodiments and definitions of numbers and groups given above with respect to the compounds of the formula I apply correspondingly to the said intermediates and starting compounds. A subject of the invention are in particular the novel specific starting compounds and intermediates described herein. Independently thereof whether they are described as a free compound and/or as a specific salt, they are a subject of the invention both in the form of the free compounds and in the form of their salts, and if a specific salt is described, additionally in the form of this specific salt.

The compounds of the formula I inhibit the Edg-2 receptor (LPA_1 receptor) as can be demonstrated in the pharmacological test described below and in other tests which are known to a person skilled in the art. The compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts and solvates therefore are valuable pharmaceutical active compounds. The compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts and solvates can be used for the treatment of cardiovascular diseases such as heart failure including systolic heart failure, diastolic heart failure, diabetic heart failure and heart failure with preserved ejection fraction, cardiomyopathy, myocardial infarction, myocardial remodeling including myocardial remodeling after infarction or after cardiac surgery, vascular remodeling including vascular stiffness, hypertension including pulmonary hypertension, portal hypertension and systolic hypertension, atherosclerosis, peripheral arterial occlusive disease (PAOD), restenosis, thrombosis or vascular permeability disorders, for cardioprotection such as cardioprotection after myocardial infarction or after cardiac surgery, for renoprotection, or for the treatment of inflammation or inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal diseases such as renal papillary necrosis or renal failure including renal failure after ischemia/reperfusion, pulmonary diseases such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma or acute respiratory dystress syndrome (ARDS), immunological diseases, allergic diseases, tumor growth, metastasis, metabolic diseases, fibrotic diseases such as pulmonary fibrosis including idiopathic lung fibrosis, cardiac fibrosis, vascular fibrosis, perivascular fibrosis, renal fibrosis including renal tubulointerstitial fibrosis, liver fibrosis, fibrosing skin conditions including keloid formation, collagenosis,

scleroderma, progressive systemic sclerosis and nephrogenic fibrosing dermopathy, or other types of fibrosis including Dupuytren's contracture, psoriasis, pain such as neuropathic pain, diabetic pain or inflammatory pain, pruritus, retinal ischemia/reperfusion damage, macular degeneration, psychiatric disorders, neurodegenerative diseases, cerebral nerve disorders, peripheral nerve disorders, endocrinic disorders such as hyperthyroidism, scarring disorders or wound healing disorders, for example. The treatment of diseases is to be understood as meaning both the therapy of existing pathological changes or malfunctions of the organism or of existing symptoms with the aim of relief, alleviation or cure, and the prophylaxis or prevention of pathological changes or malfunctions of the organism or of symptoms in humans or animals which are susceptible thereto and are in need of such a prophylaxis or prevention, with the aim of a prevention or suppression of their occurrence or of an attenuation in the case of their occurrence. For example, in patients who on account of their disease history are susceptible to myocardial infarction, by means of the prophylactic or preventive medicinal treatment the occurrence or re-occurrence of a myocardial infarction can be prevented or its extent and sequelae decreased, or in patients who are susceptible to disturbed wound healing, by means of the prophylactic or preventive medicinal treatment wound healing after surgery can favorably be influenced. The treatment of diseases can occur both in acute cases and in chronic cases. The efficacy of the compounds of the formula I can be demonstrated in the pharmacological tests described below and in other tests which are known to a person skilled in the art

The compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts and solvates can therefore be used in animals, in particular in mammals and specifically in humans, as a pharmaceutical or medicament on their own, in mixtures with one another or in the form of pharmaceutical compositions. A subject of the present invention also are the compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts and solvates for use as a pharmaceutical, as well as pharmaceutical compositions and medicaments which comprise an efficacious dose of at least one compound of the formula I and/or a physiologically acceptable salt thereof and/or solvate thereof as an active ingredient and a pharmaceutically acceptable carrier, i.e.

one or more pharmaceutically innocuous, or nonhazardous, vehicles and/or excipients, and optionally one or more other pharmaceutical active compounds. A subject of the present invention furthermore are the compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts and solvates for use in the treatment of the diseases mentioned above or below, including the treatment of any one of the mentioned diseases, for example heart failure or fibrotic diseases such as pulmonary fibrosis, cardiac fibrosis, vascular fibrosis, perivascular fibrosis, renal fibrosis, liver fibrosis or fibrosing skin conditions, the use of the compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts and solvates for the manufacture of a medicament for the treatment of the diseases mentioned above or below, including the treatment of any one of the mentioned diseases, for example heart failure or fibrotic diseases such as pulmonary fibrosis, cardiac fibrosis, vascular fibrosis, perivascular fibrosis, renal fibrosis, liver fibrosis or fibrosing skin conditions, wherein the treatment of diseases comprises their therapy and prophylaxis as mentioned above, as well as their use for the manufacture of a medicament for the inhibition of the Edg-2 receptor (LPA_1 receptor). A subject of the invention also are methods for the treatment of the diseases mentioned above or below, including the treatment of any one of the mentioned diseases, for example heart failure or fibrotic diseases such as pulmonary fibrosis, cardiac fibrosis, vascular fibrosis, perivascular fibrosis, renal fibrosis, liver fibrosis or fibrosing skin conditions, which comprise administering an efficacious amount of at least one compound of the formula I and/or a physiologically acceptable salt thereof and/or solvate thereof to a human or an animal which is in need thereof. The compounds of the formula I and pharmaceutical compositions and medicaments comprising them can be administered enterally, for example by oral, sublingual or rectal administration, parenterally, for example by intravenous, intramuscular, subcutaneous or intraperitoneal injection or infusion, or by another type of administration such as topical, percutaneous, transdermal, intra-articular, intranasal or intraocular administration.

The compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts and solvates can also be used in combination with other pharmaceutical active compounds, wherein in such a combination use the compounds of the formula I

and/or their physiologically acceptable salts and/or solvates and one or more other pharmaceutical active compounds can be present in one and the same pharmaceutical composition or in two or more pharmaceutical compositions for separate, simultaneous or sequential administration. Examples of such other pharmaceutical active compounds are angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, ramipril, angiotensin II receptor subtype 1 (AT1) antagonists, irbesartan, antiarrhythmics, dronedarone, peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR-α) activators, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-γ) activators, pioglitazone, rosiglitazone, prostanoids, endothelin receptor antagonists, bosentan, elastase inhibitors, calcium antagonists, beta blockers, diuretics, aldosterone receptor antagonists, eplerenone, renin inhibitors, rho kinase inhibitors, soluble guanylate cyclase (sGC) activators, sGC sensitizers, phosphodiesterase (PDE) inhibitors, phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors, NO donors, digitalis drugs, angiotensin converting enzyme/neutral endopeptidase (ACE/NEP) inhibitors, statins, bile acid reuptake inhibitors, platelet derived growth factor (PDGF) receptor antagonists, vasopressin antagonists, aquaretics, sodium hydrogen exchanger subtype 1 (NHE1) inhibitors, factor II/factor IIa antagonists, factor IX/factor IXa antagonists, factor X/factor Xa antagonists, factor XIII/factor XIIIa antagonists, anticoagulants, antithrombotics, platelet inhibitors, profibrinolytics, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitors (TAFI), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI 1), coumarins, heparins, thromboxane antagonists, serotonin antagonists, cyclooxygenase inhibitors, acetylsalicylic acid, therapeutic antibodies, glycoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) antagonists including abciximab, chymase inhibitors, cytostatics, taxanes, paclitaxel, docetaxel, aromatase inhibitors, estrogen receptor antagonists, selective estrogen receptor modulators (SERM), tyrosine kinase inhibitors, imatinib, receptor tyrosine kinase inhibitors, RAF kinase inhibitors, p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK) inhibitors, pirfenidone, multi-kinase inhibitors, and sorafenib. A subject of the present invention also is the said combination use of any one or more of the compounds of the formula I disclosed herein and their physiologically acceptable salts and solvates, with any one or more, for example one or two, of the mentioned other pharmaceutical active compounds.

The pharmaceutical compositions and medicaments according to the invention normally contain from about 0.5 to about 90 percent by weight of compounds of the formula I and/or physiologically acceptable salts and/or solvates thereof, and an amount of active ingredient of the formula I and/or its physiologically acceptable salt and/or solvate which in general is from about 0.2 mg to about 1000 mg, in particular from about 0.2 mg to about 500 mg, for example from about 1 mg to about 300 mg, per unit dose. Depending on the kind of the pharmaceutical composition and other particulars of the specific case, the amount may deviate from the indicated ones. The production of the pharmaceutical compositions and medicaments can be carried out in a manner known per se. For this, the compounds of the formula I and/or their physiologically acceptable salts and/or solvates are mixed together with one or more solid or liquid vehicles and/or excipients, if desired also in combination with one or more other pharmaceutical active compounds such as those mentioned above, and brought into a suitable form for dosage and administration, which can then be used in human medicine or veterinary medicine.

As vehicles, which may also be looked upon as diluents or bulking agents, and excipients suitable organic and inorganic substances can be used which do not react in an undesired manner with the compounds of the formula I. As examples of types of excipients, or additives, which can be contained in the pharmaceutical compositions and medicaments, lubricants, preservatives, thickeners, stabilizers, disintegrants, wetting agents, agents for achieving a depot effect, emulsifiers, salts, for example for influencing the osmotic pressure, buffer substances, colorants, flavorings and aromatic substances may be mentioned. Examples of vehicles and excipients are water, vegetable oils, waxes, alcohols such as ethanol, isopropanol, 1,2-propanediol, benzyl alcohols, glycerol, polyols, polyethylene glycols or polypropylene glycols, glycerol triacetate, polyvinylpyrrolidone, gelatin, cellulose, carbohydrates such as lactose or starch like corn starch, sodium chloride, stearic acid and its salts such as magnesium stearate, talc, lanolin, petroleum jelly, or mixtures thereof, for example saline or mixtures of water with one or more organic solvents such as mixtures of water with alcohols. For oral and rectal use, pharmaceutical forms such as, for example, tablets, film-coated tablets, sugar-coated

tablets, granules, hard and soft gelatin capsules, suppositories, solutions, including oily, alcoholic or aqueous solutions, syrups, juices or drops, furthermore suspensions or emulsions, can be used. For parenteral use, for example by injection or infusion, pharmaceutical forms such as solutions, for example aqueous solutions, can be used. For topical use, pharmaceutical forms such as ointments, creams, pastes, lotions, gels, sprays, foams, aerosols, solutions or powders can be used. Further suitable pharmaceutical forms are, for example, implants and patches and forms adapted to inhalation. The compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts can also be lyophilized and the obtained lyophilizates used, for example, for the production of injectable compositions. In particular for topical application, also liposomal compositions are suitable. The pharmaceutical compositions and medicaments can also contain one or more other active ingredients and/or, for example, one or more vitamins.

As usual, the dosage of the compounds of the formula I depends on the circumstances of the specific case and is adjusted by the physician according to the customary rules and procedures. It depends, for example, on the compound of the formula I administered and its potency and duration of action, on the nature and severity of the individual syndrome, on the sex, age, weight and the individual responsiveness of the human or animal to be treated, on whether the treatment is acute or chronic or prophylactic, or on whether further pharmaceutical active compounds are administered in addition to a compound of the formula I. Normally, in the case of administration to an adult weighing about 75 kg, a dose from about 0.1 mg to about 100 mg per kg per day, in particular from about 1 mg to about 10 mg per kg per day (in each case in mg per kg of body weight), is sufficient. The daily dose can be administered in the form of a single dose or divided into a number of individual doses, for example two, three or four individual doses. The administration can also be carried out continuously, for example by continuous injection or infusion. Depending on the individual behavior in a specific case, it may be necessary to deviate upward or downward from the indicated dosages.

Besides as a pharmaceutical active compound in human medicine and veterinary medicine, the compounds of the formula I can also be employed as an aid in biochemical investigations or as a scientific tool or for diagnostic purposes, for example in in-vitro diagnoses of biological samples, if an inhibition of the Edg-2 receptor is intended. The compounds of the formula I and their salts can also be used as intermediates for the preparation of further pharmaceutical active substances.

The following examples illustrate the invention.

Abbreviations

ACN	acetonitrile
DCM	dichloromethane
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DIC	1,3-diisopropylcarbodiimide
DMF	dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
EA	ethyl acetate
EDIA	N-ethyldiisopropylamine
EDC	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride
FMOC	fluoren-9-ylmethoxycarbonyl
HEP	heptane
HOBT	1-hydroxy-benzotriazole
NMM	N-methyl-morpholine
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran

In general, reactions were carried out under argon. When example compounds containing a basic group were purified by preparative high pressure liquid chromatography (HPLC) on reversed phase (RP) column material and, as customary, the eluent was a gradient mixture of water and acetonitrile containing

trifluoroacetic acid, they were in part obtained in the form of their acid addition salts with trifluoroacetic acid, depending on the details of the workup such as evaporation or lyophilization conditions. In the names of the example compounds and the structural formulae such contained trifluoroacetic acid is not specified.

The prepared compounds were in general characterized by spectroscopic data and chromatographic data, in particular mass spectra (MS) and HPLC retention times (Rt; in min) which were obtained by combined analytical HPLC/MS characterization (LC/MS), and/or nuclear magnetic resonance (NMR) spectra. Unless specified otherwise, ^{1}H-NMR spectra were recorded at 500 MHz in D_6-DMSO as solvent at 298 K. In the NMR characterization, the chemical shift δ (in ppm), the number of hydrogen atoms (H) and the multiplicity (s: singlet, d: doublet, dd: double doublet, t: triplet, dt: double triplet, q: quartet, m: multiplet; br: broad) of the peaks as determined on printouts are given. In the MS characterization, in general the mass number (m/z) of the peak of the molecular ion [M], e.g. [M^+], or of a related ion such as the ion [M+1], e.g. [$(M+1)^+$], i.e. the protonated molecular ion [$(M+H)^+$] abbreviated as [MH^+], or the ion [M-1], e.g. [$(M-1)^-$], i.e. the deprotonated molecular ion [$(M-H)^-$], which was formed depending on the ionization method used, is given. Generally, the ionization method was electrospray ionization (ESI) or atmospheric pressure chemical ionization (APCI). The particulars of the LC/MS methods used are as follows.

Method LC1

Column: YMC J'sphere H80, 20x2.1 mm, 4 µm; 30 °C; flow: 1.0 ml/min; eluent A: ACN; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: from 4 % A + 96 % B to 95 % A + 5 % B within 2.4 min, then to 4 % A + 96 % B within 0.05 min, then 4 % A + 96 % B for 0.05 min; MS ionization method: ESI^+

Method LC2

Column: YMC J'sphere H80, 20x2.1 mm, 4 µm; 30 °C; flow: 1.0 ml/min; eluent A: ACN; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: from 4 % A + 96 % B to 95 % A + 5 % B within 2.4 min, then to 4 % A + 96 % B within 0.05 min, then 4 % A + 96 % B for 0.05 min; MS ionization method: ESI^+

Method LC3

Column: YMC J'sphere H80, 33x2.1 mm, 4 µm; flow: 1.3 ml/min; eluent A: ACN + 0.05 % TFA; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: from 5 % A + 95 % B to 95 % A + 5 % B within 2.5 min, then 95 % A + 5 % B for 0.5 min; then to 5 % A + 95 % B within 0.2 min; MS ionization method: ESI^+

Method LC4

Column: YMC J'sphere H80, 33x2.1 mm, 4 µm; flow: 1.0 ml/min; eluent A: ACN + 0.05 % TFA; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: from 5 % A + 95 % B to 95 % A + 5 % B within 3.4 min, then 95 % A + 5 % B for 1.0 min, then to 5 % A + 95 % B within 0.2 min, then 5 % A + 95 % B for 0.5 min; MS ionization method: ESI^+

Method LC5

Column: YMC J'sphere H80, 33x2.1 mm, 4 µm; flow: 1.3 ml/min; eluent A: ACN + 0.08 % formic acid; eluent B: water + 0.1 % formic acid; gradient: from 5 % A + 95 % B to 95 % A + 5 % B within 2.5 min, then 95 % A + 5 % B for 0.5 min; MS ionization method: ESI^+

Method LC6

Column: YMC J'sphere H80, 33x2.1 mm, 4 µm; flow: 1.3 ml/min; eluent A: ACN + 0.05 % TFA; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: from 5 % A + 95 % B to 95 % A + 5 % B within 2.5 min, then to 5 % A + 95 % B within 0.5 min; MS ionization method: ESI^+

Method LC7

Column: Thermo Javelin C18, 40x2.1 mm, 5 µm; flow: 1.0 ml/min; eluent A: ACN + 0.1 % TFA; eluent B: water + 0.1 % TFA; gradient: from 2 % A + 98 % B to 80 % A + 20 % B within 7.0 min, then to 100 % A + 0 % B within 0.2 min, then 100 % A + 0 % B for 1.0 min, then to 2 % A + 98 % B within 0.3 min, then 2 % A + 98 % B for 0.5 min; MS ionization method: ESI^+

Method LC8

Column: Thermo Javelin C18, 40x2.1 mm, 5 µm; flow: 1.0 ml/min; eluent A: ACN + 0.1 % TFA; eluent B: water + 0.1 % TFA; gradient: from 2 % A + 98 % B to 80 % A + 20 % B within 5.0 min, then to 100 % A + 0 % B within 0.2 min, then 100 % A + 0 % B for 1.0 min, then to 2 % A + 98 % B within 0.3 min, then 2 % A + 98 % B for 0.5 min; MS ionization method: ESI^+

Method LC9

Column: HP Waters Atlantis dC18, 50x2.1 mm, 5 µm; flow: 0.6 ml/min; eluent A: ACN + 0.1 % TFA; eluent B: water + 0.1 % TFA; gradient: from 2 % A + 98 % B to 80 % A + 20 % B within 5.0 min, then to 100 % A + 0 % B within 0.2 min, then 100 % A + 0 % B for 1.0 min, then to 2 % A + 98 % B within 0.3 min, then 2 % A + 98 % B for 0.5 min; MS ionization method: ESI^+

Method LC10

Column: YMC J'sphere H80, 33x2.1 mm, 4 µm; flow: 1.3 ml/min; eluent A: ACN + 0.05 % TFA; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: 5 % A + 95 % B for 0.5 min, then to 95 % A + 5 % B within 3.0 min, then to 5 % A + 95 % B within 0.5 min; MS ionization method: ESI^+

Method LC11

Column: YMC J'sphere H80, 33x2.1 mm, 4 µm; flow: 1.3 ml/min; eluent A: ACN + 0.05 % TFA; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: from 5 % A + 95 % B to 95 % A + 5 % B within 2.5 min, then 95 % A + 5 % B for 0.5 min; MS ionization method: ESI^+

Method LC12

Column: YMC J'sphere H80, 33x2.1 mm, 4 µm; flow: 1 ml/min; eluent A: ACN + 0.05 % TFA; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: 2 % A + 98 % B for 1 min, then to 95 % A + 5 % B within 4 min, then 95 % A + 5 % B for 1.25 min; MS ionization method: ESI^+

Method LC13

Column: YMC J'sphere H80, 33x2.1 mm, 4 µm; flow: 1.3 ml/min; eluent A: ACN + 0.05 % TFA; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: 5 % A + 95 % B for 0.5 min, then to 95 % A + 5 % B within 3 min, then 95 % A + 5 % B for 0.5 min; MS ionization method: ESI^+

Method LC14

Column: Waters XBridge C18, 50x4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.3 ml/min, 50 °C; eluent A: ACN + 0.05 % TFA; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: 5 % A + 95 % B for 0.3 min, then to 95 % A + 5 % B within 3.2 min, then 95 % A + 5 % B for 0.5 min; MS ionization method: ESI^+

Method LC15

Column: Waters XBridge C18, 50x4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.3 ml/min, 50 °C; eluent A: ACN + 0.1 % formic acid; eluent B: water + 0.1 % formic acid; gradient: from 3 % A + 97 % B to 60 % A + 40 % B within 3.5 min, then to 98 % A + 2 % B within 0.5 min, then 98 % A + 2 % B for 1 min, then to 3 % A + 97 % B within 0.2 min, then 3 % A + 97 % B for 1.3 min; MS ionization method: $APCI^+$

Method LC16

Column: Waters XBridge C18, 50x4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.3 ml/min, eluent A: ACN + 0.08 % formic acid; eluent B: water + 0.1 % formic acid; gradient: from 3 % A + 97 % B to 60 % A + 40 % B within 3.5 min, then to 98 % A + 2 % B within 0.5 min, then 98 % A + 2 % B for 1 min, then to 3 % A + 97 % B within 0.2 min, then 3 % A + 97 % B for 1.3 min; MS ionization method: ESI^-

Method LC17

Column: Waters XBridge C18, 50x4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.3 ml/min, eluent A: ACN + 0.08 % formic acid; eluent B: water + 0.1 % formic acid; gradient: from 3 % A + 97 % B to 60 % A + 40 % B within 3.5 min, then to 98 % A + 2 % B within 0.5 min, then 98 % A + 2 % B for 1 min, then to 3 % A + 97 % B within 0.2 min, then 3 % A + 97 % B for 1.3 min; MS ionization method: ESI^+

Method LC18

Column: Waters XBridge C18, 50x4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.7 ml/min, 50 °C, eluent A: ACN + 0.05 % TFA; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: 5 % A + 95 % B for 0.2 min, then to 95 % A + 5 % B within 2.2 min, then 95 % A + 5 % B for 1.1 min, then to 5 % A + 95 % B within 0.1 min, then 5 % A + 95 % B for 0.9 min; MS ionization method: ESI^+

Method LC19

Column: Waters XBridge C18, 50x4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.3 ml/min, 50 °C, eluent A: ACN + 0.1 % formic acid; eluent B: water + 0.1 % formic acid; gradient: from 3 % A + 97 % B to 60 % A + 40 % B within 3.5 min, then to 98 % A + 2 % B within 0.5 min, then 98 % A + 2 % B for 1 min, then to 3 % A + 97 % B within 0.2 min, then 3 % A + 97 % B for 1.3 min; MS ionization method: ESI^+

Method LC20

Column: Waters XBridge C18, 50x4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.3 ml/min, eluent A: ACN + 0.08 % formic acid; eluent B: water + 0.1 % formic acid; gradient: from 3 % A + 97 % B to 98 % A + 2 % B within 18 min, then 98 % A + 2 % B for 1 min, then to 3 % A + 97 % B within 0.5 min, then 3 % A + 97 % B for 0.5 min; MS ionization method: ESI^+

Method LC21

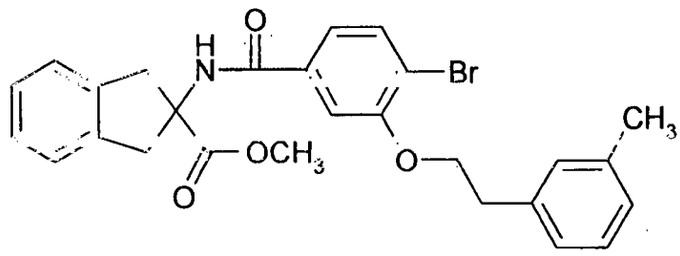
Column: Waters XBridge C18, 50x4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.3 ml/min, 50 °C, eluent A: ACN + 0.1 % formic acid; eluent B: water + 0.1 % formic acid; gradient: from 3 % A + 97 % B to 60 % A + 40 % B within 3.5 min, then to 98 % A + 2 % B within 0.5 min, then 98 % A + 2 % B for 1 min, then to 3 % A + 97 % B within 0.2 min, then 3 % A + 97 % B for 1.3 min; MS ionization method: ESI^-

Method LC22

Column: YMC J'sphere H80, 33x2.1 mm, 4 µm; flow: 1 ml/min; eluent A: ACN + 0.05 % TFA; eluent B: water + 0.05 % TFA; gradient: from 5 % A + 95 % B to 95 % A + 5 % B within 3.7 min; MS ionization method: ESI^+

Example 1

2-[4-Bromo-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid methyl ester



Step 1: 4-Bromo-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoic acid methyl ester

4-Bromo-3-hydroxy-benzoic acid methyl ester (1.00 g, 4.32 mmol) and triphenylphosphine (1.36 g, 5.19 mmol) were dissolved in THF. 2-(3-Methylphenyl)-ethanol (2-m-tolyl-ethanol) (0.707 g, 5.19 mmol) was added, the mixture was cooled in an ice bath, and DIAD (1.05 g, 5.19 mmol) was added slowly with stirring. The ice bath was removed and stirring continued overnight at room temperature. The volatiles were evaporated in vacuo, and the residue was purified by silica gel chromatography (HEP/EA gradient) to give 1.55 g of the title compound.

Step 2: 4-Bromo-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoic acid

The compound of step 1 (0.50 g, 1.43 mmol) was dissolved in dioxane (5 ml), lithium hydroxide (7.1 ml of an aqueous 1 M (i.e. 1 mol per liter) solution) was added, and the mixture was reacted overnight. The mixture was partitioned between 2 N hydrochloric acid and EA, the aqueous phase extracted with EA, and the organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness in vacuo to give 0.414 g of the title compound.

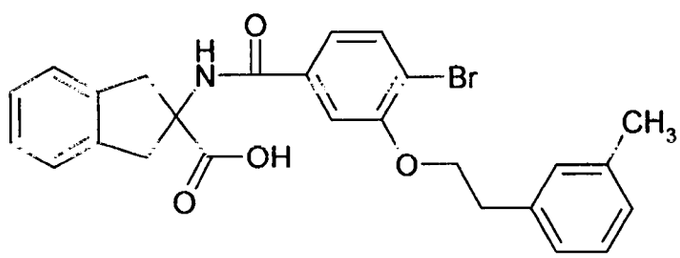
^{1}H-NMR: δ = 13.2 (br s, 1H); 7.7 (d, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.22-7.11 (m, 3H); 7.02 (d, 1H); 4.30 (t, 2H); 3.03 (t, 2H); 2.29 (s, 3H)

Step 3: 2-[4-Bromo-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid methyl ester

The compound of step 2 (0.410 g, 1.22 mmol) was dissolved in DMF (5 ml), EDIA (0.790 g, 6.12 mmol), HOBT (33 mg, 0.244 mmol), and 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride (0.246 g, 1.47 mmol) were added, the mixture was cooled in an ice bath and EDC (352 mg, 1.84 mmol) was added. The mixture was stirred overnight. The volatiles were evaporated in vacuo, the mixture was partitioned between 2 N hydrochloric acid and EA, the organic phase was dried over magnesium sulfate and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel chromatography (HEP/EA gradient) to give 0.56 g of the title compound.
LC/MS (Method LC1): Rt = 1.98 min; m/z = 508.1/510.1 [MH^+]

Example 2

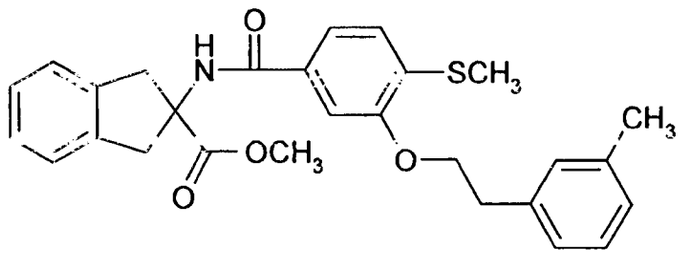
2-[4-Bromo-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



The compound of example 1 (60 mg, 0.118 mmol) was dissolved in dioxane (1.5 ml), lithium hydroxide (0.59 ml of an aqueous 1 M solution) was added and the mixture was reacted for 20 min at 60 °C. The mixture was partitioned between 2 N hydrochloric acid and EA, the aqueous phase extracted with EA, and the organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness in vacuo. The residue was stirred overnight with a mixture of diethyl ether and HEP, filtered, and the solid was dried in vacuo to give 43 mg of the title compound.
^{1}H-NMR: δ = 12.45 (br s, 1H); 8.87 (s, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.37 (dd, 1H); 7.25-7.11 (m, 7H); 7.02 (d, 1H); 4.27 (t, 2H); 3.60 (d, 2H); 3.37 (d, 2H); 3.02 (t, 2H); 2.28 (s, 3H)

Example 3

2-[4-Methylsulfanyl-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid methyl ester



Step 1: 4-Nitro-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoic acid methyl ester

3-Hydroxy-4-nitro-benzoic acid methyl ester (1.00 g, 5.07 mmol) and 2-(3-methylphenyl)-ethanol (0.829 g, 6.09 mmol) were reacted in analogy to step 1 of example 1 to give 1.39 g of the title compound.

^{1}H-NMR: δ = 7.96 (d, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.18 (t, 1H); 7.11 (s, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.03 (d, 1H); 4.41 (t, 2H); 3.89 (s, 3H); 3.01 (t, 2H); 2.28 (s, 3H)

Step 2: 4-Methylsulfanyl-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoic acid methyl ester

The compound of step 1 (900 mg, 2.85 mmol) was dissolved in 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone (6 ml), and sodium methanethiolate (0.23 g, 3.29 mmol) was added. The mixture was reacted at room temperature for 60 h, then partitioned between a saturated sodium chloride solution and EA, and the aqueous phase extracted with EA. The organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel chromatography (HEP/EA gradient) to give 600 mg of the title compound.

^{1}H-NMR: δ = 7.56 (d, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.21-7.12 (m, 3H); 7.02 (d, 1H); 4.25 (t, 2H); 3.82 (s, 3H); 3.01 (t, 2H); 2.41 (s, 3H); 2.29 (s, 3H)

Step 3: 4-Methylsulfanyl-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoic acid

The compound of step 2 (450 mg, 1.42 mmol) was hydrolyzed in analogy to example 2 to give 395 mg of the title compound.

^{1}H-NMR: δ = 12.8 (br s, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.23-7.10 (m, 4H); 7.02 (d, 1H); 4.25 (t, 2H); 3.82 (s, 3H); 3.00 (t, 2H); 2.41 (s, 3H); 2.29 (s, 3H)

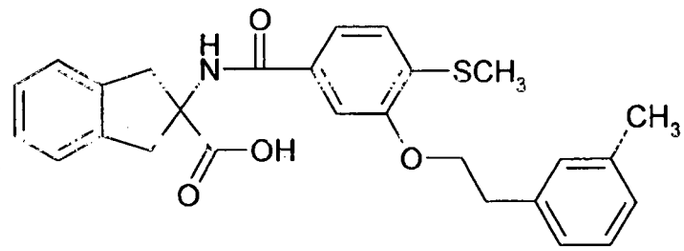
Step 4: 2-[4-Methylsulfanyl-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid methyl ester

The compound of step 3 (395 mg, 1.31 mmol) was dissolved in DCM (5 ml). DMF (29 mg, 0.39 mmol) and oxalyl chloride (3.9 ml of a 2 M solution in DCM) were added at room temperature. The mixture was stirred for 60 min, evaporated to dryness in vacuo, dissolved in dioxane and evaporated again. The residue was dissolved in DCM (2 ml) and the solution was slowly added with stirring to an ice-cooled mixture of 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride (5.42 g, 23.8 mmol), EA and an excess of saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution. After 2 h, the organic layer was separated, washed with a saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. 582 mg of the title compound were obtained.

^{1}H-NMR: δ = 8.86 (s, 1H); 7.5 (dd, 1H); 7.36 (d, 1H); 7.25-7.11 (m, 8H); 7.02 (d, 1H); 4.23 (t, 2H); 3.61 (d, 2H); 3.60 (s, 3H); 3.37 (d, 2H); 3.01 (t, 2H); 2.39 (s, 3H); 2.28 (s, 3H)

Example 4

2-[4-Methylsulfanyl-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

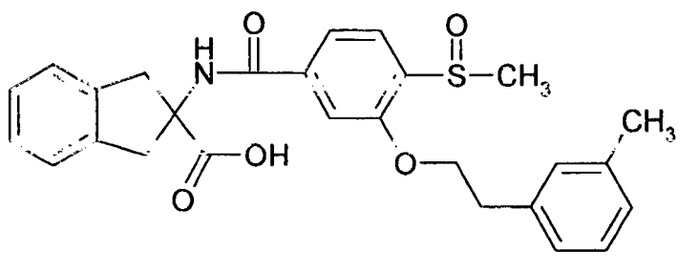


The compound of example 3 (580 mg, 1.22 mmol) was hydrolyzed in analogy to example 2 to give 480 mg of the title compound.

^{1}H-NMR: δ = 12.4 (br s, 1H); 8.73 (s, 1H); 7.50 (dd, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.24-7.11 (m, 8H); 7.02 (d, 1H); 4.24 (t, 2H); 3.59 (d, 2H); 3.37 (d, 2H); 3.01 (t, 2H); 2.39 (s, 3H); 2.28 (s, 3H)

Example 5

2-[4-Methanesulfinyl-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

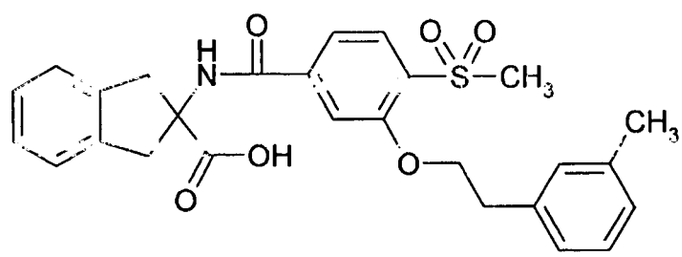


The compound of example 4 (100 mg, 0.216 mmol) was dissolved in acetic acid (7.5 ml), hydrogen peroxide (74 mg of a 30 % solution in water, 0.65 mmol) was added, and the mixture was reacted at room temperature for 9 h. The mixture was partitioned between EA and a 1 % aqueous sodium sulfite solution, the aqueous phase extracted with EA, and the organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was stirred with diethyl ether, filtered, and dried in vacuo to give 79 mg of the title compound.

LC/MS (Method LC1): Rt = 1.48 min; m/z = 478.2 [MH^+]

Example 6

2-[4-Methanesulfonyl-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



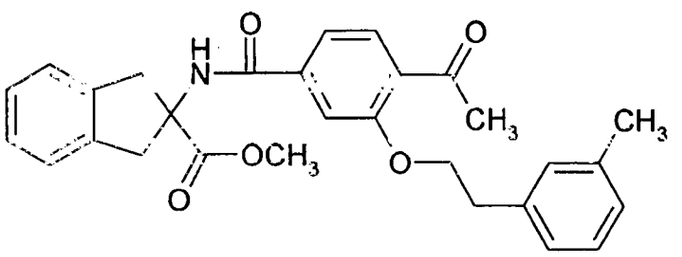
The compound of example 4 (140 mg, 0.30 mmol) was dissolved in acetic acid (7.5 ml), hydrogen peroxide (103 mg of a 30 % solution in water, 0.91 mmol) was added and the mixture was reacted at 70 °C for 8 h. The mixture was partitioned

between EA and 1 % aqueous sodium sulfite solution, the aqueous phase extracted with EA, and the organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was stirred with diethyl ether, filtered, and dried in vacuo to give 143 mg of the title compound.

LC/MS (Method LC1): Rt = 1.55 min; m/z = 494.0 [MH^+]

Example 7

2-[4-Acetyl-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid methyl ester

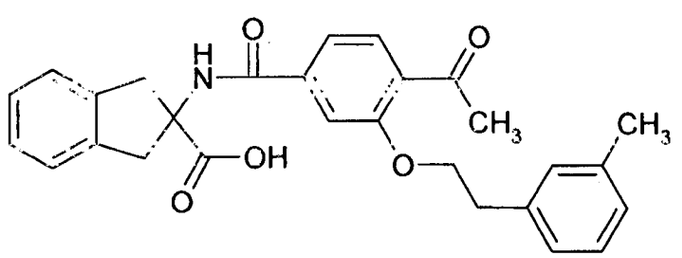


4-Acetyl-3-hydroxy-benzoic acid (M. E. Zwaagstra et. al., J. Med. Chem. 40 (1997), 1075-1089) was reacted with 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride in analogy to step 3 of example 1. From the obtained 2-[4-acetyl-3-hydroxy-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid methyl ester, the title compound was obtained by reaction with 2-(3-methylphenyl)-ethanol in analogy to step 1 of example 1.

LC/MS (Method LC1): Rt = 1.63 min; m/z = 472.2 [MH^+]

Example 8

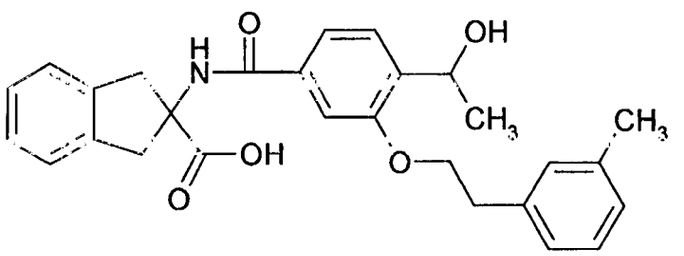
2-[4-Acetyl-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



From the compound of example 7, the title compound was obtained by hydrolysis with lithium hydroxide in analogy to example 2.
LC/MS (Method LC1): Rt = 1.67 min; m/z = 458.0 [MH^+]

Example 9

2-[4-(1-Hydroxy-ethyl)-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



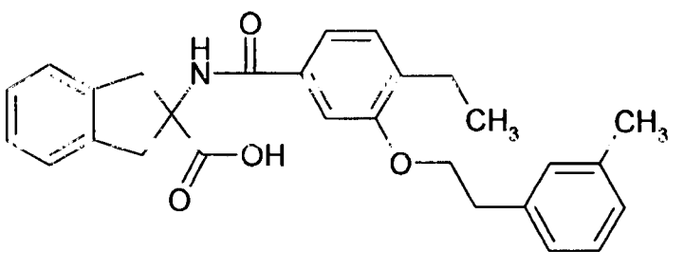
The compound of example 7 (300 mg, 0.636 mmol) was dissolved in 3 ml of ethanol, the mixture was cooled in an ice bath and sodium borohydride (24.1 mg, 0.636 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirring was continued for 4 h. The mixture was partitioned between EA and a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, the aqueous phase extracted with EA, and the organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient) to give a mixture of 2-[4-(1-hydroxy-ethyl)-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid methyl ester and 2-[4-(1-hydroxy-ethyl)-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid ethyl ester.
LC/MS (Method LC1): Rt = 1.70 min; m/z = 474.2 [MH^+] (2-[4-(1-hydroxy-ethyl)-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid methyl ester)
LC/MS (Method LC1): Rt = 1.76 min; m/z = 488.2 [MH^+] (2-[4-(1-hydroxy-ethyl)-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid ethyl ester)

From the mixture of the methyl ester and the ethyl ester, the title compound was obtained by hydrolysis with lithium hydroxide in analogy to example 2.

LC/MS (Method LC1): Rt = 1.54 min; m/z = 460.2 [MH^+]

Example 10

2-[4-Ethyl-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

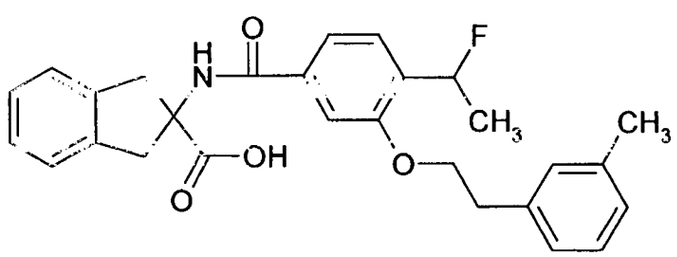


The compound of example 9 (80 mg, 0.174 mmol) was dissolved in methanol and hydrogenated in an H-cube™ hydrogenation reactor (ThalesNano, Budapest, Hungary) at a hydrogen pressure of 100 bar over a 10 % palladium on charcoal cartridge. The reaction mixture was evaporated to dryness and the residue purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient).

^{1}H-NMR: δ = 12.3 (br s, 1H); 8.72 (s, 1H); 7.40-7.33 (m, 2H); 7.25-7.12 (m, 7H); 7.10 (d, 1H); 7.02 (d, 1H); 4.20 (t, 2H); 3.59 (d, 2H); 3.37 (d, 2H); 3.02 (t, 2H); 2.56-2.51 (m, 2H); 2.27 (s, 3H);1.02 (t, 3H)

Example 11

2-[4-(1-Fluoro-ethyl)-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



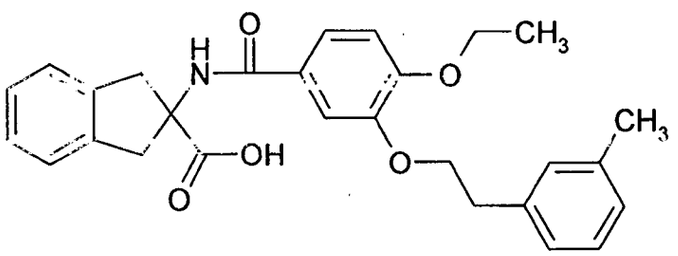
The mixture of 2-[4-(1-hydroxy-ethyl)-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid methyl ester and 2-[4-(1-hydroxy-ethyl)-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-

benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid ethyl ester obtained in example 9 (50 mg) was dissolved in DCM, and diethylaminosulfur trifluoride (33 mg, 0.204 mmol) was added in two portions (second portion after 3.5 h). After complete conversion as detected by HPLC, the mixture was partitioned between EA and a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and the aqueous phase extracted with EA. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was stirred with a HEP/diethyl ether mixture, filtered, and dried in vacuo. The obtained ester was hydrolyzed in analogy to example 2 to give 12 mg of the title compound.

^{1}H-NMR: δ = 12.4 (br s, 1H); 8.82 (s, 1H); 7.49 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.25-7.12 (m, 6H); 7.10 (d, 1H); 7.03 (d, 1H); 5.83/5.74 (dq, 1H); 4.26 (t, 2H); 3.58 (d, 2H); 3.39 (d, 2H); 3.02 (d, 2H); 2.27 (s, 3H);1.40/1.35 (dd, 3H)

Example 12

2-[4-Ethoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



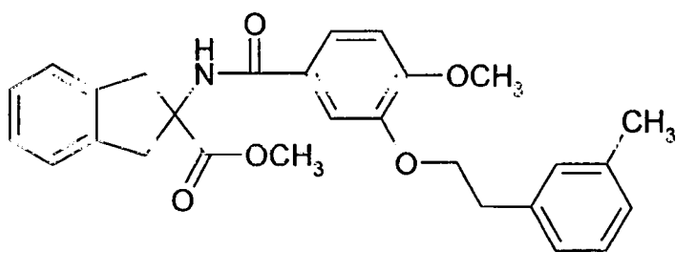
Step 1: 4-Ethoxy-3-hydroxy-benzoic acid ethyl ester

3,4-Dihydroxybenzoic acid ethyl ester (3.00 g, 16.0 mmol) was suspended in DMF (10 ml), potassium carbonate (2.21 g, 16.0 mmol) was added, the mixture was stirred for 5 min at room temperature, and then iodoethane (2.49 g, 16.0 mmol) was added. The mixture was stirred overnight, the addition of potassium carbonate and of iodoethane was repeated, and the mixture was stirred overnight again. The mixture was partitioned between 2 N hydrochloric acid and EA, the aqueous phase extracted with EA, and the combined organic extracts were washed with a saturated sodium hydrogencarbonate solution and a saturated sodium chloride solution, dried over

sodium sulfate, filtered, and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel chromatography (HEP/EA gradient).
LC/MS (Method LC1): Rt = 1.28 min; m/z = 211.1 [MH^+]

Step 2: 2-[4-Ethoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid
From the compound of step 1, the title compound was obtained by reaction with 2-(3-methylphenyl)-ethanol in analogy to step 1 of example 1, hydrolysis of the ester group in analogy to example 2, reaction of the obtained carboxylic acid with 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride in analogy to step 1 of example 15, and hydrolysis of the ester group in analogy to example 2.
^{1}H-NMR: δ = 12.4 (br s, 1H); 8.64 (s, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.22-7.10 (m, 7H); 7.02 (d, 1H); 6.99 (d, 1H); 4.16 (t, 2H); 4.04 (q, 2H); 3.53 (d, 2H); 3.3-3.4 (2H); 2.98 (t, 2H); 2.28 (s, 3H); 1.32 (t, 3H)

Example 13
2-[4-Methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid methyl ester



Step 1: 4-Methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoic acid
From 3-hydroxy-4-methoxy-benzoic acid methyl ester, the title compound was obtained by reaction with 2-(3-methylphenyl)-ethanol in analogy to step 1 of example 1 and hydrolysis of the ester group in analogy to example 2.
^{1}H-NMR: δ = 12.65 (br s, 1H); 7.56 (dd, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.19 (t, 1H); 7.17-7.15 (m, 1H); 7.12 (d, 1H); 7.06-7.02 (m, 2H); 4.19 (t, 2H); 3.83 (s, 3H); 3.01 (t, 2H); 2.29 (s, 3H)

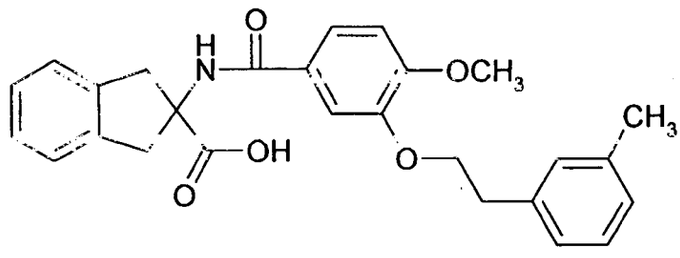
Step 2: 2-[4-Methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid methyl ester

The compound of step 1 (1.98 g, 6.91 mmol) was dissolved in thionyl chloride (10 ml) and stirred for 20 min at 60 °C. The solution was evaporated to dryness in vacuo and the residue was evaporated twice with dioxane in vacuo. The residue was dissolved in a little DCM and added to a well-stirred mixture of 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride (1.50 g, 6.58 mmol) in EA and an excess of a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution. The mixture was stirred for 30 min at room temperature. The layers were separated, the aqueous phase was extracted with EA, the combined organic phases were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. This residue was stirred with diethyl ether overnight, filtered and dried in vacuo to give 1.92 g of the title compound.

^{1}H-NMR: δ = 8.78 (s, 1H); 7.50 (dd, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.24-7.14 (m, 6H); 7.11 (d, 1H); 7.03 (d, 1H); 7.01 (d, 1H); 4.17 (t, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.59 (d, 2H); 3.59 (s, 3H); 3.36 (d, 2H); 3.00 (t, 2H); 2.28 (s, 3H)

Example 14

2-[4-Methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



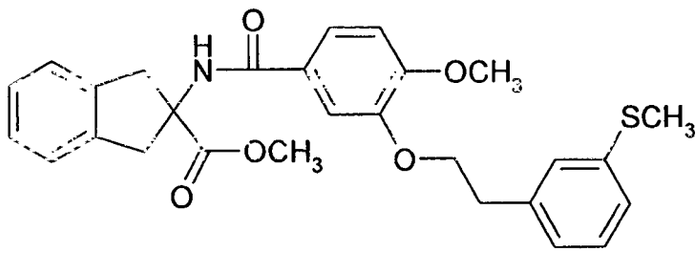
The compound of example 13 (1.92 g, 4.18 mmol) was dissolved in dioxane (40 ml), lithium hydroxide (10 ml, 1 M solution in water) was added and the mixture was stirred for 30 min at 60 °C. The mixture was partitioned between 2 N hydrochloric acid and EA, the aqueous phase extracted with EA, and the combined organic

extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was stirred overnight in EA, filtered, and the crystals were dried in vacuo to give 1.35 g of the title compound.

^{1}H-NMR: δ = 12.36 (br s, 1H); 8.63 (s, 1H); 7.50 (dd, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.23-7.13 (m, 6H); 7.11 (d, 1H); 7.03 (d, 1H); 7.00 (d, 1H); 4.17 (t, 2H); 3.79 (s, 3H); 3.58 (d, 2H); 3.37 (d, 2H); 3.00 (t, 2H); 2.28 (s, 3H)

Example 15

2-{4-Methoxy-3-[2-(3-methylsulfanyl-phenyl)-ethoxy]-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid methyl ester



Step 1: 2-(3-Acetoxy-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid methyl ester

3-Acetoxy-4-methoxy-benzoic acid (5.00 g, 23.8 mmol) was dissolved in DCM (50 ml). DMF (167 mg, 2.38 mmol) and oxalyl chloride (35.6 ml of a 2 M solution in DCM) were added at room temperature. The mixture was stirred for 20 min, evaporated to dryness in vacuo, the residue redissolved in DCM and evaporated again. The residue was dissolved in DCM and slowly added to a stirred mixture of 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride (5.42 g, 23.8 mmol), EA and an excess of a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution. After 90 min the organic layer was separated and washed with a saturated sodium hydrogencarbonate solution, 2 M hydrochloric acid and a saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness to give 8.95 g of the title compound.

^{1}H-NMR: δ = 8.88 (s, 1H); 7.80 (dd, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.28-7.13 (m, 5H); 3.81 (s, 3H); 3.60 (s, 3H); 3.58 (d, 2H); 3.37 (d, 2H); 2.27 (s, 3H)

Step 2: 2-(3-Hydroxy-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid methyl ester

The compound of step 1 (3.44 g, 8.97 mmol) was dissolved in methanol (50 ml), potassium carbonate (248 mg, 1.79 mmol) was added and the mixture was stirred for 2 h at room temperature. The mixture was evaporated to dryness, the residue partitioned between EA and 1 N hydrochloric acid and the aqueous phase extracted with EA. The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness to give 2.80 g of the title compound.

^{1}H-NMR: δ = 9.14 (s, 1H); 8.71 (s, 1H); 7.32 (dd, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.24-7.20 (m, 2H); 7.19-7.13 (m, 2H); 6.93 (d, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.60 (s, 3H); 3.56 (d, 2H); 3.38 (d, 2H)

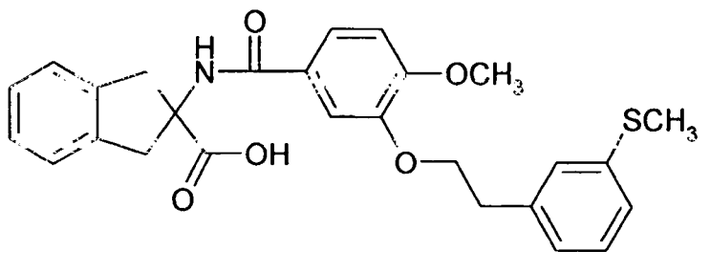
Step 3: 2-{4-Methoxy-3-[2-(3-methylsulfanyl-phenyl)-ethoxy]-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid methyl ester

The compound of step 2 (0.380 g, 1.11 mmol) and triphenylphosphine (0.461 g, 1.67 mmol) were dissolved in THF. 2-(3-Methylsulfanyl-phenyl)-ethanol (0.281 g, 1.67 mmol) and DIAD (0.359 g, 1.67 mmol) were added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The volatiles were evaporated in vacuo and the residue was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient) to give 0.217 g of the title compound.

^{1}H-NMR: δ = 8.78 (s, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.28-7.20 (m, 4H); 7.20-7.13 (m, 2H); 7.13-7.08 (m, 2H); 7.00 (d, 1H); 4.18 (t, 2H); 3.79 (s, 3H); 3.62-3.55 (m, 5H); 3.38 (d, 2H); 3.01 (t, 2H); 2.45 (s, 3H)

Example 16

2-{4-Methoxy-3-[2-(3-methylsulfanyl-phenyl)-ethoxy]-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid

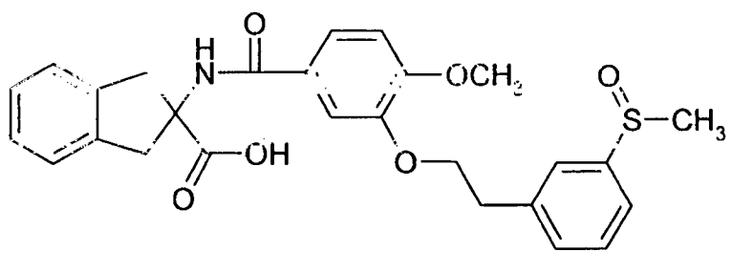


The compound of example 15 (195 mg, 0.397 mmol) was dissolved in dioxane (2 ml), lithium hydroxide (1.99 ml of an aqueous 1 M solution, 1.99 mmol) was added, and the mixture was stirred at 60 °C for 1 h. The mixture was partitioned between 2 N hydrochloric acid and EA, the aqueous phase extracted with EA, and the combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness to give 180 mg of the title compound.

^{1}H-NMR: δ = 12.37 (br s, 1H); 8.65 (s, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.29-7.18 (m, 4H); 7.18-7.08 (m, 4H); 7.01 (d, 1H); 4.17 (t, 2H); 3.79 (s, 3H); 3.54 (d, 2H); 3.37 (d, 2H); 3.01 (t, 2H); 2.45 (s, 3H)

Example 17

2-{3-[2-(3-Methanesulfinyl-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid

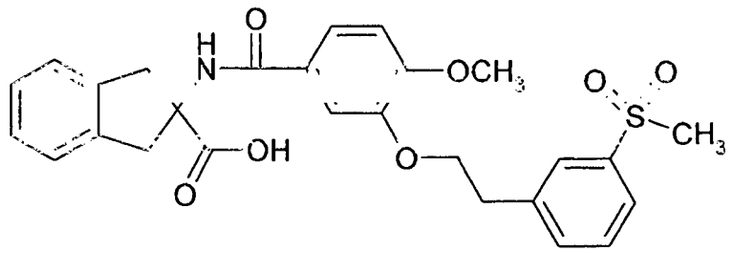


The compound of example 16 (35 mg, 0.078 mmol) was dissolved in acetic acid (2.5 ml), hydrogen peroxide (43 mg of a 30 % solution in water, 0.38 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was partitioned between EA and a 1 % aqueous sodium sulfite solution, the aqueous

phase extracted with EA, and the combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness to give 36 mg of the title compound. ^{1}H-NMR: δ = 12.3 (br s, 1H); 8.62 (s, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.56-7.47 (m, 4H); 7.43 (d, 1H); 7.23-7.19 (m, 2H); 7.17-7.12 (m, 2H); 7.00 (d, 1H); 4.24 (t, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.57 (d, 2H); 3.38 (d, 2H); 3.14 (t, 2H); 2.72 (s, 3H)

Example 18

2-{3-[2-(3-Methanesulfonyl-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid

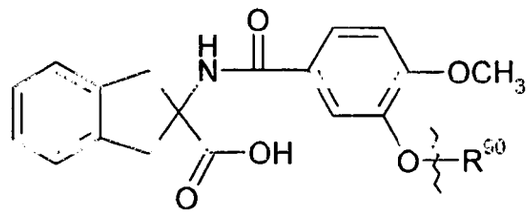


The title compound was synthesized in analogy to example 17 except that the reaction temperature was 70 °C. Yield: 36 mg.

^{1}H-NMR: δ = 12.35 (br s, 1H); 8.64 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.49 (dd, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.22-7.19 (m, 2H); 7.18-7.12 (m, 2H); 7.00 (d, 1H); 4.24 (t, 2H); 3.79 (s, 3H); 3.56 (d, 2H); 3.37 (d, 2H); 3.19 (s, 3H); 3.18 (t, 2H)

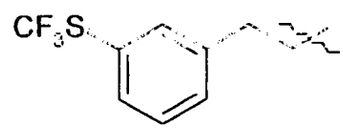
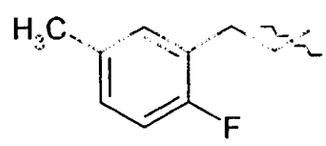
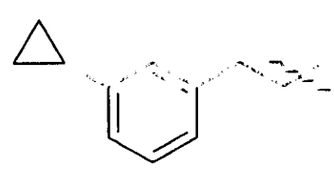
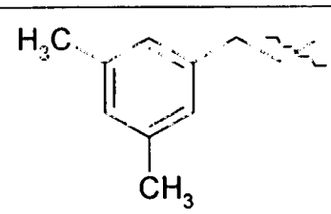
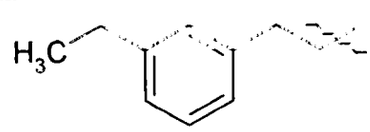
In analogy to the above examples, the example compounds of the formula Im listed in table 1 were prepared. In the formulae of the groups R^{90} in table 1 the line crossed with the symbol ~~~~ represents the free bond via which the group R^{90} is bonded to the oxygen atom which is attached to the 3-position of the benzoyl group depicted in formula Im. I.e., in the formula of the complete molecule the terminal endpoint of the line crossed with the said symbol ends at the oxygen atom attached to the 3-position of the benzoyl group. The compounds can be named as 2-[3-(R^{90}-oxy)-4-methoxy-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid, for example as 2-{3-[2-(3-

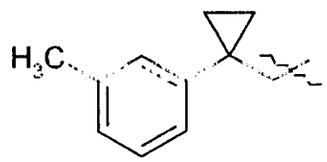
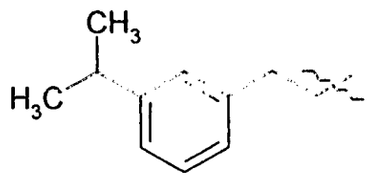
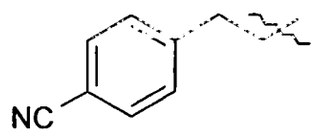
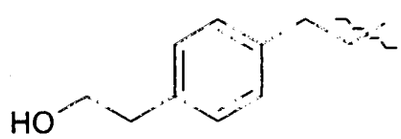
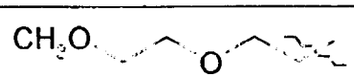
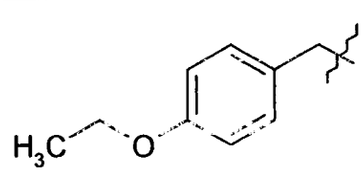
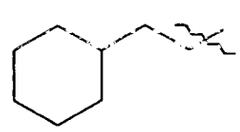
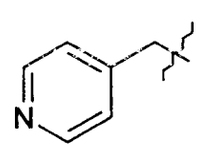
cyclopropyl-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid in the case of example 21.

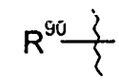
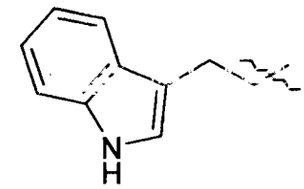
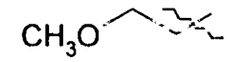
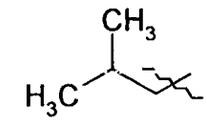
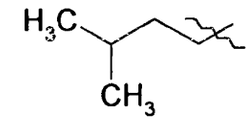
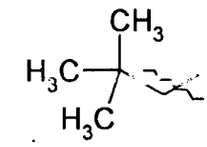
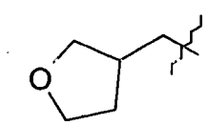
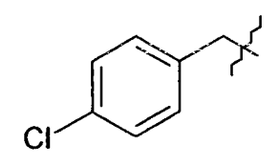


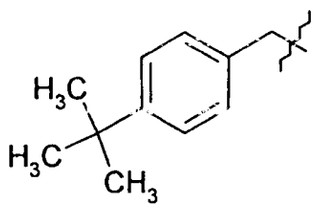
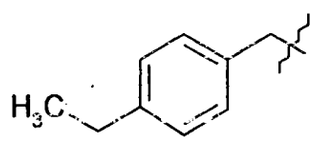
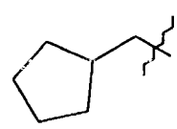
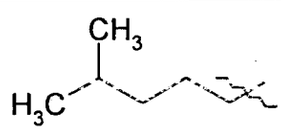
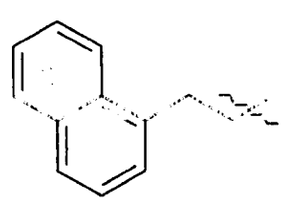
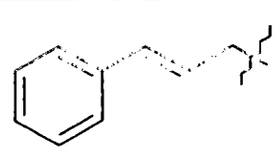
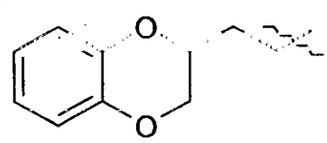
Im

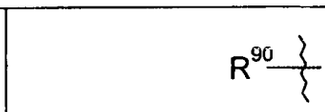
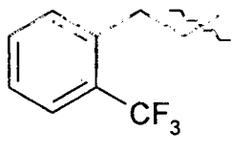
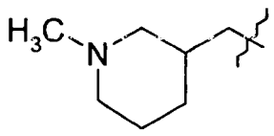
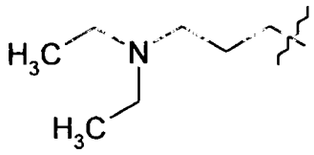
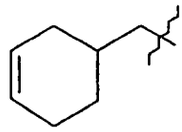
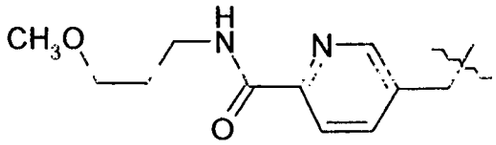
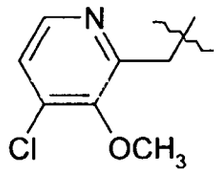
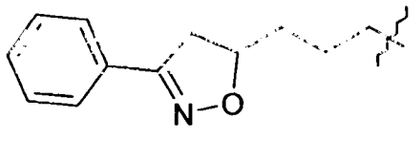
Table 1. Example compounds of the formula Im

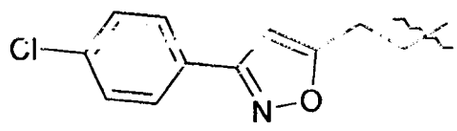
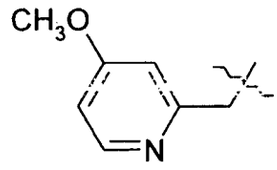
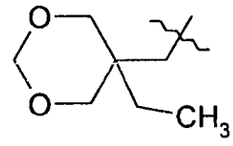
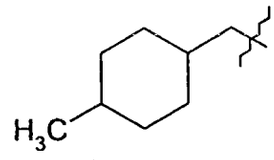
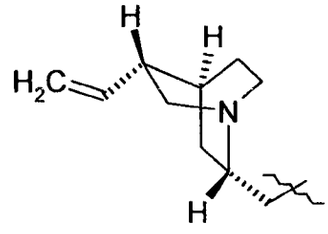
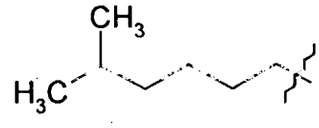
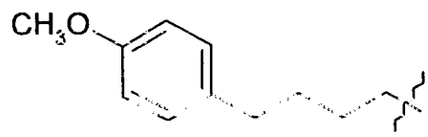
Example	R^{90}	LC/MS Method	m/z [MH^+]	Retention time [min]
19		LC3	532.09	2.04
20		LC1	464.20	1.62
21		LC1	472.2	1.68
22		LC1	460.2	1.70
23		LC1	460.2	1.65

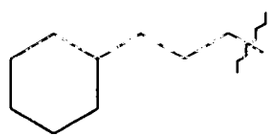
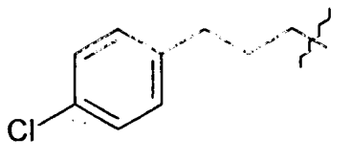
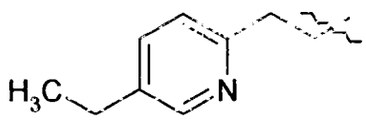
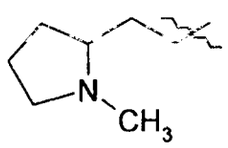
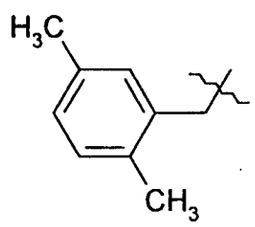
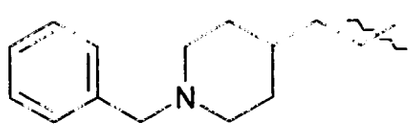
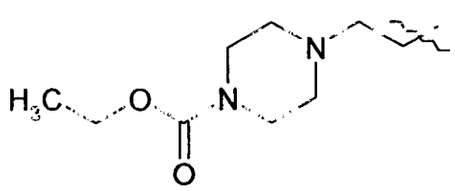
Example	R^{90}	LC/MS Method	m/z [MH^+]	Retention time [min]
24		LC1	472.2	1.70
25		LC1	474.2	1.75
26		LC2	457.1	1.48
27		LC1	476.2	1.35
28		LC3	430.3	1.41
29		LC3	462.35	1.82
30		LC3	438.36	2.04
31		LC3	419.28	1.15

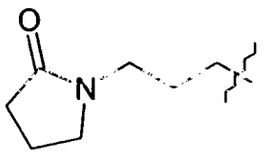
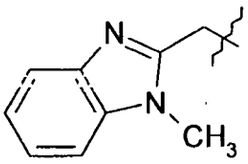
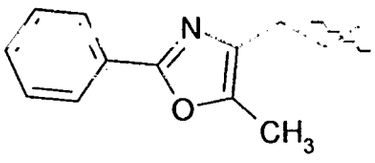
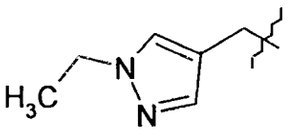
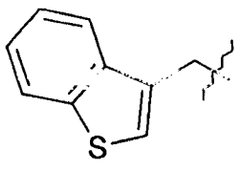
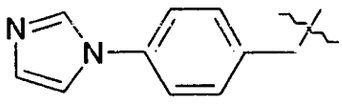
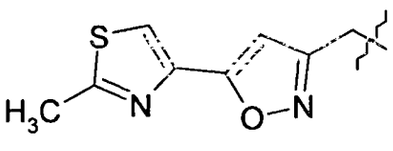
Example		LC/MS Method	m/z [MH+]	Retention time [min]
32		LC4	471.27	2.14
33		LC3	386.28	1.41
34		LC3	460.38	1.96
35		LC3	384.31	1.73
36		LC3	398.36	1.81
37		LC4	398.25	2.29
38		LC3	412.31	1.45
39		LC3	452.30	1.86

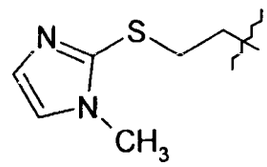
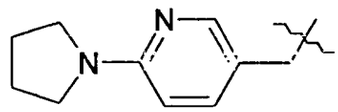
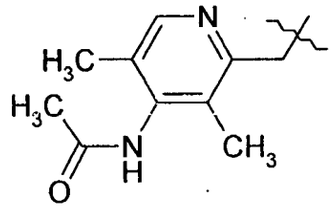
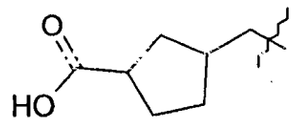
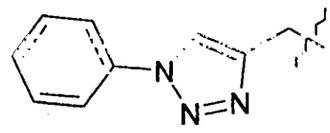
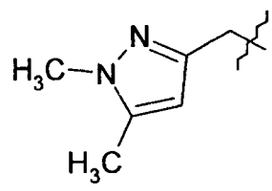
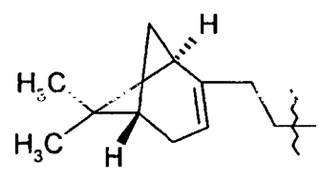
Example	R^{90}	LC/MS Method	m/z [MH^+]	Retention time [min]
40		LC3	474.39	2.06
41		LC3	446.34	1.93
42		LC3	410.34	1.85
43		LC3	412.33	1.92
44		LC3	482.36	1.97
45		LC3	444.33	1.86
46		LC3	476.33	1.80

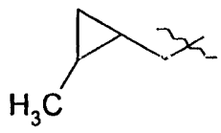
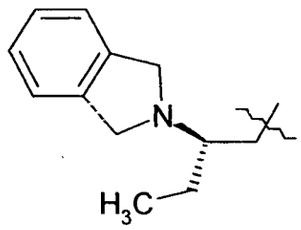
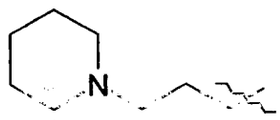
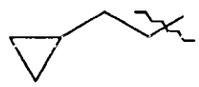
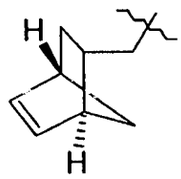
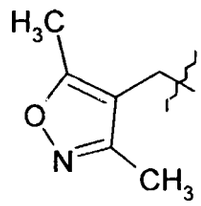
Example		LC/MS Method	m/z [MH+]	Retention time [min]
47		LC3	500.31	1.94
48		LC4	439.29	1.22
49		LC3	441.35	1.18
50		LC3	422.33	1.87
51		LC3	520.35	1.48
52		LC3	483.26	1.60
53		LC3	515.37	1.81

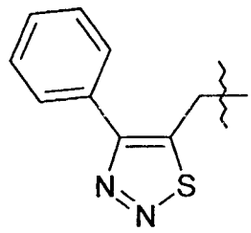
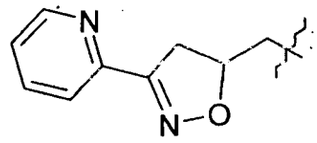
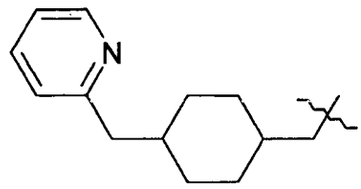
Example	R^{90}	LC/MS Method	m/z [MH^+]	Retention time [min]
54		LC4	533.25	2.37
55		LC4	449.26	1.24
56		LC4	456.27	2.09
57		LC3	438.36	2.06
58		LC3	477.26	1:28
59		LC3	426.35	2.03
60		LC3	490.37	1.94

Example	R^{90}	LC/MS Method	m/z [MH^+]	Retention time [min]
61		LC3	452.38	2.16
62		LC3	480.31	2.00
63		LC3	461.32	1.25
64		LC3	439.33	1.16
65		LC3	446.33	1.91
66		LC4	529.34	1.49
67		LC3	512.38	1.23

Example	R^{90}	LC/MS Method	m/z [MH^+]	Retention time [min]
68		LC3	453.34	1.38
69		LC3	472.22	1.27
70		LC3	513.35	1.85
71		LC4	436.26	1.42
72		LC3	474.30	1.89
73		LC3	484.33	1.24
74		LC3	506.28	1.64

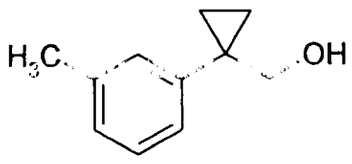
Example	R^{90}	LC/MS Method	m/z [MH^+]	Retention time [min]
75		LC4	468.24	1.32
76		LC3	488.23	1.25
77		LC3	504.23	1.22
78		LC3	454.22	1.49
79		LC3	485.19	1.64
80		LC3	436.23	1.44
81		LC3	476.26	2.19

Example	R^{90}	LC/MS Method	m/z [MH^+]	Retention time [min]
82		LC3	396.20	1.72
83		LC3	501.24	1.33
84		LC3	442.21	1.49
85		LC3	453.23	1.19
86		LC3	396.20	1.75
87		LC3	434.22	1.89
88		LC3	437.2	1.55

Example	R^{90}	LC/MS Method	m/z [MH^+]	Retention time [min]
89		LC3	502.18	1.82
90		LC3	488.21	1.46
91		LC3	516.31	1.26

Example 92 (starting compound)

(1-m-Tolyl-cyclopropyl)-methanol



m-Tolylacetonitrile (1.00 g, 7.62 mmol) and 1,2-dibromoethane (1.86 g, 9.91 mmol) were dissolved in DMF (5 ml). The mixture was cooled in an ice bath and potassium tert-butoxide (855 mg, 19.1 mmol) was added slowly with stirring. After stirring for 30 min, the mixture was partitioned between EA and water. The organic layer was washed with water, dried over sodium chloride, decanted and evaporated to dryness. After silica gel chromatography of the residue (HEP/EA gradient), an approximately

1:1 mixture of 1-m-tolyl-cyclopropanecarbonitrile and the starting compound m-tolylacetonitrile was obtained.

The obtained mixture of nitriles (500 mg) was dissolved in ethanol (2 ml) and 50 % aqueous potassium hydroxide (2 ml). The mixture was reacted with microwave-heating at 140 °C for 4 h in a tightly closed vial. Then the mixture was partitioned between EA and 2 N hydrochloric acid, the aqueous phase extracted with EA, and the combined organic extracts dried over sodium chloride, decanted and evaporated to dryness to give a mixture of 1-m-tolyl-cyclopropanecarboxylic acid amide and m-tolyl-acetamide.

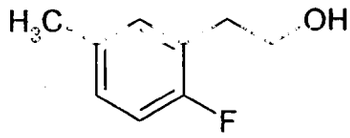
The obtained mixture of amides (600 mg) was dissolved in acetic acid (8.5 ml) and acetic anhydride (14.5 ml), the mixture was cooled in an ice bath, sodium nitrite (1.97 g, 28.5 mmol) was added, and the mixture was stirred for 2 h at room temperature. Water (15 ml) was added and the mixture was heated to 60 °C for 30 min. After evaporation to dryness in vacuo, the residue was partitioned between EA and 2 N hydrochloric acid, the aqueous phase extracted with EA, and the combined organic extracts were dried over sodium sulfate, decanted and evaporated to dryness to yield an approximately 1:1 mixture of 1-m-tolyl-cyclopropanecarboxylic acid and m-tolyl-acetic acid.

The obtained mixture of acids (430 mg) was dissolved in dimethoxyethane (8 ml), NMM (272 mg, 2.68 mmol) and isobutyl chloroformate (367 mg, 2.68 mmol) were added with stirring. After a few minutes, the mixture was filtered and sodium borohydride (369 mg, 9.76 mmol) was added to the clear filtrate. After cautious addition of water (4 ml; violent formation of hydrogen) stirring was continued for a few minutes until the reaction ceased, the mixture was partitioned between EA and 2 N hydrochloric acid, the aqueous phase extracted with EA, and the combined organic extracts were dried over sodium sulfate, decanted and evaporated to dryness. This residue was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient) to give 133 mg of the title compound.

^{1}H-NMR: δ = 7.18-7.06 (m, 3H); 6.98 (d, 1H); 4.59 (t, 1H); 3.51 (d, 2H); 0.83-0.78 (m, 2H); 0.70-0.67 (m, 2H)

Example 93 (starting compound)

2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-ethanol



In analogy to the procedure described in M. Jørgensen et al., J. Am. Chem. Soc. 124 (2002), 12557-12565, in a first flask, dicyclohexylamine (3.06 g, 16.9 mmol) was dissolved in toluene and cooled in an ice bath. n-Butyllithium (6.14 ml, 2.5 M solution in hexane) was added. After 5 min, tert-butyl acetate (1.78 g, 15.3 mmol) was added slowly. A second flask was charged with tri-(tert-butyl)phosphonium tetrafluoroborate (83 mg, 0.30 mmol) and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (146 mg, 0.153 mmol) and thoroughly flushed with argon. Toluene (100 ml) was added, followed by 3-bromo-4-fluoro-toluene (2.90 g, 15.3 mmol) and by the contents of the first flask. After stirring overnight, the formed suspension was filtered over a small plug of silica gel which was washed repeatedly with diethyl ether. The filtrates were evaporated in vacuo and the residue was purified by silica gel chromatography (HEP/EA gradient) to give 2.81 g of (2-fluoro-5-methyl-phenyl)-acetic acid tert-butyl ester.
^{1}H-NMR: δ = 7.12-7.07 (m, 2H); 7.03 (t, 1H); 3.54 (s, 2H); 2.25 (s, 3H); 1.39 (s, 9H)

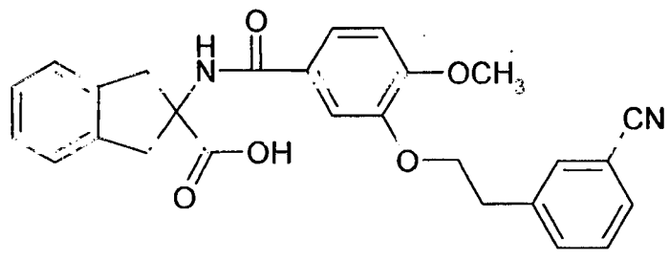
A flask was charged with lithium aluminium hydride (0.846 g, 22.3 mmol) and flushed with argon. THF (8 ml) was added, and the obtained (2-fluoro-5-methyl-phenyl)-acetic acid tert-butyl ester was slowly added with stirring. The reaction took place immediately. After 2 min, diethyl ether (30 ml) and EA (2.5 ml) were added. Then water was added cautiously and slowly with stirring until a greyish precipitate formed. The solution was decanted and the precipitate was washed with EA. The combined solutions were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The

residue was purified by silica gel chromatography (HEP/EA gradient) to give 0.55 g of the title compound.

^{1}H-NMR: δ = 7.10 (d, 1H); 7.05-6.96 (m, 2H); 4.70 (t, 1H); 3.56 (dt, 2H); 2.71 (t, 2H); 2.25 (s, 3H)

Example 94

2-{3-[2-(3-Cyano-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 3-[2-(3-Bromo-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoic acid methyl ester

Methyl 3-hydroxy-4-methoxybenzoate (500 mg, 2.75 mmol) and triphenylphosphine (1.08 g, 4.12 mmol) were dissolved in THF (13 ml), the solution was cooled in an ice bath and 2-(3-bromophenyl)-ethanol (662 mg, 3.29 mmol) and DIAD (886 mg, 4.12 mmol) were added sequentially. Stirring was continued for 3 h at room temperature. The reaction mixture was evaporated to dryness and the residue purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient) to give 900 mg of the title compound.

^{1}H-NMR: δ = 7.62-7.58 (m, 2H); 7.45 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.28 (dd, 1H); 7.08 (d, 1H); 4.22 (t, 2H); 3.83 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 3.01 (t, 2H)

Step 2: 3-[2-(3-Cyano-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoic acid methyl ester

A flask was charged with zinc cyanide (129 mg, 1.10 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (63 mg, 0.0547 mmol). Under an atmosphere of argon, a solution of the compound of step 1 (400 mg, 1.10 mmol) in DMF (1.9 ml) was added to the mixture. After stirring at 150 °C for 1 h and cooling, the mixture was diluted with methyl tert-butyl ether and filtered over celite. The filtrate

was washed with water, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness to give 275 mg of the title compound.

^{1}H-NMR: δ = 7.85 (s, 1H); 7.70 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.07 (d, 1H); 4.26 (t, 2H); 3.82 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 3.11 (t, 2H)

Step 3: 3-[2-(3-Cyano-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoic acid

The compound of step 2 (274 mg, 0.883 mmol) was dissolved in dioxane (4.5 ml), lithium hydroxide (4.42 ml of a 1 M aqueous solution, 4.42 mmol) was added, and the mixture was stirred at 60 °C for 30 min. The mixture was partitioned between 2 N hydrochloric acid and EA, the aqueous phase extracted with EA, and the combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient) to give 160 mg of the title compound.

^{1}H-NMR: δ = 12.65 (br s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.73-7.68 (m, 2H); 7.60-7.50 (m, 2H); 7.45 (d, 1H); 7.04 (d, 1H); 4.25 (t, 2H); 3.81 (s, 3H); 3.11 (t, 2H)

Step 4: 2-{3-[2-(3-Cyano-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid methyl ester

From the compound of step 3 and 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride, the title compound was obtained in a yield of 79 % in analogy to step 1 of example 15.

LC/MS (Method LC2): Rt = 1.63 min; m/z = 471.1 [MH^+]

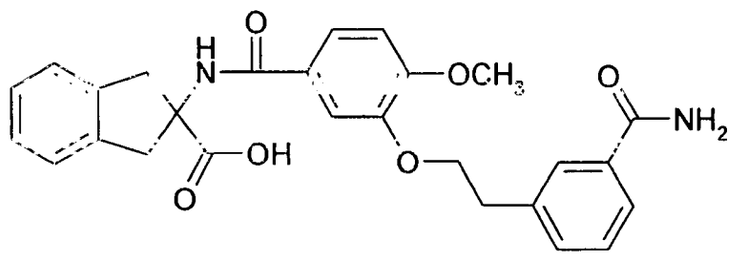
Step 5: 2-{3-[2-(3-Cyano-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid

From the compound of step 4, the title compound was obtained in a yield of 37 % by hydrolysis with lithium hydroxide in analogy to step 3 except that the reaction was performed at room temperature.

^{1}H-NMR: δ = 12.35 (br s, 1H); 8.61 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.72-7.68 (2d, 2H); 7.54-7.49 (m, 2H); 7.43 (d, 1H); 7.24-7.20 (m, 2H); 7.18-7.13 (m, 2H); 7.00 (d, 1H); 4.22 (t, 2H); 3.79 (s, 3H); 3.58 (d, 2H); 3.37 (d, 2H); 3.11 (t, 2H)

Example 95

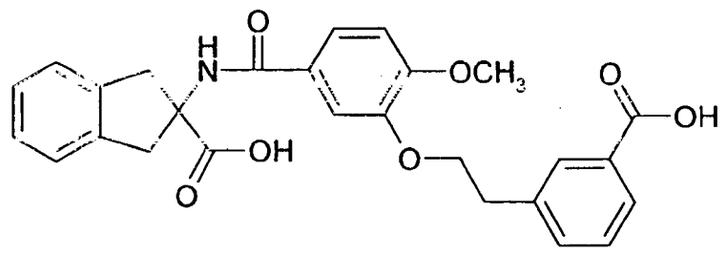
2-{3-[2-(3-Carbamoyl-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid



The compound of example 94 was reacted with lithium hydroxide at 60 °C for 50 min in analogy to step 3 of example 94. The obtained mixture of the title compound and 2-{3-[2-(3-carboxy-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid (example 96) was separated by preparative RP HPLC (water/ACN gradient). ^{1}H-NMR: δ = 12.3 (s, 1H); 8.61 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.53-7.47 (m, 2H); 7.45 (d, 1H); 7.37 (t, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.23-7.19 (m, 2H); 7.17-7.12 (m, 2H); 7.00 (d, 1H); 4.22 (t, 2H); 3.78 (s, 3H); 3.59 (d, 2H); 3.38 (d, 2H); 3.10 (t, 2H)

Example 96

2-{3-[2-(3-Carboxy-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid

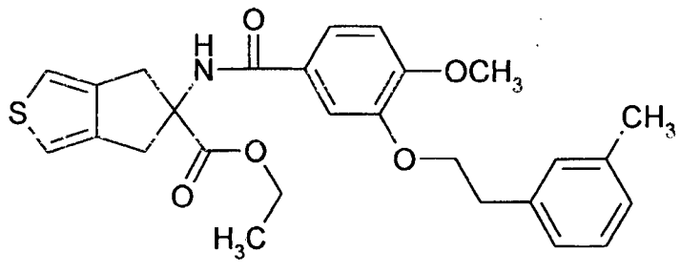


The title compound was prepared as described in Example 95.

^{1}H-NMR: δ = 13.0-12.2 (br, 2H); 8.62 (s, 1H); 7.94 (s, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.50 (dd, 1H); 7.47-7.42 (m, 2H); 7.22-7.19 (m, 2H); 7.17-7.12 (m, 2H); 7.00 (d, 1H); 4.22 (t, 2H); 3.78 (s, 3H); 3.59 (d, 2H); 3.37 (d, 2H); 3.12 (t, 2H)

Example 97

5-[4-Methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[c]thiophene-5-carboxylic acid ethyl ester

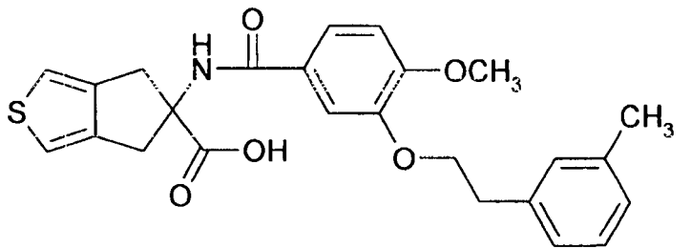


(Benzhydrylidene-amino)-acetic acid ethyl ester (0.113 g, 0.414 mmol) was dissolved in DMF (3 ml) and cooled in an ice bath. Potassium tert-butoxide (94.8 mg, 0.828 mmol) was added, and the mixture was stirred for 10 min. The mixture was cooled to -30 °C, and 3,4-bis-chloromethyl-thiophene (50 mg, 0.276 mmol) was added in one portion. The mixture was then placed into an ice bath again, and the reaction allowed to proceed for 20 min. The mixture was acidified with 2 N hydrochloric acid, stirred for 10 min and partitioned between water and diethyl ether. The aqueous phase was neutralized with a saturated sodium hydrogencarbonate solution and extracted with EA. The combined EA extracts were washed with a saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was dissolved in diethyl ether, filtered, evaporated to dryness, acidified with hydrogen chloride in methanol and evaporated to dryness. The residue was stirred with an diethyl ether/HEP mixture, and the solid was filtered and dried in vacuo to give crude 5-amino-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[c]thiophene-5-carboxylic acid ethyl ester hydrochloride. A part of the crude compound (27 mg, 0.109 mmol) was reacted without further purification with 4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoic acid in

analogy to step 1 of example 15. After purification by preparative RP HPLC (water/ACN gradient), 23 mg of the title compound were obtained.
^{1}H-NMR: δ = 8.78 (s, 1H); 7.50 (dd, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.22-7.14 (m, 2H); 7.11 (d, 1H); 7.08-6.99 (m, 4H); 4.18 (t, 2H); 4.05 (q, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.33 (d, 2H); 3.13 (d, 2H); 3.00 (t, 2H); 2.28 (s, 3H); 1.09 (t, 3H)

Example 98

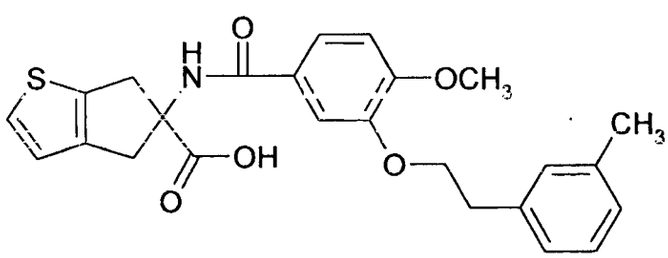
5-[4-Methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[c]thiophene-5-carboxylic acid



The compound of example 97 (21 mg, 0.0438 mmol) was hydrolyzed in analogy to step 3 of example 94. After evaporation to dryness, the residue was stirred with diethyl ether, filtered and dried in vacuo to give 16 mg of the title compound.
^{1}H-NMR: δ = 8.69 (s, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.21-7.09 (m, 3H); 7.05-6.98 (m, 4H); 4.19 (t, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.30 (d, 2H); 3.11 (d, 2H); 3.00 (t, 2H); 2.29 (s, 3H)

Example 99

5-[4-Methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophene-5-carboxylic acid

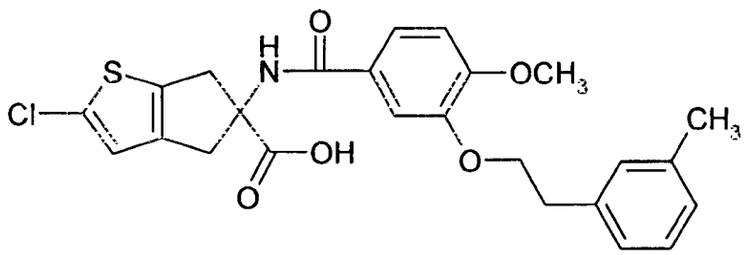


Starting from 2,3-bis-chloromethyl-thiophene, the title compound was obtained in analogy to examples 97 and 98.

LC/MS (Method LC1): Rt = 1.60 min; m/z = 452.0 [MH^+]

Example 100

2-Chloro-5-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophene-5-carboxylic acid



Step 1: 5-Chloro-2,3-bis-chloromethyl-thiophene

2,3-Bis-chloromethyl-thiophene (500 mg, 2.76 mmol) was dissolved in acetic acid (10 ml). Sulfuryl chloride (372 mg, 2.76 mmol) was added and the mixture was stirred for 1 h at room temperature. The mixture was partitioned between EA, water and an excess of solid sodium hydrogencarbonate and the aqueous phase extracted with EA. The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness to give 240 mg of the title compound.

^{1}H-NMR: δ = 7.13 (s, 1H); 5.16 (s, 2H); 4.76 (s, 2H)

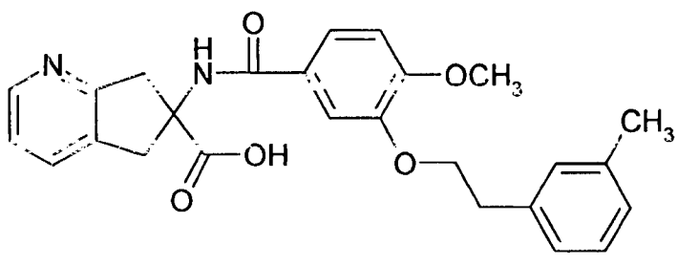
Step 2: 2-Chloro-5-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophene-5-carboxylic acid

From the compound of step 1, the title compound was obtained by reaction with (benzhydrylidene-amino)-acetic acid ethyl ester in analogy to example 97, step 1, reaction with 4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoic acid in analogy to step 3 of example 1, and ester hydrolysis in analogy to example 2.

LC/MS (Method LC1): Rt = 1.74 min; m/z = 486.0/488.0 [MH^+]

Example 101

6-[4-Methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-6,7-dihydro-5H-[1]pyrindine-6-carboxylic acid



Step 1: 6-[4-Methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-6,7-dihydro-5H-[1]pyrindine-6-carboxylic acid ethyl ester

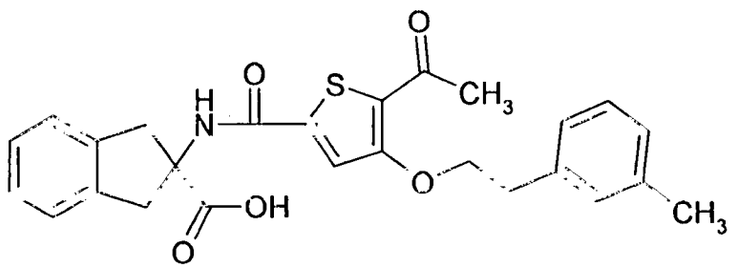
Isocyano-acetic acid methyl ester (112 mg, 1.13 mmol) and 2,3-bis-chloromethyl-pyridine (200 mg, 1.14 mmol) were dissolved in DMF. Potassium tert-butoxide (0.255 g, 2.27 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. The mixture was partitioned between EA and a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, the aqueous phase extracted with EA, and the organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel chromatography (HEP/EA gradient) to give 6-isocyano-6,7-dihydro-5H-[1]pyrindine-6-carboxylic acid methyl ester. This compound was added to a solution of thionyl chloride (147 mg, 1.23 mmol) in ethanol (1 ml) and refluxed overnight. The mixture was evaporated to dryness, and the residue was stirred with HEP, filtered and dried in vacuo. The obtained product was reacted with 4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoic acid in analogy to step 1 of example 15 and the title compound purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient).
LC/MS (Method LC1): Rt = 1.22 min; m/z = 475.2 [MH^+]

Step 2: 6-[4-Methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-6,7-dihydro-5H-[1]pyrindine-6-carboxylic acid

The compound of step 1 was hydrolyzed with lithium hydroxide in analogy to step 3 of example 94 to give 5 mg of the title compound.
LC/MS (Method LC1): Rt = 1.11 min; m/z = 447.1 [MH^+]

Example 102

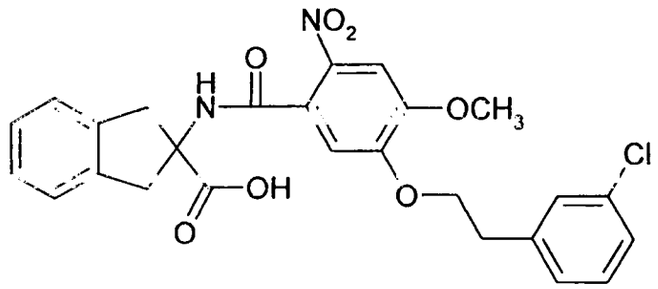
2-{[5-Acetyl-4-(2-m-tolyl-ethoxy)-thiophene-2-carbonyl]-amino}-indane-2-carboxylic acid



The title compound was synthesized by reaction of 5-acetyl-4-hydroxy-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester with 2-(3-methylphenyl)-ethanol in analogy to step 1 of example 1, subsequent ester hydrolysis in analogy to example 2, reaction with 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride in analogy to step 1 of example 15, and ester hydrolysis in analogy to example 2.
LC/MS (Method LC1): Rt = 1.66 min; m/z = 464.0 [MH^+]

Example 103

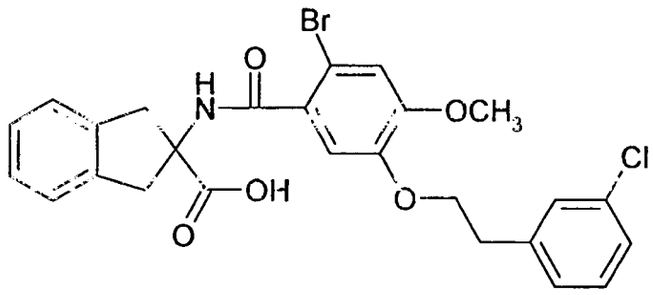
2-{5-[2-(3-Chloro-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-2-nitro-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 5-[2-(3-Chloro-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-2-nitro-benzoic acid methyl ester
Methyl 3-hydroxy-4-methoxybenzoate and 2-(3-chlorophenyl)-ethanol were reacted in analogy to step 1 of example 1. The obtained 3-[2-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoic acid methyl ester (0.750 g, 2.34 mmol) was added slowly to ice-cooled 100 % nitric acid (10 ml). The ice bath was removed and stirring was continued overnight. The mixture was cautiously transferred into a stirred mixture of EA, water and an excess of sodium hydrogencarbonate and extracted with EA. The combined organic extracts were washed with a saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The solid residue was extracted with diethyl ether, and the ethereal solution was evaporated. The residue was stirred with HEP, and the solid was filtered and dried in vacuo to give 0.680 g of the title compound.
^{1}H-NMR: δ = 7.63 (s, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.37-7.27 (m, 3H); 4.36 (t, 2H); 3.90 (s, 3H); 3.81 (s, 3H); 3.10 (t, 2H)

Step 2: 2-{5-[2-(3-Chloro-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-2-nitro-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid
From the compound of step 1, the title compound was obtained by hydrolysis of the ester group in analogy to example 2, reaction of the obtained carboxylic acid with 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride in analogy to step 1 of example 15, and hydrolysis of the ester group in analogy to example 2.
^{1}H-NMR: δ = 12.5 (s, 1H); 9.08 (s, 1H); 7.59 (s, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.38-7.28 (m, 3H); 7.25-7.20 (m, 2H); 7.18-7.12 (m, 2H); 6.97 (s, 1H); 4.31 (t, 2H); 3.87 (s, 3H); 3.56 (d, 2H); 3.3 (d, 2H); 3.10 (t, 2H)

Example 104
2-{2-Bromo-5-[2-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 2-Bromo-5-[2-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoic acid methyl ester

Methyl 3-hydroxy-4-methoxybenzoate and 2-(3-chlorophenyl)-ethanol were reacted in analogy to step 1 of example 1. The obtained 3-[2-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoic acid methyl ester (300 mg, 0.935 mmol) and sodium acetate (230 mg, 2.81 mmol) were dissolved in acetic acid (10 ml), bromine (224 mg, 1.40 mmol) was added, and the mixture was stirred at 95 °C with reaction control every hour. When the reaction did no more proceed, further bromine was added. After 5 h the reaction was completed. The volatiles were evaporated in vacuo, the residue was partitioned between EA and a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, and the aqueous phase extracted with EA. The combined organic extracts were washed with a saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. This residue was purified by silica chromatography (HEP/EA gradient) to give 180 mg of the title compound.

^{1}H-NMR: δ = 7.45-7.42 (m, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.36-7.26 (m, 3H); 7.25 (s, 1H); 4.21 (t, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 3.04 (t, 2H)

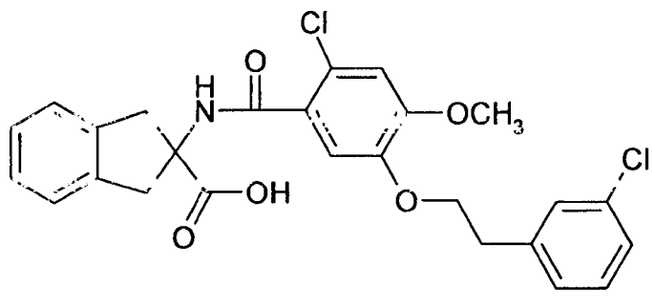
Step 2: 2-{2-Bromo-5-[2-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid

From the compound of step 1, the title compound was obtained by hydrolysis of the ester group in analogy to example 2, reaction of the obtained carboxylic acid with 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride in analogy to step 1 of example 15, and hydrolysis of the ester group in analogy to example 2.

LC/MS (Method LC1): Rt = 1.64 min; m/z = 544.0/546.0 [MH$^+$]

Example 105

2-{2-Chloro-5-[2-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 2-Chloro-5-[2-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoic acid methyl ester

Methyl 3-hydroxy-4-methoxybenzoate and 2-(3-chlorophenyl)-ethanol were reacted in analogy to step 1 of example 1. The obtained 3-[2-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoic acid methyl ester (300 mg, 0.935 mmol), N-chloro-succinimide (381 mg, 2.81 mmol), and zirconium tetrachloride (129 mg, 0.57 mmol) were suspended in DCM (4 ml) and the mixture was stirred under reflux for 5 h until the starting material was used up. The mixture was partitioned between EA and a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, the aqueous phase extracted with EA, and the combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by silica chromatography (HEP/EA gradient) to give 118 mg of the title compound.

LC/MS (Method LC1): Rt = 1.82 min; m/z = 355.0/357.0 [MH^+]

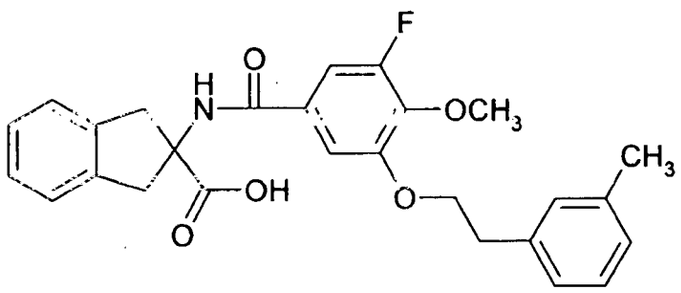
Step 2: 2-{2-Chloro-5-[2-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid

From the compound of step 1, the title compound was obtained by hydrolysis of the ester group in analogy to example 2, reaction of the obtained carboxylic acid with 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride in analogy to step 1 of example 15, and hydrolysis of the ester group in analogy to example 2.

LC/MS (Method LC1): Rt = 1.64 min; m/z = 500.1/502.1 [MH^+]

Example 106

2-[3-Fluoro-4-methoxy-5-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 3-Acetoxy-5-amino-4-methoxy-benzoic acid

3-Acetoxy-4-methoxy-5-nitro-benzoic acid (4.50 g, 17.6 mmol) (R. T. Borchardt et al., J. Med. Chem. 25 (1982), 312-323; F. Tiemann et al., Ber. dt. Chem. Ges. 9 (1876), 937) was dissolved in ethanol (180 ml) and 0.5 M hydrogen chloride in methanol (4 ml) and hydrogenated in an H-Cube™ hydrogenation reactor with 100 bar hydrogen at 40 °C over a 10 % palladium on charcoal cartridge. The mixture was evaporated to dryness to give 4.1 g of the title compound.

LC/MS (Method LC1): Rt = 0.75 min; m/z = 226.0 [MH^+]

Step 2: 3-Fluoro-5-hydroxy-4-methoxy-benzoic acid

The compound of step 1 (2.0 g, 8.88 mmol) was dissolved in aqueous tetrafluoroboric acid (48 %, 4.5 ml), sodium nitrite (612 mg, 8.88 mmol) was added at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 60 min. The volatiles were evaporated, toluene was added to the oily residue and the mixture was heated at 100 °C for 4 h. The mixture was partitioned between EA and 2 N hydrochloric acid, the aqueous phase extracted with EA, and the combined organic extracts were dried over sodium chloride, decanted and evaporated to dryness. The residue was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient) to give 170 mg of the title compound.

^{1}H-NMR: δ = 12.9 (br s, 1H); 10.1 (s, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.18 (dd, 1H); 3.85 (s, 3H)

Step 3: 3-Acetoxy-5-fluoro-4-methoxy-benzoic acid

The compound of step 2 (169 mg, 913 mmol) was suspended in acetic anhydride (1.75 ml) and heated at 100 °C for 3 h. The solution was cooled, water (2 ml) was added, and the mixture was stirred at 60 °C for 1 h. Upon cooling, crystals formed which were filtered off and dried in vacuo to give 120 mg of the title compound.

^{1}H-NMR: δ = 13 (br s, 1H); 7.67 (dd, 1H); 7.55 (d, 1H); 3.92 (s, 3H); 2.32 (s, 3H)

Step 4: 2-(3-Fluoro-5-hydroxy-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid methyl ester

The compound of step 3 (120 mg, 0.526 mmol) was reacted with 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride in analogy to step 1 of example 15. The obtained product was dissolved in methanol (0.77 ml), potassium carbonate (2 mg) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The solvent was evaporated, the residue was partitioned between EA and a saturated sodium chloride solution, and the aqueous phase extracted with EA. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness to give 60 mg of the title compound.

LC/MS (Method LC1): Rt = 1.35 min; m/z = 360.0 [MH^+]

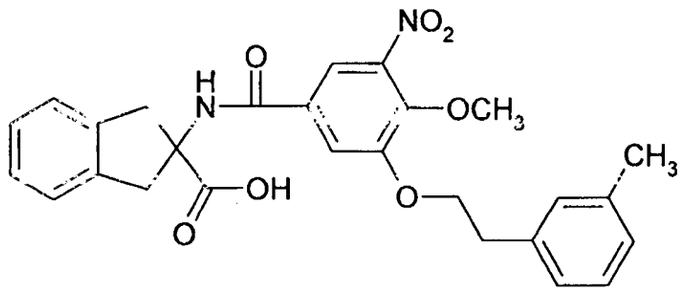
Step 5: 2-[3-Fluoro-4-methoxy-5-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

From the compound of step 4, the title compound was obtained by reaction with 2-(3-methylphenyl)-ethanol in analogy to step 1 of example 1 and hydrolysis in analogy to example 2.

^{1}H-NMR: δ = 12.4 (br s, 1H); 8.76 (s, 1H); 7.92-7.84 (m, 2H); 7.25-7.09 (m, 7H); 7.03 (d, 1H); 4.27 (t, 2H); 3.73 (s, 3H); 3.60 (d, 2H); 3.37 (d, 2H); 3.05 (t, 2H); 2.28 (s, 3H)

Example 107

2-[4-Methoxy-3-nitro-5-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

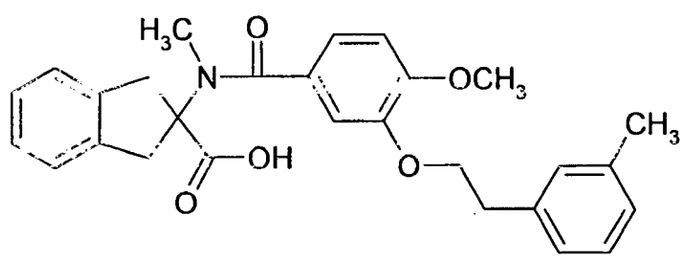


The title compound was obtained from 3-acetoxy-4-methoxy-5-nitro-benzoic acid by reaction with 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride, hydrolysis of the acetoxy group in analogy to step 4 of example 106, and reaction of the obtained product with 2-(3-methylphenyl)-ethanol and subsequent ester hydrolysis in analogy to step 5 of example 106.

LC/MS (Method LC1): Rt = 1.77 min; m/z = 491.0 [MH^+]

Example 108

2-{[4-Methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoyl]-methyl-amino}-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 1,3-Dimethyl-spiro(imidazolidin-5,2'-indane)-2,4-dione

Spiro[imidazolidine-4,2'-indane]-2,5-dione (2-indanone hydantoin) (200 mg, 0.989 mmol) and potassium tert-butoxide (255 mg, 2.28 mmol) were suspended in DMF (2 ml) and stirred for 20 min at room temperature. Iodomethane (323 mg, 2.28 mmol) was added and the mixture was stirred overnight. The addition of potassium tert-butoxide, stirring for 20 min, addition of iodomethane and stirring overnight at room temperature were repeated. Then the reaction mixture was partitioned between EA and 2 N hydrochloric acid, the aqueous phase extracted with EA, and the combined

organic extracts were dried over sodium chloride, decanted and evaporated to dryness. Purification of the residue by silica gel chromatography gave a mixture of the mono-methylated and the di-methylated product. This mixture was dissolved in a 3:1 mixture of 0.3 N potassium hydroxide solution and dioxane and stirred overnight at room temperature. The mixture was partitioned between EA and water and the aqueous phase extracted with EA. The combined organic extracts were dried over sodium chloride, decanted and evaporated to dryness to give 90 mg of the title compound.

LC/MS (Method LC1): Rt = 1.10 min; m/z = 231.1 [MH^+]

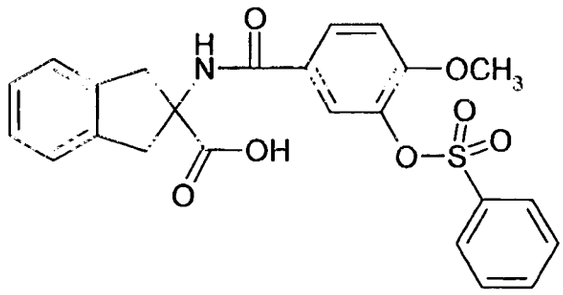
Step 2: 2-{[4-Methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoyl]-methyl-amino}-indane-2-carboxylic acid

The compound of step 1 (90 mg, 0.391 mmol) was dissolved in a mixture of methanol and 50 % sodium hydroxide solution and stirred in a microwave reactor at 140 °C for about 3 h until hydrolysis was complete. The mixture was evaporated to dryness and the residue suspended in a mixture of water (6 ml) and dioxane (3 ml) and cooled in an ice bath. An excess of 4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoyl chloride, which had been freshly prepared by dissolving the corresponding benzoic acid in thionyl chloride, stirring the mixture at 60 °C for 20 min, evaporating to dryness and dissolving the residue in dioxane, was slowly added to the mixture with stirring. The reaction mixture was stirred for 1 h in the ice bath. Then the mixture was partitioned between 2 N hydrochloric acid and EA, the aqueous phase extracted with EA, and the combined organic extracts were dried over sodium chloride, decanted and evaporated to dryness in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (DCM/methanol/ammonium hydroxide gradient).

^{1}H-NMR: δ = 12.3 (br s, 1H); 7.25-7.08 (m, 7H); 7.05-6.97 (m, 4H); 4.15 (t, 2H); 3.79 (s, 3H); 3.63 (d, 2H); 3.40 (d, 2H); 3.00 (t, 2H); 2.98 (s, 3H); 2.27 (s, 3H)

Example 109

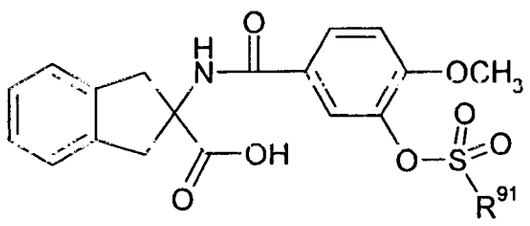
2-(3-Benzenesulfonyloxy-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid



The compound of step 2 of example 15 (200 mg, 0.586 mmol) was dissolved in ACN (3 ml), potassium carbonate (243 mg, 1.7 mmol) and benzenesulfonyl chloride (155 mg, 0.88 mmol) were added, and the mixture was stirred for 30 min. The mixture was partitioned between EA and saturated sodium chloride solution, the aqueous phase extracted with EA, and the combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered, and evaporated to dryness. The residue was dissolved in dioxane (0.8 ml), lithium hydroxide (0.8 ml of a 1 N aqueous solution) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 2.5 h. The mixture was partitioned between 2 N hydrochloric acid and EA, the aqueous phase extracted with EA, and the combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient) to give 115 mg of the title compound.

^{1}H-NMR: δ = 12.4 (s, 1H); 8.77 (s, 1H); 7.87-7.77 (m, 4H); 7.72 (d, 1H); 7.67-7.61 (m, 2H); 7.76-7.71 (m, 2H); 7.21-7.16 (m, 2H); 7.10 (d, 1H); 3.57 (d, 2H); 3.48 (s, 3H); 3.38 (d, 2H)

In analogy to example 109, the example compounds of the formula In listed in table 2 were prepared. The compounds can be named as 2-[3-(R^{91}-sulfonyloxy)-4-methoxy-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid, for example as 2-[3-(toluene-3-sulfonyloxy)-4-methoxy-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid in the case of example 111.



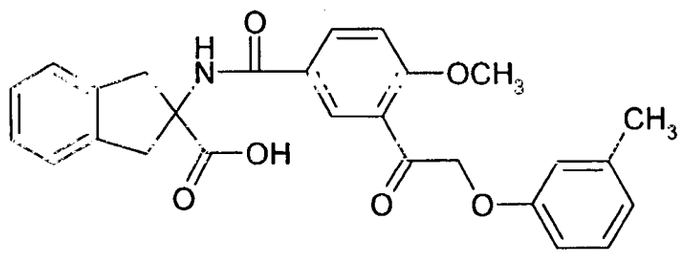
In

Table 2. Example compounds of the formula In

Example	R^{91}	LC/MS Method	m/z [MH^+]	Retention time [min]
110	4-methyl-phenyl	LC2	482.0	1.54
111	3-methyl-phenyl	LC2	482.0	1.54
112	2-methyl-phenyl	LC2	482.0	1.55

Example 113

2-[4-Methoxy-3-(2-m-tolyloxy-acetyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 3-(2-Bromo-acetyl)-4-methoxy-benzoic acid methyl ester

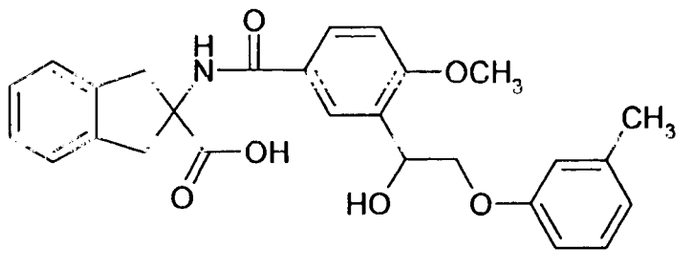
3-Acetyl-4-methoxy-benzoic acid methyl ester (T. Nagano et al., J. Am. Chem. Soc. 75 (1953), 6237-6238) (1.25 g) was dissolved in a mixture of acetic acid (7 ml) and hydrobromic acid (3 ml), the solution was cooled in an ice bath, and bromine (0.961 g) added. The mixture was allowed to slowly warm to room temperature and react for 2 h. Then the mixture was evaporated to dryness in vacuo, the residue was partitioned between EA and a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, the aqueous phase extracted with EA, and the combined organic extracts

were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. Upon stirring with a mixture of EA and HEP, part of the title compound crystallized and was filtered off. The filtrate was evaporated to dryness and the residue purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient). Altogether, 1.18 g of the title compound were obtained.
LC/MS (Method LC2): Rt = 1.40 min; m/z = 287.0/289.0 [MH^+]

Step 2: 4-Methoxy-3-(2-m-tolyloxy-acetyl)-benzoic acid methyl ester
The compound of step 1 (1.18 g, 4.12 mmol) and potassium carbonate (1.72 g, 12.4 mmol) were suspended in DMF (10 ml), m-cresol (450 mg, 4.12 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The volatiles were evaporated in vacuo, the residue was partitioned between EA and water, and the aqueous phase extracted with EA. The combined organic extracts were washed with a sodium chloride solution, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient) to give 0.49 g of the title compound.
^{1}H-NMR: δ = 8.28 (d, 1H); 8.18 (dd, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.13 (dd, 1H); 6.74 (d, 1H); 6.72 (s, 1H); 6.67 (d, 1H); 5.30 (s, 2H); 4.03 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 2.26 (s, 3H)

Step 3: 2-[4-Methoxy-3-(2-m-tolyloxy-acetyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid
From the compound of step 2, the title compound was obtained by hydrolysis of the ester group in analogy to example 2, reaction of the obtained carboxylic acid with 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride in analogy to step 1 of example 15, and hydrolysis of the ester group in analogy to example 2.
^{1}H-NMR: δ = 12.4 (s, 1H); 8.88 (s, 1H); 8.22 (d, 1H); 8.10 (dd, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.23-7.19 (m, 2H); 7.18-7.10 (m, 3H); 6.73 (d, 1H); 6.70 (s, 1H); 6.65 (d, 1H); 5.28 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 3.57 (d, 2H); 3.40 (d, 2H); 2.24 (s, 3H)

Example 114
2-[3-(1-Hydroxy-2-m-tolyloxy-ethyl)-4-methoxy-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

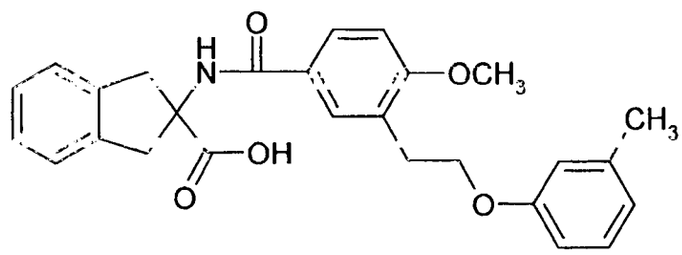


The compound of example 113 (113 mg, 0.246 mmol) was dissolved in a mixture of methanol (2 ml) and ethanol (2 ml). With cooling in an ice bath, sodium borohydride (28 mg, 0.738 mmol) was added to the stirred solution, and the mixture was stirred in an ice bath for 2 h. The volatiles were evaporated, the residue was partitioned between diethyl ether and diluted hydrochloric acid, the aqueous phase extracted with diethyl ether, the combined organic extracts filtered over a small plug of silica gel, dried with sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was stirred with a mixture of EA and HEP and filtered to give 112 mg of the title compound.

LC/MS (Method LC2): Rt = 1.51 min; m/z = 462.1 [MH^+]

Example 115

2-[4-Methoxy-3-(2-m-tolyloxy-ethyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

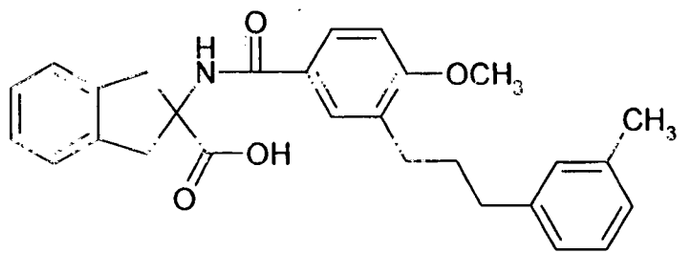


The compound of example 114 (20 mg, 0.043 mmol) was dissolved in ethanol (2 ml), a 0.5 M solution of hydrogen chloride in methanol (0.2 ml) was added and the mixture was hydrogenated overnight in the presence of palladium on charcoal (10 %) at room temperature at a hydrogen pressure of 5 bar (complete conversion of the

starting compound). After filtration over a small plug of silica gel and evaporation, the residue was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient).
LC/MS (Method LC2): Rt = 1.69 min; m/z = 446.0 [MH^+]

Example 116

2-[4-Methoxy-3-(3-m-tolyl-propyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



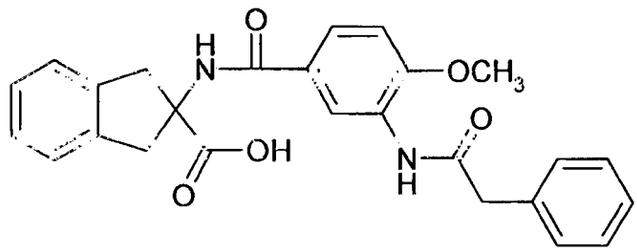
Step 1: 3-(1,3-Dihydroxy-3-m-tolyl-propyl)-4-methoxy-benzoic acid methyl ester
3-Acetyl-4-methoxy-benzoic acid methyl ester (150 mg, 0.720 mmol) was dissolved in THF (3 ml), cooled to -78 °C, and a freshly prepared solution of lithium diisopropylamide (obtained by addition of n-butyllithium in n-hexane (0.317 ml, 2.5 M solution) to diisopropylamine (80.1 mg, 0.792 mmol) in THF (3 ml) at 0 °C and stirring for 10 min) was slowly added with stirring. After 10 min, 3-methylbenzaldehyde (86.5 mg, 0.720 mmol) was added at -78 °C. After 30 min at -78 °C, 2 N hydrochloric acid and EA were added, the cooling bath was removed, the mixture was brought to room temperature. The phases were separated, the aqueous phase was extracted three times with EA, the combined organic extracts were dried over sodium chloride, decanted and evaporated to dryness. The residue was dissolved in methanol (5 ml), sodium borohydride (28.7 mg, 0.761 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by silica gel chromatography (HEP/EA gradient) to give 140 mg of the title compound as a mixture of diastereomers.
LC/MS (Method LC1): Rt = 1.32 min; m/z = 353.1 [MNa^+], 683.2 [$2MNa^+$]

Step 2: 4-Methoxy-3-(3-m-tolyl-propyl)-benzoic acid methyl ester

The compound of step 1 (140 mg, 0.424 mmol) was dissolved in ethanol (10 ml) and 12 N hydrochloric acid (0.2 ml), palladium on charcoal (10 %) was added, and the mixture was hydrogenated at a hydrogen pressure of 6 bar at room temperature overnight. After filtration and evaporation, the residue was purified by silica gel chromatography (HEP/EA gradient) to give 80 mg of the title compound.
^{1}H-NMR: δ = 7.83 (dd, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.16 (dd, 1H); 7.06 (d, 1H); 7.03-6.96 (m, 3H); 3.85 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 2.65-2.53 (m, 4H); 2.27 (s, 3H); 1.82 (m, 2H)

Step 3: 2-[4-Methoxy-3-(3-m-tolyl-propyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid
From the compound of step 2, the title compound was obtained by hydrolysis of the ester group in analogy to example 2, reaction of the obtained carboxylic acid with 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride in analogy to step 1 of example 15, and hydrolysis of the ester group in analogy to example 2.
^{1}H-NMR: δ = 12.3 (br s, 1H); 8.61 (s, 1H); 7.73 (dd, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.25-7.20 (m, 2H); 7.19-7.12 (m, 3H); 3.81 (s, 3H); 3.57 (d, 2H); 3.38 (d, 2H); 2.61-2.52 (m, 4H); 2.26 (s, 3H); 1.86-1.78 (m, 2H)

Example 117
2-(4-Methoxy-3-phenylacetylamino-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 2-(4-Methoxy-3-nitro-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid methyl ester
To 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride (0.40 g, 1.77 mmol) and 4-methoxy-3-nitrobenzoic acid (0.35 g, 1.77 mmol) in 4 ml of DMF were added NMM (0.59 ml, 5.32 mmol), HOBT (0.31 g, 2.31 mmol) and EDC (0.44 g, 2.31 mmol). The mixture was stirred at 60 °C until LC/MS analysis showed complete conversion.

The crude product was purified by silica gel chromatography (HEP/EA gradient) to give 0.43 g of the title compound.

Step 2: 2-(3-Amino-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid methyl ester

The compound of step 1 (0.43 g, 1.16 mmol) was dissolved in methanol (30 ml), 10 % palladium on charcoal (200 mg) was added, and the flask flushed with argon. A balloon filled with hydrogen was connected, and the mixture was stirred at room temperature overnight. The balloon was removed, the flask flushed with argon, the catalyst filtered off over Celite, and the filtrate was evaporated in vacuo to give 0.38 g of the title compound.

Step 3: 2-(4-Methoxy-3-phenylacetylamino-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid methyl ester

The compound of step 2 (0.042 g, 0.12 mmol) and phenylacetic acid (0.013 g, 0.092 mmol) were dissolved in DCM (3 ml) and DMF (1 ml), NMM (0.031 ml, 0.28 mmol), HOBT (0.016 g, 0.12 mmol) and EDC (0.021 g, 0.12 mmol) were added, and the mixture was stirred overnight. LC/MS analysis showed complete conversion. The mixture was filtered, the filtrate subjected to preparative RP HPLC (water/ACN gradient), and the fractions containing the title compound freeze-dried. Yield: 0.042 g.

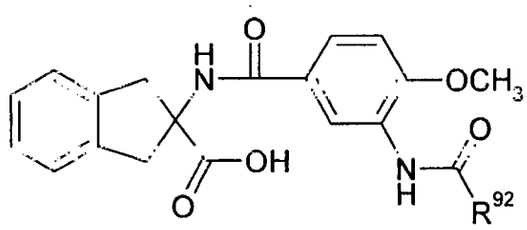
Step 4: 2-(4-Methoxy-3-phenylacetylamino-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid

The compound of step 3 (42 mg, 0.091 mmol) was dissolved in methanol (3 ml) and water (1 ml), lithium hydroxide hydrate (5.3 mg, 0.12 mmol) was added, and the mixture was reacted at room temperature overnight. LC/MS analysis showed complete conversion. The mixture was filtered, the filtrate subjected to preparative RP HPLC (water/ACN gradient), and the fractions containing the title compound freeze-dried. Yield: 27 mg.

LC/MS (Method LC5): Rt = 1.95 min; m/z = 445.48 [MH^+]

^{1}H-NMR: δ = 12.4 (br s, 1H); 9.39 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.38-7.30 (m, 4H); 7.28-7.20 (m, 3H); 7.18-7.12 (m, 2H); 7.08 (d, 1H); 3.87 (s, 3H); 3.72 (s, 2H); 3.55 (d, 2H); 3.35 (d, 2H)

In analogy to example 117, the example compounds of the formula Ip listed in table 3 were prepared. The compounds can be named as 2-[3-(R^{92}-carbonyl-amino)-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid, for example as 2-[3-[3-fluoro-benzoylamino)-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid in the case of example 120.



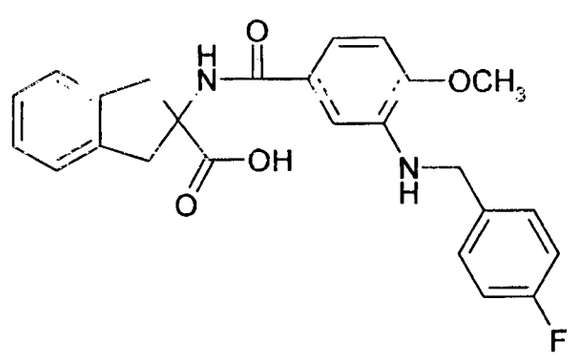
Ip

Table 3. Example compounds of the formula Ip

Example	R^{92}	LC/MS Method	m/z [MH^+]	Retention time [min]
118	3-bromo-benzyl	LC6	523.04	1.75
119	3-chloro-benzyl	LC6	479.08	1.72
120	3-fluoro-phenyl	LC6	449.12	1.66

Example 121

2-[3-(4-Fluoro-benzylamino)-4-methoxy-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 2-[3-(4-Fluoro-benzylamino)-4-methoxy-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid methyl ester

The compound of example 117, step 2 (0.042 g, 0.12 mmol) and 4-fluorobenzaldehyde (0.0115 g, 0.092 mmol) were dissolved in THF (3 ml) and acetic acid (0.5 ml). Resin-bound sodium cyanoborohydride (0.2 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature until LC/MS analysis showed complete conversion. The resin was filtered off, the filtrate was subjected to preparative RP HPLC (water/ACN gradient), and the fractions containing the title compound freeze-dried to give 33 mg of the title compound.

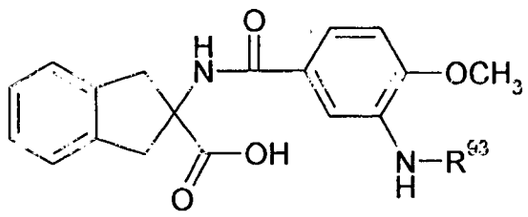
Step 2: 2-[3-(4-Fluoro-benzylamino)-4-methoxy-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

The compound of step 1 (30 mg, 0.053 mmol) was dissolved in methanol (3 ml) and water (1 ml). Lithium hydroxide hydrate (3.8 mg, 0.09 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature until LC/MS analysis showed complete conversion. The mixture was filtered, the filtrate subjected to preparative RP HPLC (water/ACN gradient), and the fractions containing the title compound freeze-dried to give 19 mg of the title compound.

LC/MS (Method LC6): Rt = 1.66 min; m/z = 435.19 [MH^+]

^{1}H-NMR: δ = 12.2 (br s, 1H); 8.45 (s, 1H); 7.38-7.32 (m, 2H); 7.22-7.20 (m, 2H); 7.20-7.14 (m, 3H); 7.14-7.09 (m, 2H); 6.92 (s, 1H); 6.81 (d, 1H); 4.32 (s, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.72 (s, 2H); 3.53 (d, 2H); 3.32 (d, 2H)

In analogy to example 121, the example compounds of the formula Ir listed in table 4 were prepared. The compounds can be named as 2-[3-(R^{93}-amino)-4-methoxy-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid, for example as 2-[3-[2-phenyl-ethylamino)-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid in the case of example 122.



Ir

Table 4. Example compounds of the formula Ir

Example	R^{93}	LC/MS Method	m/z [MH^+]	Retention time [min]
122	2-phenyl-ethyl	LC6	431.13	1.61
123	3-chloro-benzyl	LC6	451.07	1.79
124	2-phenyl-propyl	LC6	445.13	1.76

Example 125

General procedure for solid phase synthesis

0.5 g of Polystyrene AM RAM resin with FMOC-protected linker (0.5 mmol/g or 0.75 mmol/g, respectively; Rapp Polymere GmbH, Tübingen, Germany) were treated with a 50 % solution of piperidine in DMF for 20 min and washed extensively with DMF. The respective FMOC-protected 2-amino-indane-2-carboxylic acid (5 equivalents), HOBT (5 equivalents) and DIC (5 equivalents) were dissolved in DMF (5 ml) and added to the resin. The mixture was shaken overnight at room temperature. The resin was repeatedly washed with DMF and the FMOC protecting group was removed by treatment of the resin with a 50 % solution of piperidine in DMF for 20 min. The resin was repeatedly washed with DMF.

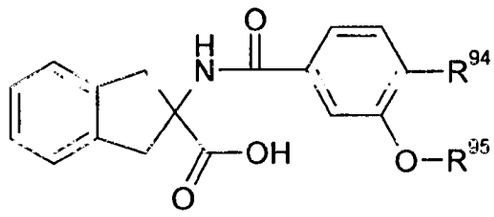
For acylation of the amino group, a solution of the respective hydroxy-substituted benzoic acid (5 equivalents), HOBT (5 equivalents) and DIC (5 equivalents) in DMF (5 ml) was added to the resin and the mixture was shaken overnight at room temperature. The resin was washed with DMF and treated with a 2 N solution of dimethylamine in THF overnight, or in some cases with a 50 % solution of piperidine

in DMF for 2 h, for hydrolyzing the ester formed by acylation of the hydroxy group. The resin was washed extensively with DMF, DCM and THF.

For the Mitsunobu reaction on the hydroxy group, triphenylphosphine (10 equivalents) and the respective alcohol (10 equivalents) were dissolved in 5 ml of dry THF and added to the resin. The slurry was cooled to 0 °C and DIAD (10 equivalents) was added to the cooled mixture which was allowed to react overnight at room temperature. The resin was washed repeatedly with DCM.

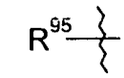
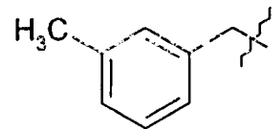
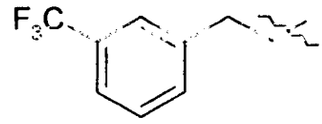
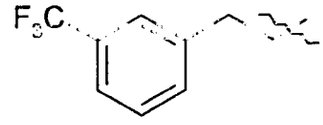
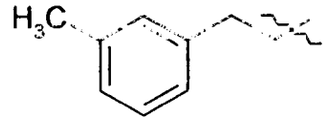
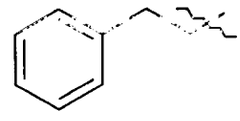
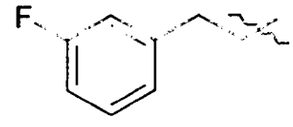
For cleavage of the obtained compound, the resin was treated with neat TFA for 2 h. TFA was removed in vacuo, and the residue was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient). In most cases the carboxylic acid was isolated after the TFA cleavage. In some cases the carboxylic acid amide was isolated which was converted into the carboxylic acid by hydrolysis in 50 % aqueous TFA at 60 °C overnight, partial removal of the TFA in vacuo and lyophilization of the aqueous solution.

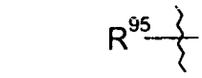
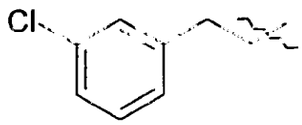
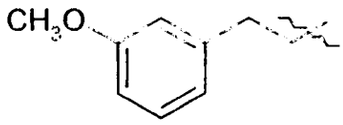
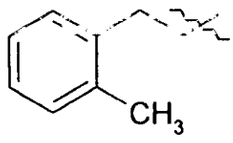
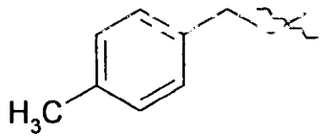
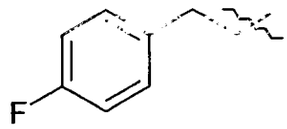
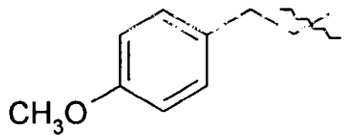
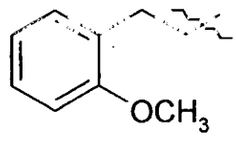
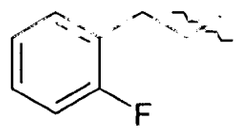
According to the general procedure described in example 125, the compounds of the formula Is listed in table 5 were synthesized. In the formulae of the groups R^{95} in table 5 the line crossed with the symbol ~~~~ represents the free bond via which the group R^{95} is bonded to the oxygen atom which is attached to the 3-position of the benzoyl group depicted in formula Is. I.e., in the formula of the complete molecule the terminal endpoint of the line crossed with the said symbol ends at the oxygen atom attached to the 3-position of the benzoyl group. The compounds can be named as 2-[3-(R^{95}-oxy)-4-R^{94}-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid, for example as 2-{4-methoxy-3-[2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethoxy]-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid in the case of example 127.

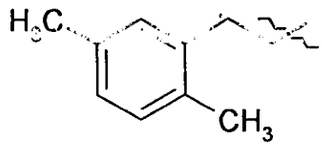
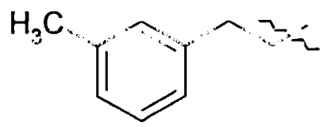
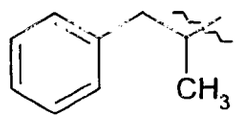
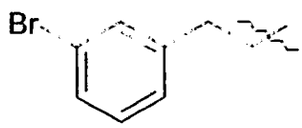
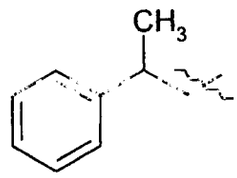
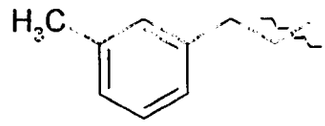
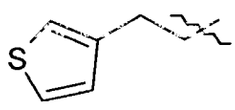
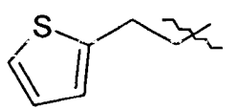


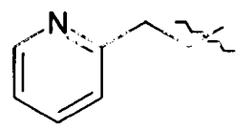
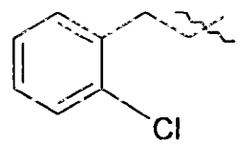
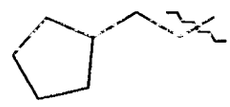
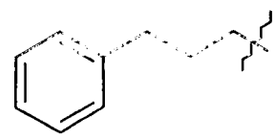
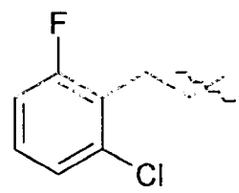
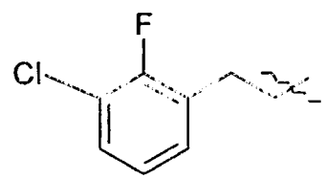
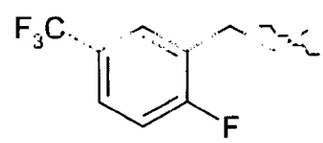
Is

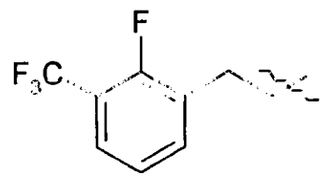
Table 5. Example compounds of the formula Is

Example	R^{94}-		LC/MS Method	m/z [MH^+]	Retention time [min]
126	CH_3O-		LC9	432.2	4.32
127	CH_3O-		LC8	500.2	4.39
128	Cl-		LC8	504.1/ 506.1	4.80
129	CH_3-		LC9	430.2	5.14
130	CH_3O-		LC9	432.2	4.51
131	CH_3O-		LC9	450.2	4.58

Example	R^{94}-		LC/MS Method	m/z [MH^+]	Retention time [min]
132	CH_3O-		LC9	466.1/ 468.1	4.74
133	CH_3O-		LC9	462.2	4.48
134	CH_3O-		LC9	446.2	4.65
135	CH_3O-		LC9	446.2	4.69
136	CH_3O-		LC9	450.2	4.55
137	CH_3O-		LC9	462.2	4.48
138	CH_3O-		LC9	462.2	4.57
139	CH_3O-		LC9	450.2	4.55

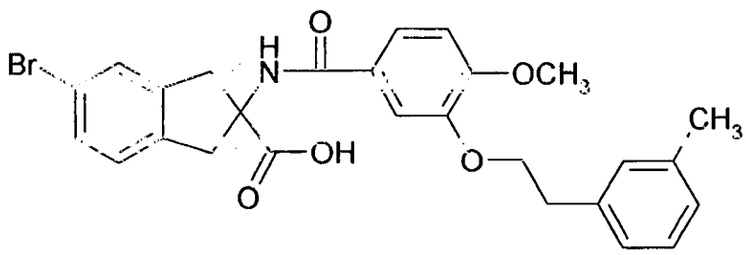
Example	R^{94}-	R^{95}	LC/MS Method	m/z [MH^+]	Retention time [min]
140	CH_3O-		LC9	460.2	4.91
141	H-		LC7	416.2	4.50
142	CH_3O-		LC7	446.2	4.56
143	CH_3O-		LC7	510.1/ 512.1	5.28
144	CH_3O-		LC7	446.2	5.14
145	F-		LC7	434.2	4.89
146	CH_3O-		LC7	438.1	4.35
147	CH_3O-		LC7	438.1	4.34

Example	R^{94}-	R^{95}	LC/MS Method	m/z [MH^+]	Retention time [min]
148	CH_3O-		LC7	433.2	2.56
149	CH_3O-		LC7	466.1/ 468.1	4.64
150	CH_3O-		LC7	424.2	4.72
151	CH_3O-		LC7	446.2	4.58
152	CH_3O-		LC9	484.1/ 486.1	4.71
153	CH_3O-		LC9	484.1/ 486.1	4.77
154	CH_3O-		LC9	518.2	4.86

Example	R^{94}-	R^{95}	LC/MS Method	m/z [MH^+]	Retention time [min]
155	CH_3O-		LC9	518.2	8.87

Example 156

5-Bromo-2-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

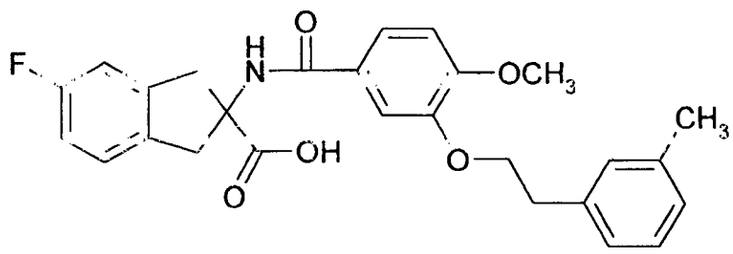


The title compound was prepared according to the general procedure described in example 125.

LC/MS (Method LC7): Rt = 5.06 min; m/z = 524.1/526.1 [MH^+]

Example 157

5-Fluoro-2-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

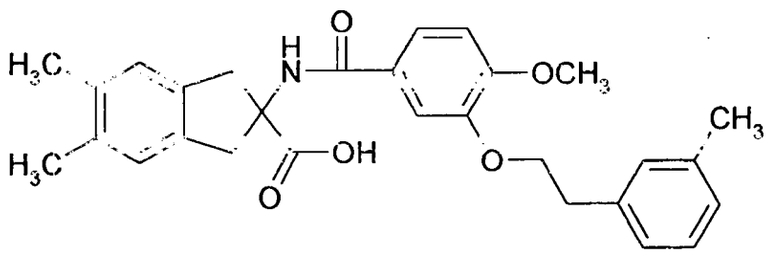


The title compound was prepared according to the general procedure described in example 125.

LC/MS (Method LC7): Rt = 4.74 min; m/z = 464.2 [MH^+]

Example 158

2-[4-Methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-5,6-dimethyl-indane-2-carboxylic acid

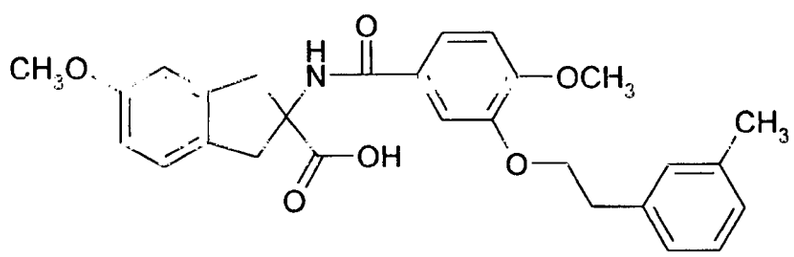


The title compound was prepared according to the general procedure described in example 125.

LC/MS (Method LC7): Rt = 5.03 min; m/z = 474.2 [MH^+]

Example 159

5-Methoxy-2-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

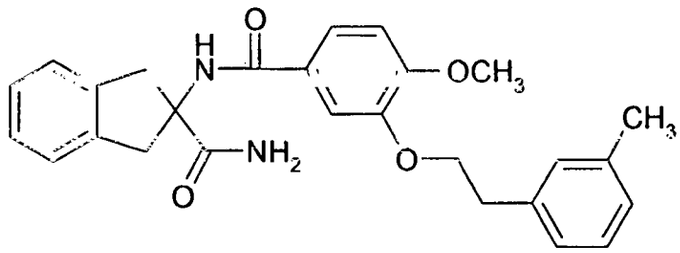


The title compound was prepared according to the general procedure described in example 125.

LC/MS (Method LC7): Rt = 4.60 min; m/z = 476.2 [MH^+]

Example 160

2-[4-Methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid amide

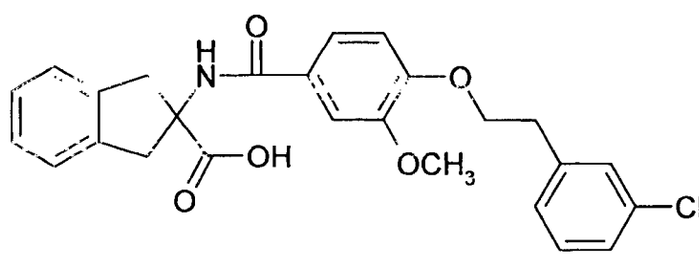


The compound of example 14 (100 mg, 0.224 mmol) was added to thionyl chloride (0.5 ml) and stirred for 30 min at 60 °C. The volatiles were evaporated, dioxane (1 ml) was added and the mixture was evaporated to dryness again. The obtained raw acid chloride was dissolved in DCM and added to a stirred mixture of EA, a saturated sodium hydrogencarbonate solution and ammonia (30 % in water, 0.015 ml). After stirring at room temperature for 90 min, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EA. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. The residue was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient).

LC/MS (Method LC1): Rt = 1.55 min; m/z = 445.1 [MH^+]

Example 161

2-{4-[2-(3-Chloro-phenyl)-ethoxy]-3-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid

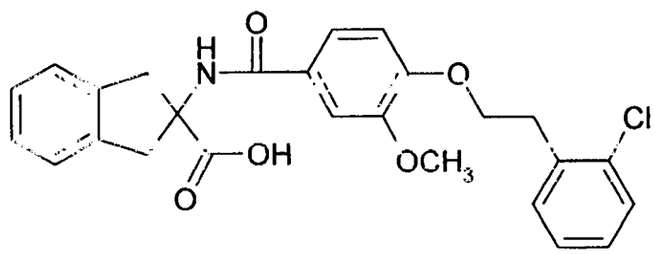


The title compound was prepared according to the general procedure described in example 125.

LC/MS (Method LC7): Rt = 4.70 min; m/z = 466.1/468.1 [MH^+]

Example 162

2-{4-[2-(2-Chloro-phenyl)-ethoxy]-3-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid

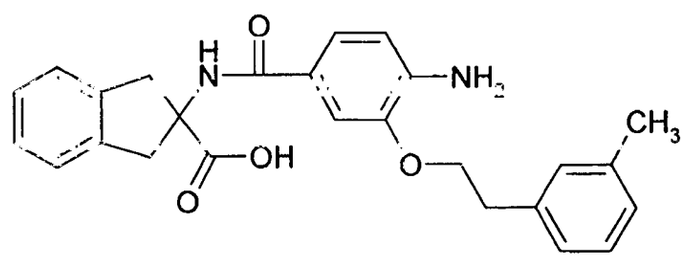


The title compound was prepared according to the general procedure described in example 125.

LC/MS (Method LC7): Rt = 4.69 min; m/z = 466.1/468.1 [MH^+]

Example 163

2-[4-Amino-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



The title compound was prepared according to the general procedure described in example 125 using 0.1 g of resin (0.5 mmol/g). In the acylation step, 3-hydroxy-4-nitro-benzoic acid was employed. In the final step the nitro group was reduced with a 1 M solution of tin(II) chloride dihydrate in DMF overnight at room temperature. The resin was washed extensively with DMF, methanol, and DCM, and the product was cleaved from the resin by treatment with TFA for 2 h. TFA was removed in vacuo,

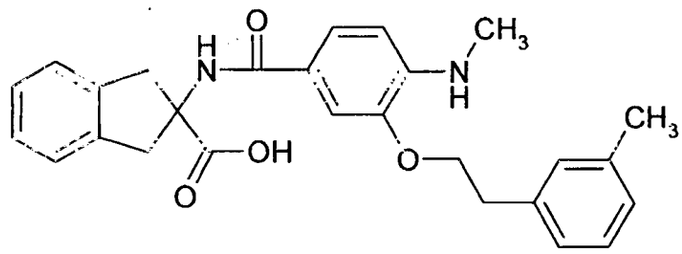
and the residue was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient). Yield: 12.4 mg.

LC/MS (Method LC9): Rt = 4.33 min; m/z = 431.2 [MH^+]

^{1}H-NMR (300 MHz, D_6-DMSO + 2 % TFA): δ = 2.29 (s, 3H); 3.06 (t, J=6.97 Hz, 2H); 3.30-3.43 (m, 2H); 3.54-3.65 (m, 2H); 4.28 (t, J=7.06 Hz, 2H); 7.04 (d, J=7.35 Hz, 1H); 7.09-7.26 (m, 8H); 7.43-7.54 (m, 2H); 8.71 (s, 1H)

Example 164

2-[4-Methylamino-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



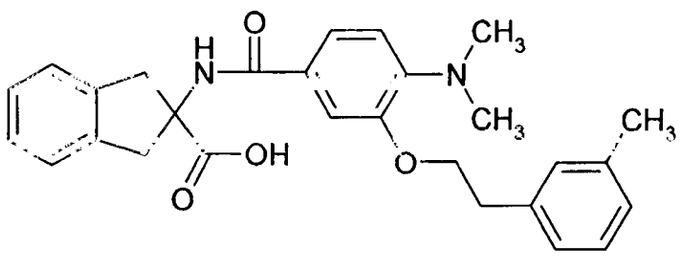
The title compound was prepared in analogy to example 163 using 0.12 g of resin (0.5 mmol/g). After reduction of the nitro group, the amino group was methylated using a 37 % aqueous formaldehyde solution (10 equivalents) and sodium cyanoborohydride (8 equivalents, 1 M solution in THF) in a mixture of DCM and ACN (3:1) containing 2 % of acetic acid. The mixture was shaken overnight, then the resin was washed and the procedure was repeated with fresh reagents. For cleavage, the resin was treated with TFA for 2 h, TFA was removed in vacuo and the residue was dissolved in 50 % aqueous TFA. The solution was heated to 50 °C for 48 h, TFA was partially removed in vacuo and the aqueous solution was lyophilized. The residue was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient). Yield: 9.8 mg.

LC/MS (Method LC7): Rt = 4.41 min; m/z = 445.2 [MH^+]

^{1}H-NMR (300 MHz, D_6-DMSO + 2 % TFA): δ = 2.28 (s, 3H); 2.75 (s, 3H); 3.04 (t, J=6.78 Hz, 2H); 3.30-3.41 (m, 2H); 3.52-3.63 (m, 2H); 4.21 (t, J=6.88 Hz, 2H); 6.61-6.71 (m, 1H); 7.03 (d, J=7.16 Hz, 1H); 7.10-7.25 (m, 7H); 7.37 (d, J=1.70 Hz, 1H); 7.47 (dd, J=8.19/1.79 Hz, 1H); 8.49 (br s, 1H)

Example 165

2-[4-Dimethylamino-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



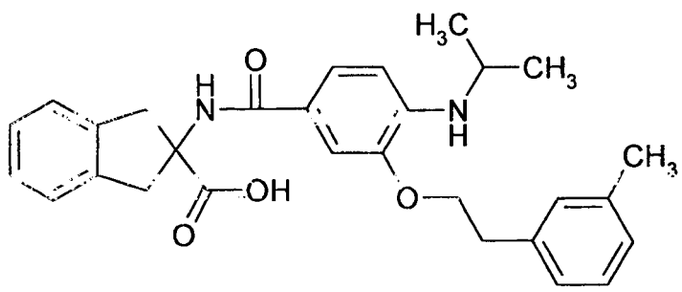
The title compound was prepared in analogy to example 164 using 0.12 g of resin (0.5 mmol/g) and repeating the methylation procedure three more times with fresh reagents for complete conversion of intermediary methylamino compound into the dimethylamino compound. Yield: 6.6 mg.

LC/MS (Method LC7): Rt = 3.37 min; m/z = 459.2 [MH^+]

^{1}H-NMR (300 MHz, D_6-DMSO + 2 % TFA): δ = 2.28 (s, 3H); 3.04 (s, 6H); 3.12 (t, J=6.50 Hz, 2H); 3.33-3.44 (m, 2H); 3.62 (d, J=16.77 Hz, 2H); 4.43 (t, J=6.69 Hz, 2H); 7.04 (d, J=6.97 Hz, 1H); 7.11-7.27 (m, 7H); 7.55-7.71 (m, 3H); 8.93 (s, 1H)

Example 166

2-[4-Isopropylamino-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



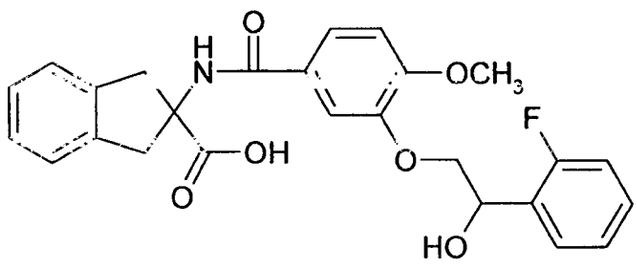
The title compound was prepared in analogy to example 163 using 0.25 g of resin (0.5 mmol/g). After reduction of the nitro group, the amino group was alkylated using

2-methoxypropene (10 equivalents) in 2 ml of a mixture of DCM and ACN (3:1) containing 2 % of acetic acid and 1 ml of a 1 M solution of sodium cyanoborohydride in THF. The alkylation was repeated three times with fresh reagents. Cleavage and work-up were performed in analogy to example 164. Yield: 13.4 mg.

LC/MS (Method LC7): Rt = 4.19 min; m/z = 473.2 [MH^+]

Example 167

2-{3-[2-(2-Fluoro-phenyl)-2-hydroxy-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid

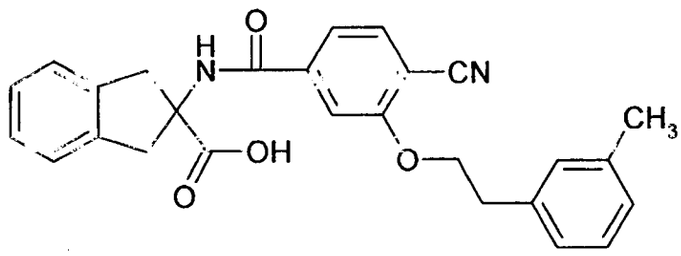


The title compound was prepared according to the general procedure described in example 125 using 0.25 g of resin (0.5 mmol/g). Attachment of the 2-amino-indane-2-carboxylic acid moiety to the resin was followed by acylation with 3-hydroxy-4-methoxy-benzoic acid and treatment with 50 % piperidine in DMF for 2 h. After extensive washing with DMF and DCM the resin was reacted with 2-bromo-1-(2-fluoro-phenyl)-ethanone (3 equivalents) in the presence of 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU; 3 equivalents) in 3 ml of DCM overnight at room temperature. The compound was cleaved from the resin with neat TFA for 2 h, and TFA was evaporated in vacuo. The crude intermediate product was dissolved in 4 ml of THF, 10 mg of lithium borohydride were added and the reaction mixture was shaken for 3 h. Then the reaction mixture was quenched with acetic acid, evaporated to dryness, and the residue was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient). Yield: 3.7 mg.

LC/MS (Method LC7): Rt = 4.01 min; m/z = 466.2 [MH^+]

Example 168

2-[4-Cyano-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



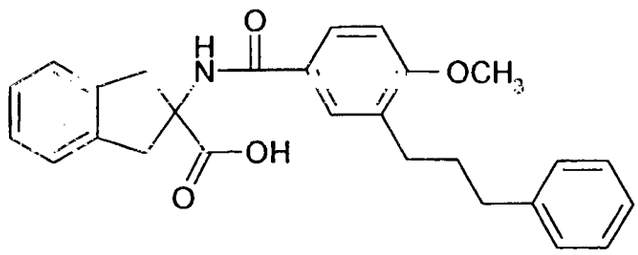
The title compound was prepared according to the general procedure described in example 125 using 0.3 g of resin (0.75 mmol/g). 3-Hydroxy-4-iodo-benzoic acid was used in the acylation step. Finally, the resin with the iodo compound was treated with zinc cyanide and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) in 5 ml of DMF/EDIA (2:1) in a microwave reactor (90 W) at 150 °C for 10 min. The resin was decanted with DCM, then extensively washed with DMF and DCM, and the product was cleaved with neat TFA for 2 h. TFA was removed in vacuo, and the residue was dissolved in 50 % aqueous TFA and heated at 50 °C overnight. The TFA was partially evaporated and the aqueous solution was lyophilized. The compound was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient). Yield: 11.4 mg.

LC/MS (Method LC7): Rt = 4.78 min; m/z = 441.2 [MH^+]

^{1}H-NMR (300 MHz, D_6-DMSO + 2 % TFA): δ = 2.28 (s, 3H); 3.05 (t, J=6.69 Hz, 2H); 3.33-3.43 (m, 2H); 3.55-3.65 (m, 2H); 4.36 (t, J=6.59 Hz, 2H); 7.03 (d, J=7.16 Hz, 1H); 7.09-7.26 (m, 7H); 7.49-7.58 (m, 2H); 7.80 (d, J=7.91 Hz, 1H); 9.04 (s, 1H)

Example 169

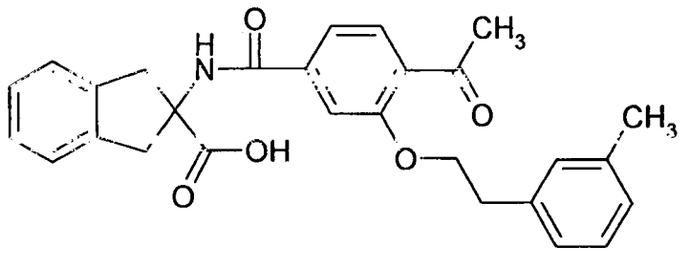
2-[4-Methoxy-3-(3-phenyl-propyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



The title compound was prepared according to the general procedure described in example 125 using 0.3 g of resin (0.75 mmol/g). 3-Iodo-4-methoxy-benzoic acid was used as the acylation agent in place of the hydroxy-substituted benzoic acid. Finally, the resin with the iodo compound was reacted under Sonogashira conditions with 3-phenyl-1-propyne (10 equivalents) dissolved in 4 ml of DMF together with triethylamine (20 equivalents), copper(I) iodide (0.1 equivalents) and bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (0.1 equivalents). The reaction mixture was shaken at room temperature for 48 h. The resin was washed with DMF, DCM and the intermediate product was cleaved with neat TFA for 2 h. TFA was removed in vacuo, and residue was dissolved in water/ACN (3:2) and lyophilized. The isolated intermediate product was dissolved in 6 ml of methanol, 100 mg of 10 % palladium on charcoal were added, and the mixture was hydrogenated in a Parr reactor at about 3.5 bar for 2 h. After filtration, methanol was evaporated and the residue was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient). Yield: 13.7 mg.
LC/MS (Method LC7): Rt = 4.97 min; m/z = 430.2 [MH^+]
^{1}H-NMR (300 MHz, D_6-DMSO + 2 % TFA): δ = 1.83 (dq, J=7.91, 7.66 Hz, 2H); 2.59 (q, J=7.72 Hz, 4H); 3.31-3.45 (m, 2H); 3.52-3.63 (m, 2H); 3.81 (s, 3H); 6.98 (d, J=8.67 Hz, 1H); 7.08-7.32 (m, 10H); 7.66 (d, J=2.26 Hz, 1H); 7.74 (dd, J=8.48/2.26 Hz, 1H); 8.62 (s, 1H)

Example 170

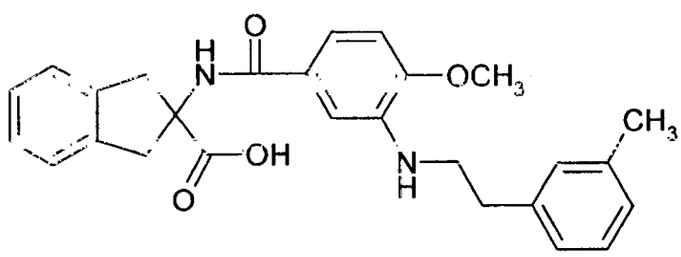
2-[4-Acetyl-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



The title compound was prepared according to the general procedure described in example 125 using 0.3 g of resin (0.75 mmol/g). 3-Hydroxy-4-iodo-benzoic acid was used in the acylation step. Finally, the resin with the iodo compound was reacted with trimethylsilylacetylene (10 equivalents) dissolved in 4 ml of DMF together with triethylamine (20 equivalents), copper(I) iodide (0.1 equivalents) and bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (0.1 equivalents) overnight at room temperature. The resin was washed with DMF and THF and treated with a 1 M solution of tetrabutylammonium fluoride in THF for 30 min. After extensive washing with DCM, 10 % acetic acid in DCM and DCM the compound was cleaved from the resin with neat TFA for 2 h. The carboxylic acid amide was converted into the carboxylic acid as described in the general procedure in example 125 and the title compound purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient). Yield: 5.8 mg. LC/MS (Method LC7): Rt = 4.77 min; m/z = 458.2 [MH^+]

Example 171

2-[4-Methoxy-3-(2-m-tolyl-ethylamino)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



The title compound was prepared according to the general procedure described in example 125 using 0.5 g of resin (0.75 mmol/g). 4-Methoxy-3-nitro-benzoic acid in

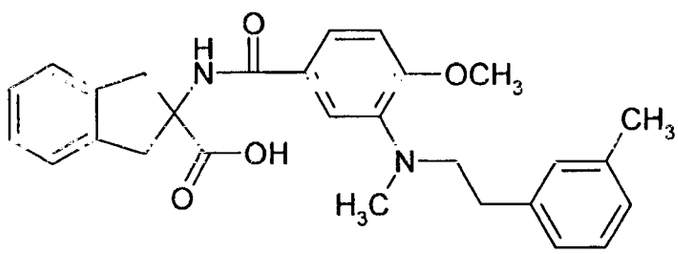
place of the hydroxy-substituted benzoic acid was used in the acylation step, and the nitro group was subsequently reduced with a 1 M solution of tin(II) chloride dihydrate in DMF overnight. The resin was washed with DMF, DCM and reacted with 2,4-dinitro-benzenesulfonyl chloride (5 equivalents) and 2,6-lutidine (10 equivalents) dissolved in 5 ml of DCM for 5 h. After washing with DCM and THF, a solution of triphenylphosphine (10 equivalents) and 2-(3-methylphenyl)-ethanol (10 equivalents) in THF was added to the resin and the slurry was cooled to 0 °C. DIAD was added to the cooled mixture and the reaction mixture was shaken overnight at room temperature. The resin was washed with DCM and treated with mercaptoacetic acid (5 equivalents) and triethylamine (10 equivalents) in DCM for 10 min. The step was repeated with a fresh solution. The resin was washed with DMF and DCM. The compound was cleaved from the resin with neat TFA for 2 h, the carboxylic acid amide was converted into the carboxylic acid as described in the general procedure in example 125 and the title compound purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient). Yield: 36.4 mg.

LC/MS (Method LC7): Rt = 3.80 min; m/z = 445.2 [MH^+]

^{1}H-NMR (300 MHz, D_6-DMSO + 2 % TFA): δ = 2.27 (s, 3H); 2.83-2.92 (m, 2H); 3.33-3.48 (m, 4H); 3.53-3.64 (m, 2H); 3.90 (s, 3H); 6.99-7.25 (m, 10H); 7.56 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 8.72 (s, 1H)

Example 172

2-{4-Methoxy-3-[methyl-(2-m-tolyl-ethyl)-amino]-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid



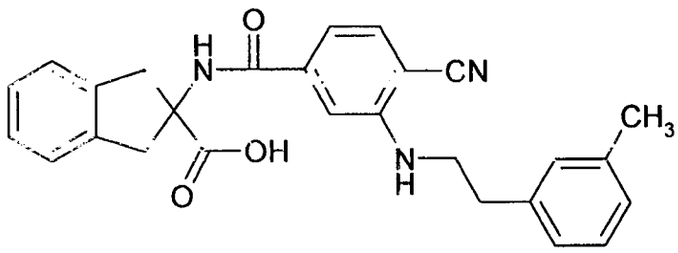
First, the synthesis was carried out as described in example 171 using 0.25 g of resin (0.75 mmol/g). Subsequently, for the N-methylation, the resin was treated with a 37 % aqueous solution of formaldehyde (10 equivalents) in DCM/ACN (3:1) containing 2 % of acetic acid and 1.5 ml of a 1 M sodium cyanoborohydride solution in THF overnight. The methylation reaction was repeated three times with fresh reagents. The cleavage, isolation and purification of the compound were performed as described in example 171. Yield: 21.4 mg.

LC/MS (Method LC7): Rt = 3.19 min; m/z = 459.2 [MH^+]

^{1}H-NMR (300 MHz, D_6-DMSO + 2 % TFA): δ = 2.22 (s, 3H); 2.72 (t, J=7.82 Hz, 2H); 3.23 (s, 3H); 3.34-3.45 (m, 2H); 3.63 (d, J=16.95 Hz, 2H); 3.78 (t, J=8.67 Hz, 2H); 3.99 (s, 3H); 6.89-6.96 (m, 2H); 7.00 (d, J=7.91 Hz, 1H); 7.10-7.29 (m, 6H); 7.33 (d, J=8.85 Hz, 1H); 8.04 (dd, J=8.67/1.70 Hz, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.84 (s, 1H)

Example 173

2-[4-Cyano-3-(2-m-tolyl-ethylamino)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



0.1 g of PL Wang resin (Polymer Laboratories, Amherst, MA, USA; 1.7 mmol/g) was acylated with FMOC-protected 2-amino-indane-2-carboxylic acid (3 equivalents) in the presence of DIC (3 equivalents), HOBT (3 equivalents) and 1-methylimidazole in DMF overnight. The FMOC protecting group was removed by treatment with 50 % piperidine in DMF, and the obtained amino acid was acylated with 4-cyano-3-fluorobenzoic acid (3 equivalents) in the presence of DIC (3 equivalents) and HOBT (3 equivalents) in DMF. The resin was treated with a 1 M solution of 2-(3-methyl-phenyl)-ethylamine in DMF overnight at room temperature. The reaction was repeated with fresh amine solution. The resin was washed with DMF and DCM and

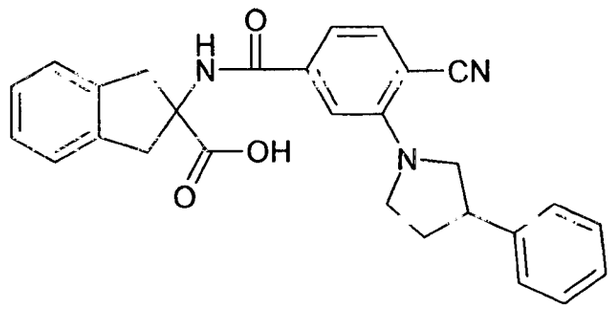
the compound was cleaved from the resin with neat TFA for 1.5 h. TFA was removed in vacuo and the compound was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient). Yield: 9.7 mg.

LC/MS (Method LC7): Rt = 4.66 min; m/z = 440.2 [MH^+]

^{1}H-NMR (300 MHz, D_6-DMSO + 2 % TFA): δ = 2.27 (s, 3H); 2.83 (t, J=7.44 Hz, 2H); 3.33-3.47 (m, 4H); 3.54-3.65 (m, 2H); 6.98-7.11 (m, 4H); 7.11-7.26 (m, 7H); 7.54 (d, J=8.10 Hz, 1H); 8.95 (s, 1H)

Example 174

2-[4-Cyano-3-[3-phenyl-pyrrolidin-1-yl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



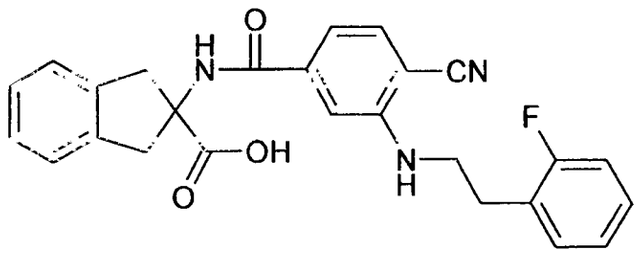
The synthesis was carried out as described in example 174 using 0.15 g of PL Wang resin (1.7 mmol/g). Instead of with 2-(3-methyl-phenyl)-ethylamine, in the last step the resin was reacted with 3-phenyl-pyrrolidine (8 equivalents) in dimethylacetamide at 90 °C overnight. The compound was cleaved, isolated and purified as described in example 173.

Yield: 11.3 mg.

LC/MS (Method LC7): Rt = 4.82 min; m/z = 452.2 [MH^+]

Example 175

2-{4-Cyano-3-[2-(2-fluoro-phenyl)-ethylamino]-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid



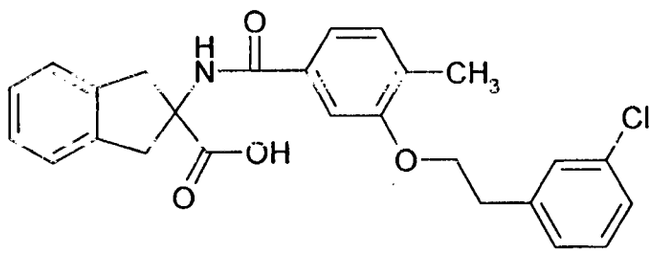
The synthesis was carried out as described in example 173 using 0.1 g of PL Wang resin (1.7 mmol/g). Instead of with 2-(3-methyl-phenyl)-ethylamine, in the last step the resin was reacted with 2-(2-fluorophenyl)-ethylamine (10 equivalents) in dimethylacetamide in a microwave reactor at 150 °C for 1 h. The compound was cleaved, isolated and purified as described in example 173.

Yield: 1.7 mg.

LC/MS (Method LC7): Rt = 4.51 min; m/z = 444.2 [MH^+]

Example 176

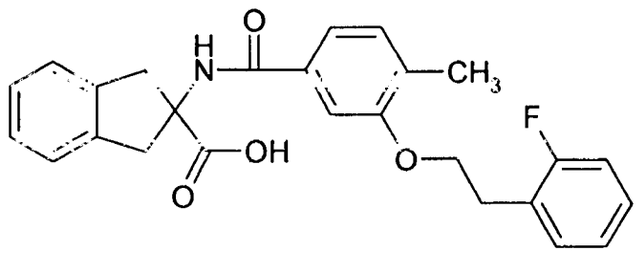
2-{3-[2-(3-Chloro-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid



The synthesis was carried out on 0.15 g of PL Wang resin (1.7 mmol/g). The attachment of 2-amino-indane-2-carboxylic acid and the acylation with 3-hydroxy-4-methylbenzoic acid were performed as in described in example 173. After the acylation step, the resin was washed with THF and a solution of triphenylphosphine (10 equivalents) and 2-(3-chlorophenyl)-ethanol (10 equivalents) in THF was added to the resin. The slurry was cooled to 0 °C, DIAD (10 equivalents) was added to the cooled mixture, and the reaction mixture was shaken overnight at room temperature.

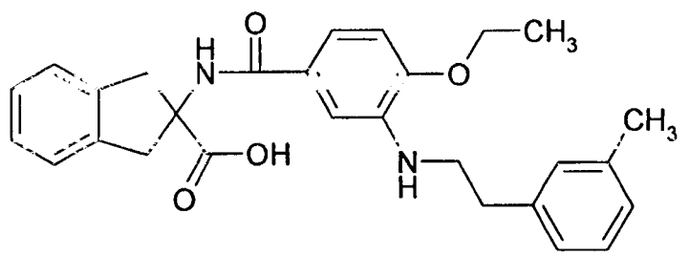
The resin was washed with DCM. The compound was cleaved, isolated and purified as in described in example 173. Yield: 2.3 mg.
LC/MS (Method LC7): Rt = 5.11 min; m/z = 450.2 [MH^+]

Example 177
2-{3-[2-(2-Fluoro-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid



The title compound was prepared as described in example 176. Yield: 3.8 mg.
LC/MS (Method LC7): Rt = 4.87 min; m/z = 434.2 [MH^+]

Example 178
2-[4-Ethoxy-3-(2-m-tolyl-ethylamino)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



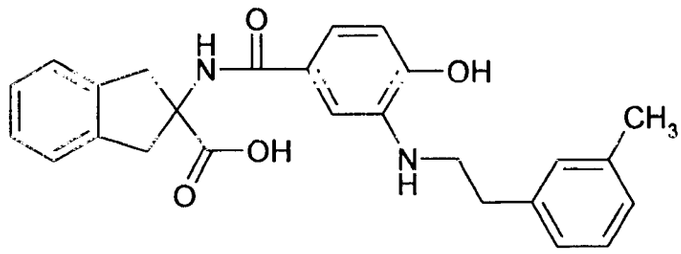
The synthesis was carried out on 0.15 g of PL Wang resin (1.7 mmol/g). The attachment of 2-amino-indane-2-carboxylic acid and the acylation step using 4-fluoro-3-nitro-benzoic acid were performed as described in example 173. After the acylation step, the resin was shaken with ethanol (5 equivalents) in the presence of sodium bis(trimethylsilyl)amide (5 equivalents) in 3 ml of dimethylacetamide. The resin was washed with DMF, 10 % acetic acid/DMF, DMF and finally with DCM. The reduction

of the nitro group with tin(II) chloride, sulfonylation with 2,4-dinitro-benzenesulfonyl chloride, alkylation with 2-(3-methylphenyl)-ethanol and removal of the sulfonyl group were performed as described in example 171 and the compound purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient). Yield: 2.4 mg.

LC/MS (Method LC7): Rt = 3.73 min; m/z = 459.2 [MH^+]

Example 179

2-[4-Hydroxy-3-(2-m-tolyl-ethylamino)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



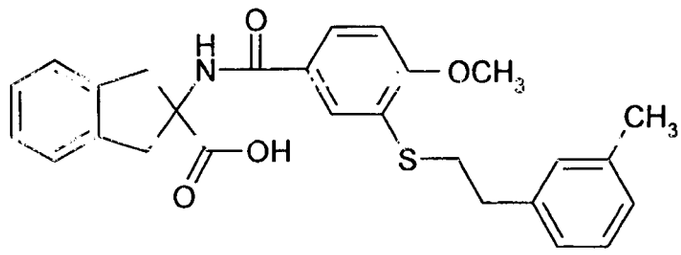
10 mg of the compound of example 171 were dissolved in DCM and treated with 200 µl of a 1 M solution of boron tribromide in DCM for 5 h. A 2 M solution of sodium carbonate was added, and the mixture was evaporated in vacuo. The product was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient).

LC/MS (Method LC7): Rt = 3.34; m/z = 431.2 [MH^+]

^{1}H-NMR (300 MHz, D_6-DMSO + 2 % TFA): δ = 2.21 (s, 3H); 2.81-2.92 (m, 2H); 3.24-3.37 (m, 2H); 3.37-3.48 (m, 2H); 3.48-3.60 (m, 2H); 6.88-7.04 (m, 5H); 7.04-7.21 (m, 6H); 7.66-7.79 (m, 2H); 8.66 (s, 1H)

Example 180

2-[4-Methoxy-3-(2-m-tolyl-ethylsulfanyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 3-(5-Carboxy-2-methoxy-phenyldisulfanyl)-4-methoxy-benzoic acid

45 g (179.5 mmol) of 3-chlorosulfonyl-4-methoxy-benzoic acid were suspended in 200 ml of acetic acid and warmed to 40 °C. Then a solution of 85.1 g (448.8 mmol) tin(II) chloride in 100 ml of hydrochloric acid was added within 15 min and the mixture was stirred for 2 h under reflux. The hot solution was added dropwise to 2000 ml of ice/water. The formed precipitate was collected by suction, washed with water and dried. 32.8 g of the title compound were obtained.

Step 2: 4-Methoxy-3-(2-m-tolyl-ethylsulfanyl)-benzoic acid

732.8 mg (2 mmol) of the compound of step 1 were dissolved in 30 ml of absolute methanol and 151.3 mg (4 mmol) of sodium borohydride were added slowly in portions. After stirring overnight, a solution of 796.4 mg (4 mmol) of 1-(2-bromo-ethyl)-3-methyl-benzene in 10 ml of DCM was added and the mixture was stirred overnight. Then 202.4 mg (4 mmol) of triethylamine were added and stirring was continued for 2 h at room temperature and for 2 h at 40 °C. After cooling, the mixture was extracted with a sodium hydrogencarbonate solution and the organic phase was dried and evaporated. The residue was used in the subsequent step without further purification.

Step 3: 2-[4-Methoxy-3-(2-m-tolyl-ethylsulfanyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

700 mg of the crude compound of step 2 were dissolved in 5 ml of DMF and 598 mg (4.63 mmol) of EDIA and 968 mg (2.55 mmol) of O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate were added. Then a solution of 527 mg (2.32 mmol) of 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride

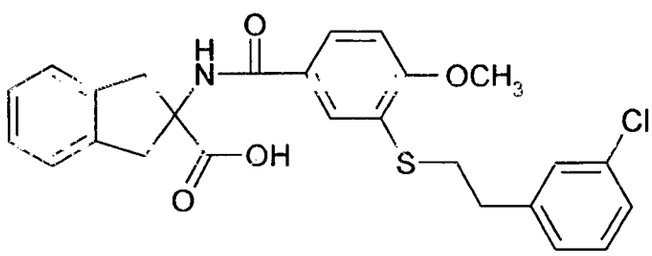
in 5 ml of DMF was added. After stirring overnight, EA and an aqueous solution of lithium chloride (4 %) were added, the organic phase was separated, washed once with a solution of lithium chloride and twice with a solution of sodium hydrogencarbonate, dried and evaporated. The solid residue was dissolved in 10 ml of a 9:1 mixture of THF and water, and 131 mg (5.47 mmol) of lithium hydroxide were added. After stirring overnight, the mixture was evaporated to dryness. The residue was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient) to give 222 mg of the title compound.

LC/MS (Method LC3): Rt = 1.97 min; m/z = 462.23 [MH^+]

^{1}H-NMR: δ = 12.45 (br s, 1H); 8.87 (s, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.20-7.26 (m, 2H); 7.13-7.20 (m, 3H); 7.09 (s, 1H); 6.98-7.08 (m, 3H); 3.87 (s, 3H); 3.60 (d, 2H); 3.18 (d, 2H); 2.82 (t, 2H); 2.29 (s, 3H)

Example 181

2-{3-[2-(3-Chloro-phenyl)-ethylsulfanyl]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid

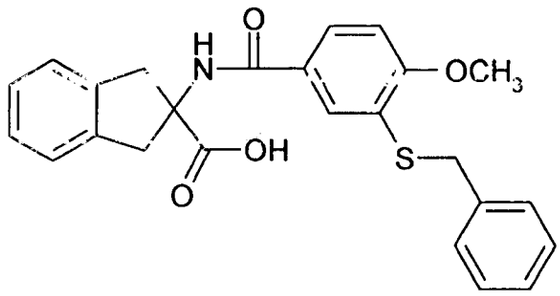


The title compound was obtained in analogy to example 180 by using 1-(2-bromo-ethyl)-3-chloro-benzene instead of 1-(2-bromo-ethyl)-3-methyl-benzene in step 2.

LC/MS (Method LC3): Rt = 1.97 min; m/z = 482.19 [MH^+]

Example 182

2-(3-Benzylsulfanyl-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid

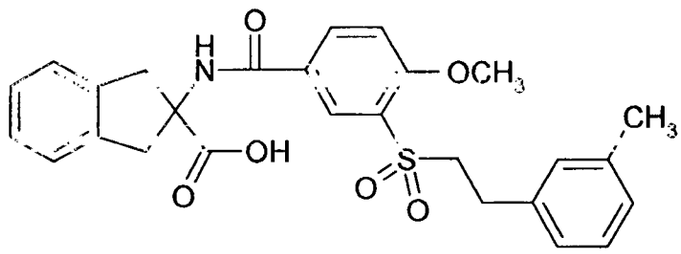


The title compound was obtained in analogy to example 180 by using benzyl bromide instead of 1-(2-bromo-ethyl)-3-methyl-benzene in step 2.

LC/MS (Method LC3): Rt = 1.80 min; m/z = 434.26 [MH^+]

Example 183

2-[4-Methoxy-3-(2-m-tolyl-ethanesulfonyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



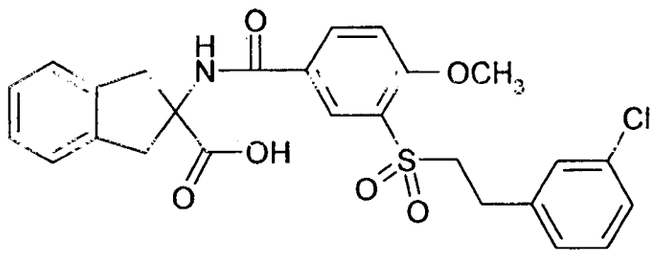
55 mg (119.2 mmol) of the compound of example 180 were dissolved in 5 ml of DCM and treated with a solution of 88.2 mg (357.6 mmol) of 3-chloroperbenzoic acid in 5 ml of DCM. After stirring at room temperature overnight, the solvent was evaporated and the residue was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient) to give 28 mg of the title compound.

LC/MS (Method LC3): Rt = 1.68 min; m/z = 494.25 [MH^+]

^{1}H-NMR: δ = 12.45 (br s, 1H); 9.00 (s, 1H); 8.30 (s, 1H); 7.21-7.28 (m, 3H); 7.13-7.20 (m, 2H); 7.08 (t, 1H); 6.90-6.95 (m, 2H); 6.88 (s, 1H); 3.94 (s, 3H); 3.70 (t, 2H); 3.60 (d, 2H); 3.42 (d, 2H); 2.82 (t, 2H); 2.18 (s, 3H)

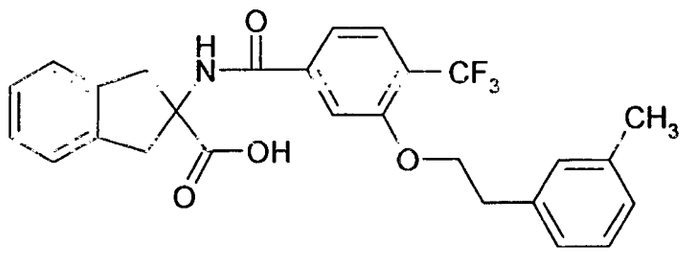
Example 184

2-{3-[2-(3-Chloro-phenyl)-ethanesulfonyl]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid



The title compound was obtained in analogy to example 183, starting from the compound of example 181.
LC/MS (Method LC3): Rt = 1.69 min; m/z = 514.20 [MH^+]

Example 185
2-[3-(2-m-Tolyl-ethoxy)-4-trifluoromethyl-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 3-Acetoxy-4-trifluoromethyl-benzoic acid
3.5 g (17 mmol) of 3-hydroxy-4-trifluoromethyl-benzoic acid (prepared as described in WO 2006/128184) were dissolved in 35 ml of acetic acid anhydride and heated to reflux for 3 h. 60 ml of water were added and heating to reflux was continued for 10 min. After cooling and stirring overnight, the formed precipitate was collected by suction and dried to give 3.0 g of the title compound.

Step 2: 2-(3-Acetoxy-4-trifluoromethyl-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid methyl ester

To a solution of 2.7 g (10.9 mmol) of the compound of step 1 in 16.3 ml of a 2 M solution of oxalyl chloride in DCM (32.6 mmol), 80 mg of DMF were added and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. The solvent was evaporated, 20 ml of DCM were added and the mixture was evaporated again. The residue was dissolved in 20 ml of DCM and the solution added within 5 min at 0 °C to a solution of 2.48 g (10.9 mmol) of 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride in 50 ml of DCM and 30 ml of a saturated sodium hydrogencarbonate solution. After stirring overnight, the phases were separated, the organic phase was dried over sodium sulfate, evaporated, and the residue was purified by silica gel chromatography (HEP/EA gradient). 1.1 g of the title compound were obtained.

Step 3: 2-[3-(2-m-Tolyl-ethoxy)-4-trifluoromethyl-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid methyl ester

200 mg (0.48 mmol) of the compound of step 2 were dissolved in 5 ml of methanol, 13.1 mg (0.1 mmol) of potassium carbonate were added and the mixture was stirred for 30 min. The mixture was acidified with 1 N hydrochloric acid and extracted three times with 20 ml portions of EA. The combined organic phases were dried and evaporated. The residue was dissolved in 5 ml of THF, 96.9 mg (0.71 mmol) of 2-(3-methylphenyl)-ethanol and 186.7 mg (0.71 mmol) of triphenylphosphine were added, the mixture was cooled in an ice bath, and 191.9 mg (0.95 mmol) of DIAD were added. After stirring overnight, the mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient). 104 mg of the title compound were obtained.

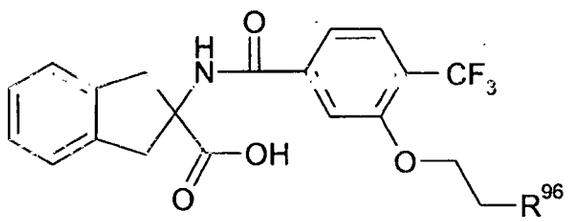
Step 4: 2-[3-(2-m-Tolyl-ethoxy)-4-trifluoromethyl-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

The title compound was obtained from the compound of step 3 by hydrolysis with lithium hydroxide in analogy to example 180, step 3.

LC/MS (Method LC3): Rt = 2.15 min; m/z = 484.19 [MH^+]

^{1}H-NMR: δ = 12.50 (br s, 1H); 9.00 (s, 1H); 7.69 (d, 1H); 7.59 (s, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.20-7.26 (m, 2H); 7.13-7.20 (m, 4H); 7.11 (d, 1H); 7.03 (d, 1H); 4.35 (t, 2H); 3.60 (d, 2H); 3.39 (d, 2H); 3.02 (t, 2H); 2.29 (s, 3H)

In analogy to example 185, the example compounds of the formula It listed in table 6 were prepared by using the respective 2-(substituted phenyl)-ethanol instead of 2-(3-methylphenyl)-ethanol in step 3. The compounds can be named as 2-{3-[2-(R^{96})-ethoxy]-4-trifluoromethyl-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid, for example as 2-{3-[2-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-trifluoromethyl-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid in the case of example 186.



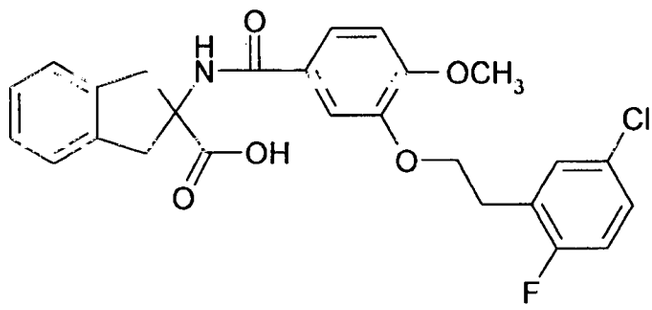
It

Table 6. Example compounds of the formula It

Example	R^{96}	LC/MS Method	m/z [MH^+]	Retention time [min]
186	3-chloro-phenyl	LC3	504.24	2.15
187	2-chloro-6-fluoro-phenyl	LC3	522.04	2.10
188	2,5-difluoro-phenyl	LC3	506.07	2.03
189	5-chloro-2-fluoro-phenyl	LC3	522.06	2.12
190	3-methyl-pyrazin-2-yl	LC3	486.23	1.67
191	2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl	LC3	556.26	2.14
192	2-fluoro-5-methyl-phenyl	LC4	502.17	2.67

Example 193

2-{3-[2-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 2-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-ethanol

A solution of 5 g (26.51 mmol) of 5-chloro-2-fluoro-phenylacetic acid in 60 ml of THF was added dropped to a suspension of 2.012 g (53.02 mmol) of lithium aluminium hydride in 26.5 ml of THF. 30 ml of THF were added, and the mixture was heated under reflux for 3 h. After cooling to 0 °C, a solution of 929.7 mg (16.57 mmol) of potassium hydroxide in 4 ml of water was cautiously added and the mixture was stirred overnight at room temperature. The formed precipitate was filtered off with suction and washed with THF. The combined filtrates were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel chromatography (DCM/methanol 98:2) to give 3.8 g of the title compound.

Step 2: 2-{3-[2-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid

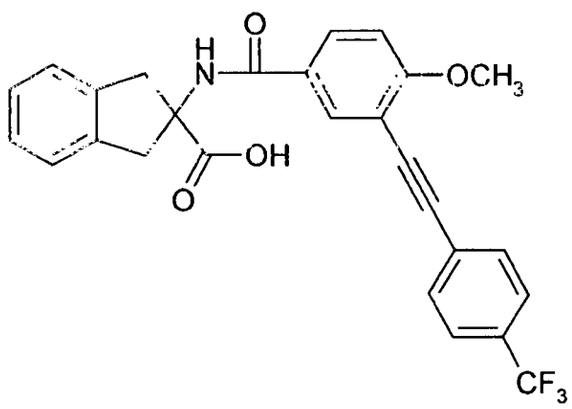
The title compound was obtained in analogy to example 185 by using in 2-(5-chloro-2-fluoro-phenyl)-ethanol instead of 2-(3-methylphenyl)-ethanol in step 3.

LC/MS (Method LC4): Rt = 2.35 min; m/z = 484.13 [MH^+]

^{1}H-NMR: δ = 12.45 (br s, 1H); 8.61 (s, 1H); 7.55 (m, 1H) 7.50 (d, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.30-7.37 (m, 1H); 7.18-7.26 (m, 3H); 7.11-7.19 (m, 2H); 7.00 (d, 1H); 4.21 (t, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.59 (d, 2H); 3.35 (d, 2H); 3.06 (t, 2H)

Example 194

2-[4-Methoxy-3-(4-trifluoromethyl-phenylethynyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 2-(3-Bromo-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid methyl ester
3-Bromo-4-methoxybenzoic acid (22.8 g, 98.8 mmol) was dissolved in thionyl chloride (42 ml) and stirred at 60 °C for 30 min. The volatiles were evaporated in vacuo and the residue was stripped with dioxane. The obtained acid chloride was dissolved in DCM (50 ml). 2-Amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride (15.0 g, 65.9 mmol) was suspended in DCM (100 ml), EDIA (10.2 g, 79.1 mmol) was added, the mixture was cooled in an ice bath, and the solution of the acid chloride was slowly added. The mixture was stirred overnight at room temperature and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel chromatography (DCM/methanol gradient) and subsequent crystallization from EA to give 21.8 g of the title compound.
LC/MS (Method LC3): Rt = 1.495 min; m/z = 404.0/406.0 [MH^+]

Step 2: 2-[4-Methoxy-3-(4-trifluoromethyl-phenylethynyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid methyl ester
300 mg (0.74 mmol) of the compound of step 1 and 90.1 mg (0.89 mmol) of triethylamine were dissolved in 10 ml of dry toluene. 171.5 mg (148 µmol) of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) and 14.1 mg (74 µmol) of copper(I) iodide were added, and the mixture was stirred for 30 min. Subsequently 126.2 mg (0.74 mmol) of 1-ethynyl-4-trifluoromethyl-benzene were added and the mixture was

heated to 100 °C for 10 h. The mixture was filtered, the solvent was evaporated and the residue was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient) to give 40 mg of the title compound.

Step 3: 2-[4-Methoxy-3-(4-trifluoromethyl-phenylethynyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

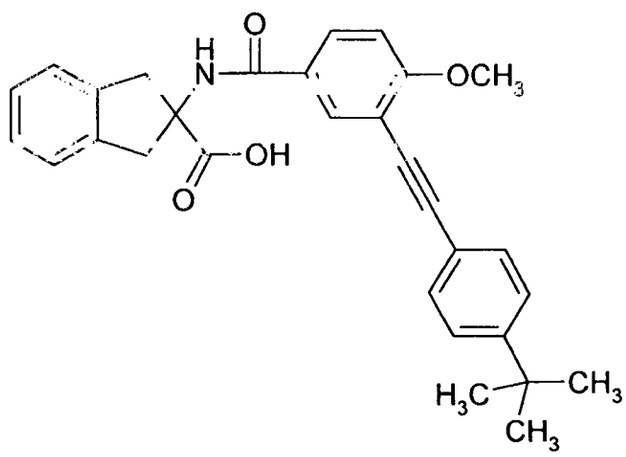
From the compound of step 2, the title compound was obtained by hydrolysis with lithium hydroxide in analogy to example 180, step 3, and purification by silica gel chromatography (DCM/methanol 98:2). Yield: 32 mg.

LC/MS (Method LC4): Rt = 2.57 min; m/z = 480.17 [MH^+]

^{1}H-NMR: δ = 12.45 (br s, 1H); 8.80 (s, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.94 (d, 1H); 7.80 (d, 2H); 7.74 (d, 2H); 7.60-7.65 (m, 1H); 7.13-7.25 (m, 4H); 3.91 (s, 3H); 3.57 (d, 2H); 3.40 (d, 2H)

Example 195

2-[3-(4-tert-Butyl-phenylethynyl)-4-methoxy-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

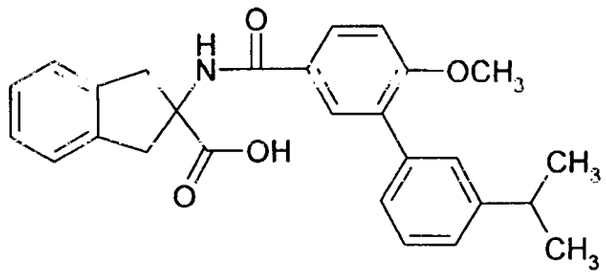


The title compound was obtained in analogy to example 194 by using 1-tert-butyl-4-ethynyl-benzene instead of 1-ethynyl-4-trifluoromethyl-benzene.

LC/MS (Method LC4): Rt = 2.79 min; m/z = 486.24 [MH^+]

Example 196

2-[(3'-Isopropyl-6-methoxy-biphenyl-3-carbonyl)-amino]-indane-2-carboxylic acid



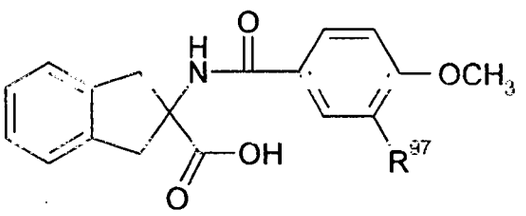
250 mg (0.62 mmol) of the compound of example 194, step 1, and 152.1 mg (0.93 mmol) of 3-isopropylphenylboronic acid were dissolved in 5 ml of DMF and 5 ml of toluene under an argon atmosphere. 187.9 mg (1.24 mmol) of cesium fluoride and 35.73 mg (0.05 mmol) of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) were added, and the mixture was stirred overnight at 100 °C. After cooling, the mixture was filtered and the solvent was evaporated. The obtained 2-[(3'-isopropyl-6-methoxy-biphenyl-3-carbonyl)-amino]-indane-2-carboxylic acid methyl ester was dissolved in 10 ml of a mixture of THF and water (9:1), 42.2 mg (1.80 mmol) of lithium hydroxide were added and the mixture was stirred overnight. The solvent was evaporated and the residue was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient). 71 mg of the title compound were obtained.

LC/MS (Method LC4): Rt = 2.50 min; m/z = 430.30 [MH^+]

^{1}H-NMR: δ = 12.5 (br s, 1H); 8.72 (s, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.80 (s, 1H); 7.13-7.37 (m, 9H); 3.81 (s, 3H); 3.60 (d, 2H); 2.92 (m, 1H); 1.24 (d, 6H)

In analogy to example 196, the example compounds of the formula Iu listed in table 7 were prepared by using the respective substituted phenylboronic acid instead of 3-isopropylphenylboronic acid. In the case of examples 198 and 199, the intermediary 2-[(substituted biphenyl-3-carbonyl)-amino]-indane-2-carboxylic acid methyl ester was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient) before hydrolysis. The compounds can be named as 2-[(substituted biphenyl-3-carbonyl)-amino]-indane-2-carboxylic acid, for example as 2-[(3'-cyanomethyl-6-methoxy-biphenyl-3-carbonyl)-amino]-indane-2-carboxylic acid in the case of example 199 in which the group R^{97} is

3-cyanomethyl-phenyl and, in view of the rules of nomenclature, the group 3-(R^{97})-4-methoxy-phenyl-C(O) depicted in formula Iu thus is named 3'-cyanomethyl-6-methoxy-biphenyl-3-carbonyl.



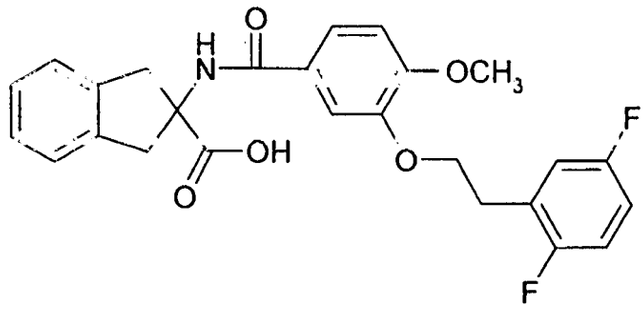
Iu

Table 7. Example compounds of the formula Iu

Example	R^{97}	LC/MS Method	m/z [MH^+]	Retention time [min]
197	4-isobutyl-phenyl	LC4	444.32	2.70
198	3-chloro-phenyl	LC4	422.22	2.32
199	3-cyanomethyl-phenyl	LC4	427.27	1.99
200	3-trifluoromethyl-phenyl	LC4	456.24	2.38
201	4-tert-butyl-phenyl	LC4	444.32	2.63
202	3-ethyl-phenyl	LC3	416.32	1.95
203	3-dimethylaminosulfonyl-amino-phenyl	LC10	510.22	2.30

Example 204

2-{3-[2-(2,5-Difluoro-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 2-{3-[2-(2,5-Difluoro-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid methyl ester

300.1 mg (0.88 mmol) of 2-(3-hydroxy-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid methyl ester, 208.6 mg (1.32 mmol) of 2-(2,5-difluoro-phenyl)-ethanol and 346 mg (1.32 mmol) of triphenylphosphine were dissolved in 10 ml of THF. The mixture was cooled in an ice bath, and 355.5 mg (1.76 mmol) of DIAD were added. After stirring overnight, the mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient). 340 mg of the title compound were obtained.

Step 2: 2-{3-[2-(2,5-Difluoro-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid

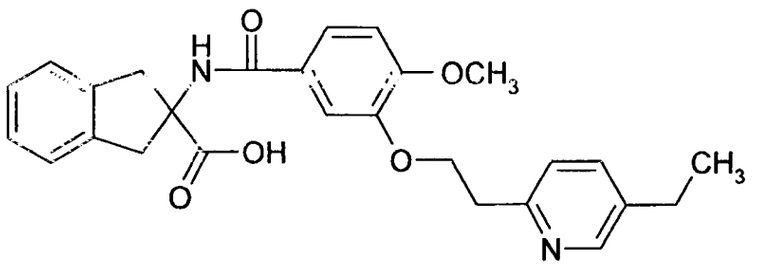
From the compound of step 1, the title compound was obtained by hydrolysis with lithium hydroxide in analogy to example 160, step 3, and purification by preparative RP HPLC (water/ACN gradient). Yield: 260 mg.

LC/MS (Method LC3): Rt = 1.81 min; m/z = 468.11 [MH^+]

^{1}H-NMR: δ = 12.5 (br s, 1H); 8.63 (s, 1H); 7.51 (d, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.30-7.10 (m, 6H); 7.00 (d, 1H); 4.22 (t, 2H); 3.79 (s, 3H); 3.59 (d, 2H); 3.38 (d, 2H); 3.08 (t, 2H)

Example 205

2-{3-[2-(5-Ethyl-pyridin-2-yl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid

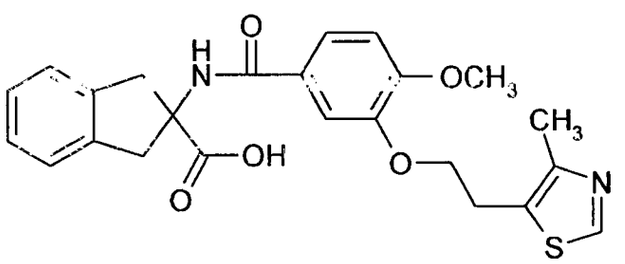


The title compound was obtained in analogy to example 204 by using 2-(5-ethyl-pyridin-2-yl)-ethanol instead 2-(2,5-difluoro-phenyl)-ethanol in step 1.

LC/MS (Method LC3): Rt = 1.22 min; m/z = 461.34 [MH^+]

Example 206

2-{4-Methoxy-3-[2-(4-methyl-thiazol-5-yl)-ethoxy]-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid

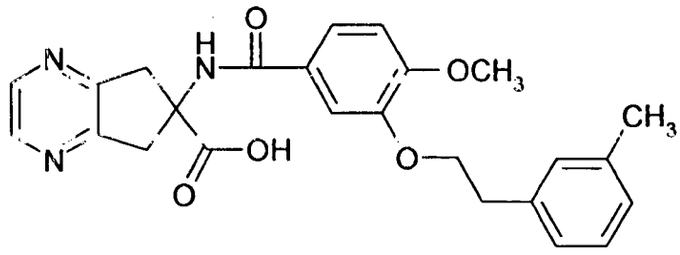


The title compound was obtained in analogy to example 204 using 2-(4-methyl-thiazol-5-yl)-ethanol instead 2-(2,5-difluoro-phenyl)-ethanol in step 1.

LC/MS (Method LC4): Rt = 2.70 min; m/z = 453.11 [MH^+]

Example 207

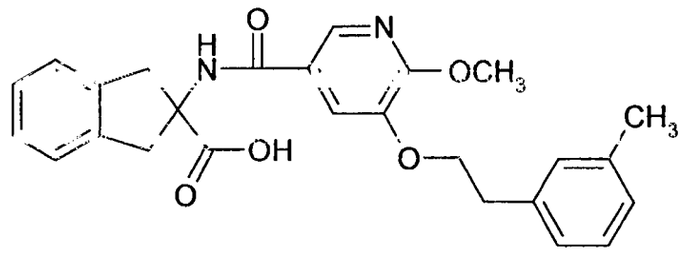
6-[4-Methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrazine-6-carboxylic acid



The title compound was obtained from 2,3-bis-chloromethyl-pyrazine (K. Yoshiizumi et al., Bioorg. Med. Chem. 11 (2003), 433-450) in analogy to examples 97 and 98, using N-methylpyrrolidone instead of DMF as solvent in the initial cyclization step. The intermediary amino acid ester was not purified, but used as raw material.
LC/MS (Method LC1): Rt = 1.32 min; m/z = 448.0 [MH^+]

Example 208

2-{[6-Methoxy-5-(2-m-tolyl-ethoxy)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-indane-2-carboxylic acid

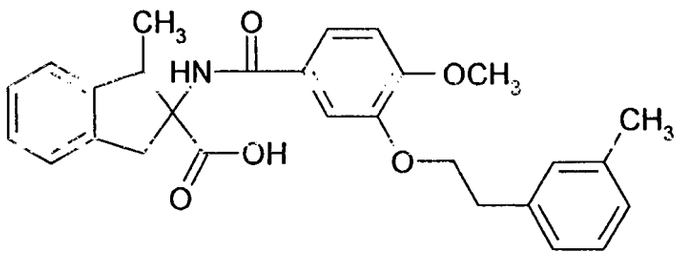


6-Chloro-5-nitro-nicotinic acid methyl ester was prepared according to the procedure described in WO 2005/021544 and transformed into 5-hydroxy-6-methoxy-nicotinic acid methyl ester according to the procedure described in WO 95/04045, which was then transformed into the title compound by etherification with 2-m-tolyl-ethanol in analogy to step 1 of example 1, hydrolysis of the ester group in analogy to example 2, reaction of the obtained carboxylic acid with 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride in analogy to step 1 of example 15, and hydrolysis of the ester group in analogy to example 2.

^{1}H-NMR: δ = 12.5 (s, 1H); 8.75 (s, 1H); 8.21 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.75-7.13 (m, 6H); 7.11 (d, 1H); 7.02 (d, 1H); 4.21 (t, 2H); 3.91 (s, 3H); 3.61 (d, 2H); 3.37 (d, 2H); 3.01 (t, 2H); 2.28 (s, 3H)

Example 209

2-[4-Methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-1-methyl-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 1-(1-Chloro-ethyl)-2-chloromethyl-benzene

1-(2-Hydroxymethyl-phenyl)-ethanol (prepared according to the procedure described in P. Canonne et al., Tetrahedron 44 (1988), 2903-2912) (0.376 g, 2.47 mmol) was dissolved in DCM. Thionyl chloride (2.94 g, 24 mmol) was added and allowed to react for 1 h. The mixture was partitioned between EA and an excess of an aqueous sodium hydrogencarbonate solution. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography with HEP to yield 0.228 g of the title compound.

^{1}H-NMR: δ = 7.68 (dd, 1H); 7.46-7.41 (m, 2H); 7.35 (dd, 1H); 5.66 (q, 1H); 4.95 (d, 1H); 4.90 (d, 1H); 1.82 (d, 3H)

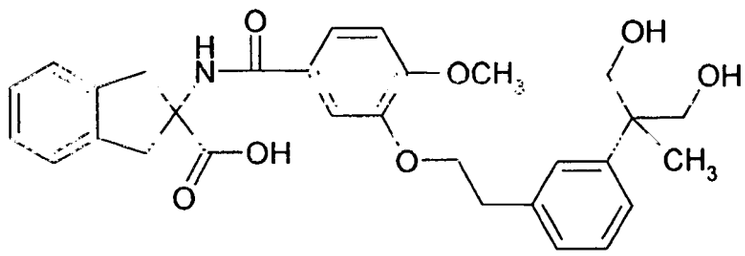
Step 2: 2-[4-Methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-1-methyl-indane-2-carboxylic acid

The title compound was obtained from the compound of step 1 in analogy to examples 97 and 98, using N-methylpyrrolidone instead of DMF as solvent in the initial cyclization step. The intermediary amino acid ester was not purified, but used as raw material.

LC/MS (Method LC1): Rt = 1.66 min; m/z = 460.2 [MH$^+$]

Example 210

2-(3-{2-[3-(2-Hydroxy-1-hydroxymethyl-1-methyl-ethyl)-phenyl]-ethoxy}-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 2-(3-Methoxycarbonylmethyl-phenyl)-malonic acid dimethyl ester

Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (0.104 g, 0.113 mmol), tri-(tert-butyl)phosphonium tetrafluoroborate (65.8 mg, 0.227 mmol) and sodium hydride (295 mg, 60 % dispersion in mineral oil) were charged into a flask under an argon atmosphere. (3-Bromophenyl)acetic acid methyl ester (1.30 g, 5.67 mmol) was dissolved in THF (10 ml) and added to the mixture. Subsequently, dimethyl malonate (0.995 g, 7.37 mmol) was added and the mixture stirred under reflux overnight. The mixture was filtered over a small plug of silica gel, evaporated to dryness and the residue purified by silica gel chromatography (HEP/EA gradient) to yield 0.704 g of the title compound.

LC/MS (Method LC1): Rt = 1.28 min; m/z = 281.1 [MH^+]

Step 2: 2-(3-Methoxycarbonylmethyl-phenyl)-2-methyl-malonic acid dimethyl ester

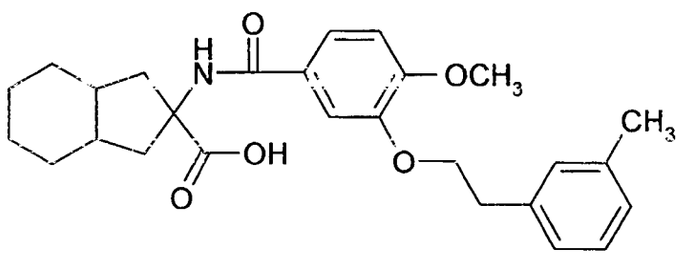
The compound of step 1 (0.353 g, 1.26 mmol) was dissolved in DMF (1.5 ml), potassium tert-butoxide (151 mg, 1.32 mmol) was added, the mixture stirred at room temperature for 10 min, and then iodomethane (0.542 g, 3.78 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 3 h and partitioned between EA and 2 N hydrochloric acid. The combined extracts were washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. The

residue was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient) to yield 0.128 g of the title compound.
LC/MS (Method LC1): Rt = 1.36 min; m/z = 295.0 [MH^+]

Step 3: 2-[3-(2-Hydroxy-ethyl)-phenyl]-2-methyl-propane-1,3-diol
The compound of step 2 (0.128 g, 0.435 mmol) was dissolved in 2 ml of THF and cautiously added to an ice-cold suspension of lithium aluminium hydride (174 mg, 4.35 mmol) in THF. After a few minutes, diethyl ether (12 ml) was added and thereafter 200 µl of EA. Subsequently, water was added slowly and cautiously until the alumina salts formed a light grey mass at the bottom of the flask. The supernatant was decanted and the residue washed with EA. The combined extracts were dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. The residue was used in the next step without further purification.
LC/MS (Method LC1): Rt = 0.69 min; m/z = 228.1 [MNH_4^+]

Step 4: 2-(3-{2-[3-(2-Hydroxy-1-hydroxymethyl-1-methyl-ethyl)-phenyl]-ethoxy}-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid
The compound of step 3 was reacted with methyl 3-hydroxy-4-methoxybenzoate in analogy to step 1 of example 94. From the obtained intermediate the title compound was prepared in analogy to step 1 of example 15.
LC/MS (Method LC1): Rt = 1.28 min; m/z = 520.1 [MH^+]

Example 211
2-[4-Methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-octahydro-indene-2-carboxylic acid

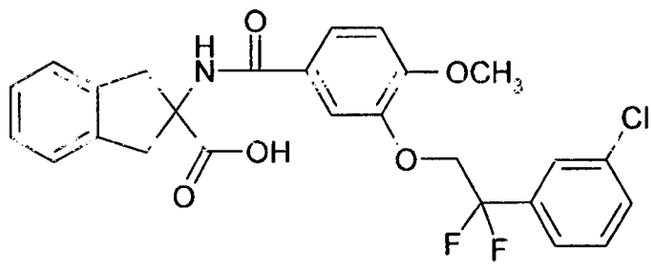


Acetyl chloride (22 mg, 0.282 mmol) was cautiously dissolved in ethanol (2 ml). 2-Amino-indane-2-carboxylic acid (50 mg, 0.282 mmol) and platinum dioxide (25 mg) were added, and the mixture was hydrogenated at room temperature at a hydrogen pressure of 5 bar for 5 h. The solution was filtered over a small plug of celite and evaporated to dryness. For conversion into 2-amino-octahydroindene-2-carboxylic acid methyl ester, the residue was suspended in methanol (2 ml), thionyl chloride (0.5 ml) was added and the mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was evaporated to dryness to yield 99 mg of raw material which was used in the next step without further purification. From the obtained intermediate, the title compound was prepared in analogy to step 1 of example 15 and hydrolysis of the ester group in analogy to example 2.

^{1}H-NMR: δ = 12.0 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.22-7.16 (m, 2H); 7.11 (d, 1H); 7.04 (d, 1H); 7.00 (d, 1H); 4.18 (t, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.01 (t, 2H); 2.29 (s, 3H); 2.20-2.00 (m, 6H); 1.53-1.40 (m, 6H); 1.32-1.20 (m, 2H)

Example 212

2-{3-[2-(3-Chloro-phenyl)-2,2-difluoro-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 2-(3-Chloro-phenyl)-2,2-difluoro-ethanol

1.00 g (4.26 mmol) (3-chloro-phenyl)-difluoro-acetic acid ethyl ester (prepared according to the procedure described in WO 2006/122788) were dissolved in 100 ml of methanol and treated in an ice bath with 120 mg (0.75 mmol) of sodium borohydride. After stirring overnight the mixture was evaporated and the residue was

purified by silica gel chromatography (DCM/methanol 98:2) to give 700 mg of the title compound.

Step 2: Trifluoromethanesulfonic acid 2-(3-chloro-phenyl)-2,2-difluoro-ethyl ester

700 mg (3.64 mmol) of the compound of step 1 were dissolved in 10 ml of DCM and treated at 0 °C with 78 µl (4.36 mmol) of EDIA and 1.23 g (4.36 mmol) of trifluoromethanesulfonic acid anhydride. After completion of the reaction (monitored by thin layer chromatography (DCM/methanol 98:2), the mixture was poured on water and the phases were separated. The organic phase was washed once with a saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel chromatography (DCM) to give 450 mg of the title compound.

Step 3: 2-{3-[2-(3-Chloro-phenyl)-2,2-difluoro-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid methyl ester

To a mixture of 230 mg (0.67 mmol) of 2-(3-hydroxy-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid methyl ester and 227 mg (1.62 mmol) of potassium carbonate in 6 ml of acetone and 1.7 ml of DMF was added slowly a solution of 437 mg (1.65 mmol) of the compound of step 2. The reaction mixture was stirred for 3 d at room temperature and then evaporated. The residue was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient) to give 20 mg of the title compound.

Step 4: 2-{3-[2-(3-Chloro-phenyl)-2,2-difluoro-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid

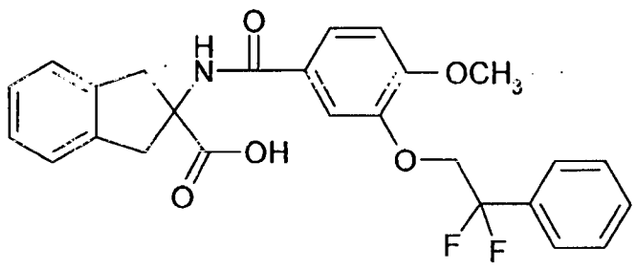
20 mg of the compound of step 3 were dissolved in 5 ml of a mixture of THF and water (9:1), and 1.9 mg (77.5 µmol) of lithium hydroxide were added. After stirring at room temperature for 3 d, the mixture was acidified with 1 M hydrochloric acid and evaporated. The residue was purified by silica gel chromatography (DCM/methanol 95:5) and RP HPLC (water/ACN gradient) to give 8 mg of the title compound.

LC/MS (Method LC1): Rt = 1.64 min; m/z = 502.10 [MH^+]

^{1}H-NMR: δ = 12.45 (br s, 1H); 8.62 (s, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.50-7.65 (m, 4H); 7.48 (s, 1H); 7.23 (m, 2H) 7.17 (m, 2H); 7.04 (d, 1H); 4.65 (t, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.59 (d, 2H); 3.38 (d, 2H)

Example 213

2-[3-(2,2-Difluoro-2-phenyl-ethoxy)-4-methoxy-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



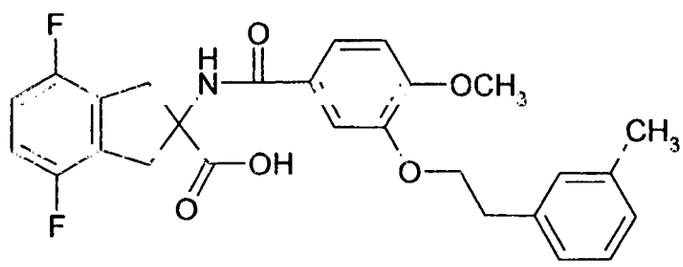
The title compound was obtained in analogy to example 212, starting from 2,2-difluoro-2-phenyl-ethanol.

LC/MS (Method LC1): Rt = 1.53 min; m/z = 468.15 [MH$^+$]

^{1}H-NMR: δ = 12.45 (br s, 1H); 8.62 (s, 1H); 7.64 (d, 2H); 7.46-7.59 (m, 5H); 7.22 (m, 2H) 7.17 (m, 2H); 7.04 (d, 1H); 4.60 (t, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.58 (d, 2H); 3.38 (d, 2H)

Example 214

4,7-Difluoro-2-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



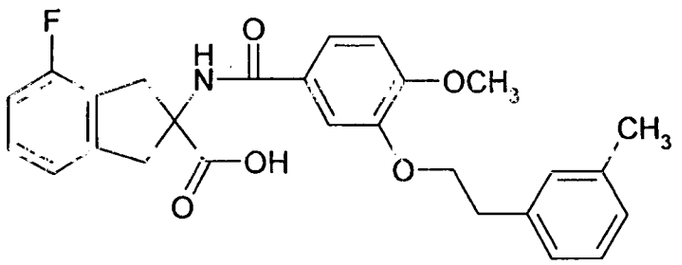
Step 1: (3,6-Difluoro-2-hydroxymethyl-phenyl)-methanol

Lithium aluminium hydride (792 mg, 19.8 mmol) was suspended in THF (6 ml) and cooled in an ice bath. A solution of 4,7-difluoro-isobenzofuran-1,3-dione (730 mg, 3.97 mmol) in THF (6 ml) was added during 5 min. After completion of the reaction (5 min), diethyl ether (30 ml) was added. Subsequently, 2 ml of EA were added in order to decompose excess of lithium aluminium hydride, and thereafter water was slowly added until the alumina salts precipitated. The supernatant was decanted and the precipitate washed twice with EA. The combined extracts were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness to yield 360 mg of the title compound.
^{1}H-NMR: δ = 7.16 (t, 2H); 5.13 (t, 2H); 4.60 (d, 4H)

Step 2: 2,3-Bis-chloromethyl-1,4-difluoro-benzene
The compound of step 1 (360 mg, 2.07 mmol) was dissolved in acetyl chloride (2.3 ml) in a vial. After 10 min, zinc chloride (843 mg, 6.21 mmol) was added and the mixture was heated to 130 °C in a microwave reactor for 30 min. After cooling, the mixture was partitioned between diethyl ether and saturated sodium hydrogencarbonate solution and the aqueous phase extracted with diethyl ether. The combined organic phases were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness to yield 200 mg of the title compound.
^{1}H-NMR: δ = 7.40 (t, 2H); 4.90 (s, 4H)

Step 3: 4,7-Difluoro-2-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid
The compound of step 2 was transformed into the title compound in analogy to examples 97 and 98.
LC/MS (Method LC13): Rt = 2.60 min; m/z = 482.2 [MH^+]

Example 215
4-Fluoro-2-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

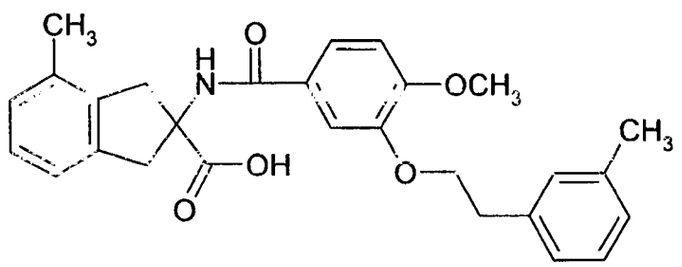


The title compound was prepared in analogy to example 214, starting from (3-fluoro-2-hydroxymethyl-phenyl)-methanol.

LC/MS (Method LC11): Rt = 1.91 min; m/z = 464.2 [MH^+]

Example 216

2-[4-Methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-4-methyl-indane-2-carboxylic acid

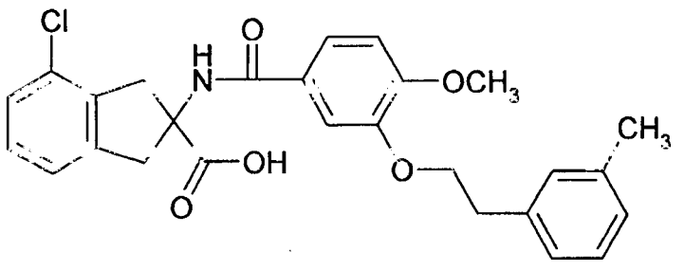


The title compound was prepared in analogy to example 214, starting from 4-methyl-isobenzofuran-1,3-dione.

LC/MS (Method LC12): Rt = 3.74 min; m/z = 460.2 [MH^+]

Example 217

4-Chloro-2-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]- indane-2-carboxylic acid

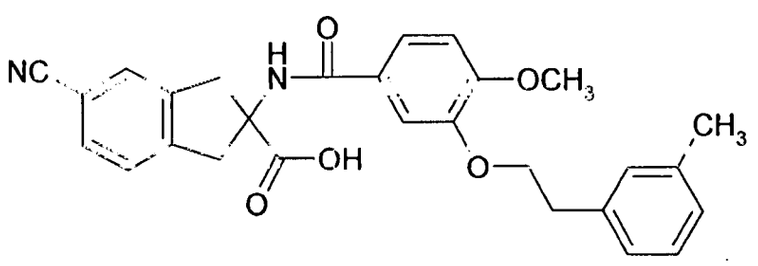


The title compound was prepared in analogy to example 214, starting from 4-chloro-isobenzofuran-1,3-dione.

LC/MS (Method LC13): Rt = 2.67 min; m/z = 480.2 [MH^+]

Example 218

5-Cyano-2-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 5-Bromo-2-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid ethyl ester

Starting from 5-bromo-3H-isobenzofuran-1-one, the intermediate 4-bromo-1,2-bis-chloromethyl-benzene was prepared in analogy to steps 1 and 2 of example 214. This intermediate was transformed into the title compound in analogy to example 97.

LC/MS (Method LC13): Rt = 3.03 min; m/z = 552.2 [MH^+]

Step 2: 5-Cyano-2-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid ethyl ester

The compound of step 1 (50 mg, 0.091 mmol) was added to a mixture of zinc cyanide (10.6 mg, 0.091 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (5.2 mg, 0.004 mmol) in DMF (0.16 ml) at 150 °C and stirred for 2 h. After cooling, tert-butyl

methyl ether was added and the mixture was filtered over celite. The filtrate was washed with water, the organic phase dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness to yield the title compound which was used without further purification.

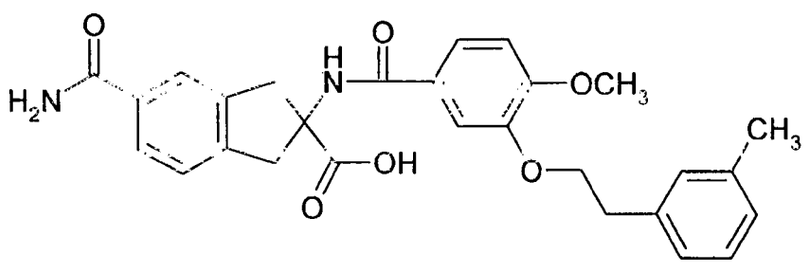
Step 3: 5-Cyano-2-[4-methyl-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

The compound of step 2 was transformed into the title compound by hydrolysis in analogy to step 3 of example 94.

LC/MS (Method LC13): Rt = 2.54 min; m/z = 471.3 [MH^+]

Example 219

5-Carbamoyl-2-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

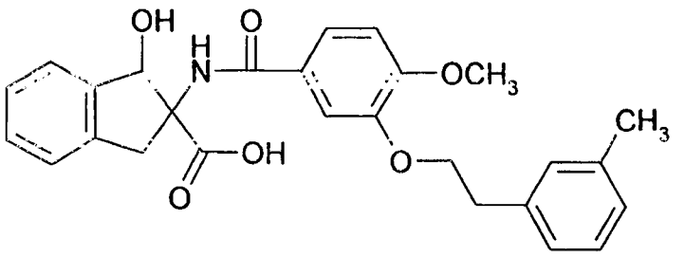


The compound of step 2 of example 218 was transformed into the title compound by hydrolysis in analogy to example 98 (hydrolysis time 3 h).

LC/MS (Method LC14): Rt = 3.68 min; m/z = 489.3 [MH^+]

Example 220

1-Hydroxy-2-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 2-[4-Methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-1-oxo-indane-2-carboxylic acid ethyl ester

2-Amino-1-oxo-indane-2-carboxylic acid ethyl ester (L. Benati et al., J. Org. Chem. 64 (1999), 7836-7841) (460 mg, 2.10 mmol) was reacted with 4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoic acid in analogy to step 2 of example 13 to yield 0.331 g of the title compound.

LC/MS (Method LC12): Rt = 4.09 min; m/z = 488.2 [MH^+]

Step 2: 1-Hydroxy-2-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid ethyl ester

The compound of step 1 (0.439 g, 0.900 mmol) was dissolved in THF (4 ml). The mixture was cooled to -30 °C and sodium borohydride (35 mg, 0.90 mmol) was added followed by dropwise addition of methanol. After 30 min, the mixture was partitioned between diethyl ether and 2 N hydrochloric acid, the aqueous phase was extracted with diethyl ether, the combined organic phases were dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel chromatography (HEP/EA gradient) to yield the title compound as a mixture of stereoisomers.

LC/MS (Method LC12): Rt = 3.77 min; m/z = 490.3 [MH^+]

Step 3: 1-Hydroxy-2-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

The compound of step 2 was hydrolyzed in analogy to example 2. Purification by RP HPLC (water/ACN gradient) gave one of the diastereomers (diastereomer A) of the title compound in pure form (as the racemate) and a mixture of the other

diastereomer with diastereomer A (relative stereochemistry of the diastereomers unknown).

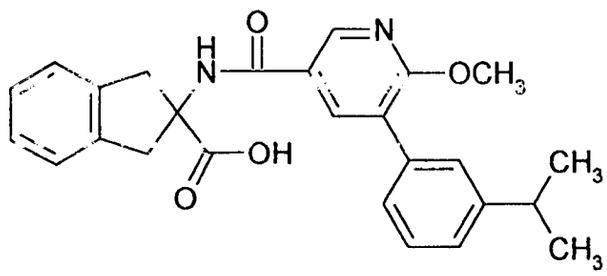
Diastereomer A:

LC/MS (Method LC12): Rt = 3.43 min; m/z = 462.2 [MH^+]

^{1}H-NMR: δ = 12.1 (br s, 1H); 8.43 (s, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.32 (dd, 1H); 7.28-7.13 (m, 5H); 7.10 (d, 1H); 7.02(d, 1H); 7.00 (d, 1H); 5.70 (br s, 1H); 5.40 (s, 1H); 4.16 (t, 2H); 3.90 (d, 1H); 3.09 (d, 1H); 3.00 (t, 2H); 2.28 (s, 3H)

Example 221

2-{[5-(3-Isopropyl-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 5-(3-Isopropyl-phenyl)-6-methoxy-nicotinic acid methyl ester

Under an atmosphere of argon, a mixture of 5-bromo-6-methoxy-nicotinic acid methyl ester (W. J. Thompson and J. Gaudino, J. Org. Chem. 49 (1984), 5237-5243) (100 mg, 0.406 mmol), 3-isopropylphenylboronic acid (73 mg, 0.447 mmol), tri-(tert-butyl)phosphonium tetrafluoroborate (7 mg, 0.024 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (11 mg, 0.012 mmol) and potassium fluoride (78 mg, 1.34 mmol) in a flask was suspended in dioxane (1.5 ml) and heated to 45 °C for 3 h. After cooling, it was filtered over a small plug of silica gel and evaporated to dryness. Purification of the residue by silica gel chromatography (HEP/EA gradient) and subsequent RP HPLC (water/ACN gradient) yielded 63 mg of the title compound.

LC/MS (Method LC13): Rt = 2.95 min; m/z = 286.1 [MH^+]

Step 2: 5-(3-Isopropyl-phenyl)-6-methoxy-nicotinic acid

The compound of step 1 (60 mg, 0.63 mmol) was hydrolyzed in analogy to step 3 of example 94 to yield 57 mg of the title compound.

LC/MS (Method LC13): Rt = 2.48 min; m/z = 272.1 [MH^+]

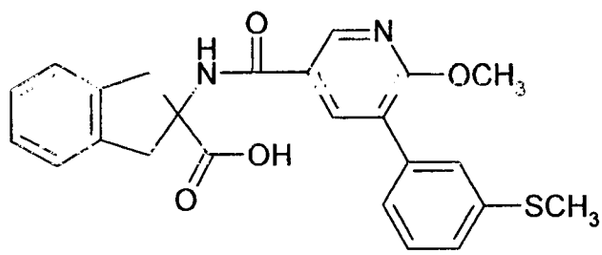
Step 3: 2-{[5-(3-Isopropyl-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-indane-2-carboxylic acid

The compound of step 2 was reacted with 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride in analogy to step 2 of example 13, and the obtained ester hydrolyzed in analogy to example 2.

LC/MS (Method LC14): Rt = 3.52 min; m/z = 431.2 [MH^+]

Example 222

2-{[6-Methoxy-5-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 2-[(5-Bromo-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl)-amino]-indane-2-carboxylic acid methyl ester

5-Bromo-6-methoxy-nicotinic acid methyl ester (W. J. Thompson and J. Gaudino, J. Org. Chem. 49 (1984), 5237-5243) (2.00 g, 8.13 mmol) was hydrolyzed in analogy to example 2. The obtained acid was reacted with 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride in analogy to step 2 of example 13.

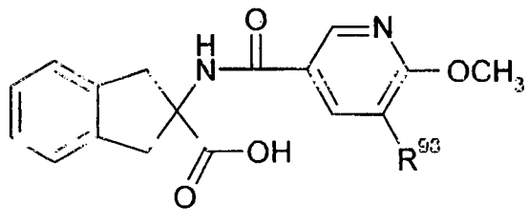
LC/MS (Method LC14): Rt = 3.28 min; m/z = 405.0 [MH^+]

Step 2: 2-{[6-Methoxy-5-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-indane-2-carboxylic acid

The compound of step 1 was reacted with 3-methylsulfanyl-phenylboronic acid in analogy to step 1 of example 221. The intermediate ester was hydrolyzed in analogy to example 2.

LC/MS (Method LC14): Rt = 3.30 min; m/z = 435.1 [MH^+]

In analogy to example 221 and example 222, respectively, the example compounds of the formula Iv listed in table 8 were prepared by using the respective substituted phenylboronic acid. If the initial palladium coupling reaction in the preparation analogously to example 221 did not proceed satisfactorily, it was repeated once more. The compounds can be named as 2-{[5-(substituted phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-indane-2-carboxylic acid, for example as 2-{[6-methoxy-5-(3-methyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-indane-2-carboxylic acid in the case of example 224.



Iv

Table 8. Example compounds of the formula Iv

Example	R^{98}	Prepa-ration	LC/MS Method	m/z [MH^+]	Retention time [min]
223	3-chloro-phenyl	(a)	LC14	423.1	3.00
224	3-methyl-phenyl	(a)	LC12	403.1	3.57
225	2-chloro-phenyl	(a)	LC12	423.0	3.49
226	4-chloro-phenyl	(a)	LC17	423.3	4.79

Example	R^{98}	Prepa-ration	LC/MS Method	m/z [MH^+]	Retention time [min]
227	2-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl	(a)	LC14	457.1	3.43
228	2,3-dichloro-phenyl	(a)	LC12	457.1	3.65
229	3,4,5-trifluoro-phenyl	(b)	LC12	443.2	3.68
230	2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl	(b)	LC14	475.1	3.46
231	3-dimethylaminosulfonylamino-phenyl	(b)	LC14	511.2	2.94
232	3-chloro-4-trifluoromethyl-phenyl	(b)	LC16	978.9 (c)	4.99
233	3-ethylsulfanyl-phenyl	(b)	LC12	449.2	3.70
234	3-trifluoromethoxy-phenyl	(b)	LC17	473.2	4.89
235	3-chloro-5-trifluoromethyl-phenyl	(b)	LC14	491.2	3.71
236	3-cyano-phenyl	(b)	LC12	414.2	3.30

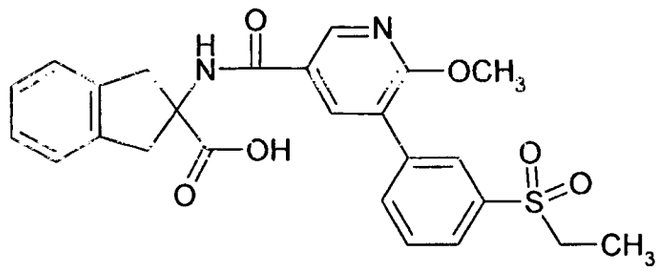
(a) preparation in analogy to example 221

(b) preparation in analogy to example 222

(c) $[(2M-H)^-]$ instead of $[MH^+]$

Example 237

2-{[5-(3-Ethanesulfonyl-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-indane-2-carboxylic acid

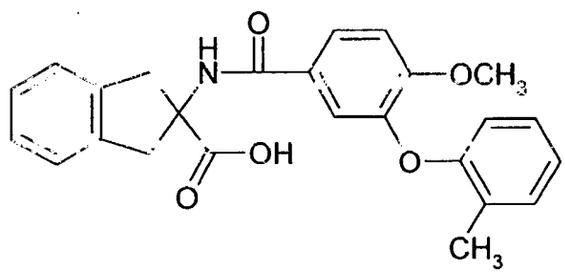


The compound of example 233 (50 mg, 0.11 mmol) was dissolved in acetic acid (3.8 ml). Hydrogen peroxide (30 % solution in water, 0.034 ml, 0.33 mmol) was added and the mixture was reacted at room temperature for 72 h. The mixture was partitioned between EA and an aqueous solution of sodium sulfite (about 1 % strength). The organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by RP HPLC (water/ACN gradient). After evaporation of the product fraction, the residue was stirred with a mixture of diethyl ether/HEP, filtered and dried in vacuo.

LC/MS (Method LC14): Rt = 3.88 min; m/z = 481.2 [MH^+]

Example 238

2-(4-Methoxy-3-o-tolyloxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 4-Methoxy-3-o-tolyloxy-benzoic acid

Potassium carbonate (1.20 g, 8.66 mmol), o-cresol (468 mg, 4.33 mmol), copper powder (28 mg, 0.43 mmol) and 3-bromo-4-methoxybenzoic acid (1.00 g, 4.33 mmol) were suspended in DMF (5 ml) and heated to 165 °C overnight. Potassium carbonate (1.20 g, 8.66 mmol) and o-cresol (468 mg, 4.33 mmol) were added once again and heating was continued for another 2 h. The crude mixture was partitioned between EA and 2 N hydrochloric acid, the aqueous phase extracted with EA, and the combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel chromatography (HEP/EA gradient) to yield 600 mg of the title compound.

LC/MS (Method LC14): Rt = 3.00 min; m/z = 300.1 [$(M+CH_3CN+H)^+$]

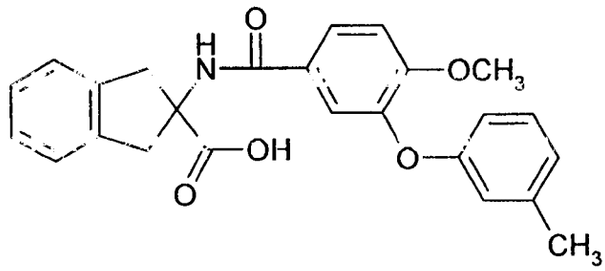
Step 2: 2-(4-Methoxy-3-o-tolyloxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid

The compound of step 1 was reacted with 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride in analogy to step 2 of example 13. The obtained ester was hydrolyzed in analogy to example 2.

LC/MS (Method LC12): Rt = 3.57 min; m/z = 418.1 [MH^+]

Example 239

2-(4-Methoxy-3-m-tolyloxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid

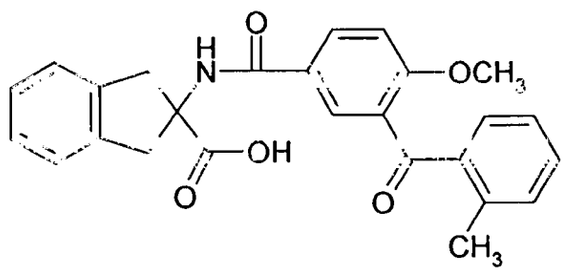


The title compound was prepared in analogy to example 238 using m-cresol instead of o-cresol.

LC/MS (Method LC12): Rt = 3.54 min; m/z = 418.1 [MH^+]

Example 240

2-[4-Methoxy-3-(2-methyl-benzoyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 4-Methoxy-3-(2-methyl-benzoyl)-benzoic acid methyl ester

4-Methoxybenzoic acid methyl ester (5.00 g, 30.1 mmol) and 2-methylbenzoyl chloride (4.88 g, 31.6 mmol) were dissolved in chlorobenzene (10 ml), tin(IV) chloride (9.41 g, 36.1 mmol) was added cautiously, and the mixture was heated to 140 °C for 3 h. The addition of the acid chloride and tin tetrachloride was repeated twice, and the mixture subsequently heated to 140 °C for 3 h each time. The mixture was poured onto 300 ml of ice/water and extracted with DCM. The combined extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel chromatography (HEP/EA gradient) and subsequently by RP HPLC (water/ACN gradient) to yield 200 mg of the title compound.

^{1}H-NMR: δ = 8.12 (dd, 1H); 7.91 (d, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.50-7.41 (m, 1H); 7.31-7.22 (m, 2H); 7.06 (d, 1H); 3.81 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 2.42 (s, 3H)

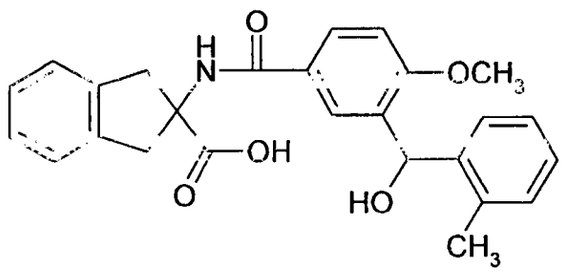
Step 2: 2-[4-Methoxy-3-(2-methyl-benzoyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

The compound of step 1 was hydrolyzed in analogy to example 2 and the obtained acid reacted with 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride in analogy to step 2 of example 13. The obtained ester was hydrolyzed in analogy to example 2.

LC/MS (Method LC14): Rt = 3.16 min; m/z = 430.1 [MH^+]

Example 241

2-[3-(Hydroxy-o-tolyl-methyl)-4-methoxy-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



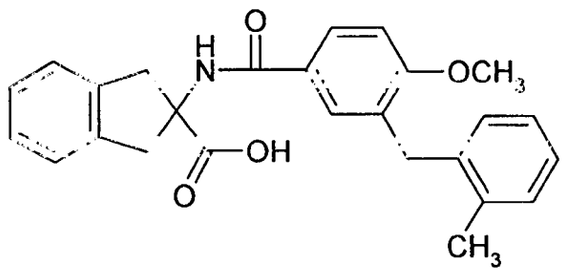
The compound of example 240 (70 mg, 0.163 mmol) was dissolved in a mixture of methanol (1.5 ml) and ethanol (1.5 ml) and cooled in an ice bath. Sodium borohydride (18.9 mg, 0.49 mmol) was added in two batches and the mixture reacted

with ice cooling until completion (3 h). The volatiles were evaporated and the residue was partitioned between diethyl ether and 1 N hydrochloric acid. The aqueous phase was extracted with diethyl ether, and the combined organic phases were dried and evaporated. The residue was purified by RP HPLC (water/ACN gradient) to yield 13 mg of the title compound.

LC/MS (Method LC12): Rt = 3.22 min; m/z = 432.2 [MH^+]

Example 242

2-[4-Methoxy-3-(2-methyl-benzyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

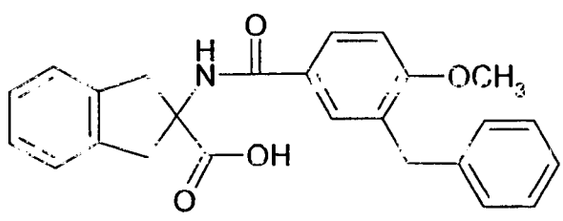


The compound of example 241 (32 mg, 0.074 mmol) was dissolved in ethanol (10 ml), palladium (10 %) on charcoal (10 mg) was added, and the mixture was hydrogenated at room temperature for 1 h at a hydrogen pressure of 5 bar. After completion of the reaction, the mixture was filtered over silica gel and evaporated to dryness. The residue was triturated with diethyl ether, filtered and dried in vacuo to yield 25 mg of the title compound.

LC/MS (Method LC14): Rt = 3.45 min; m/z = 416.3 [MH^+]

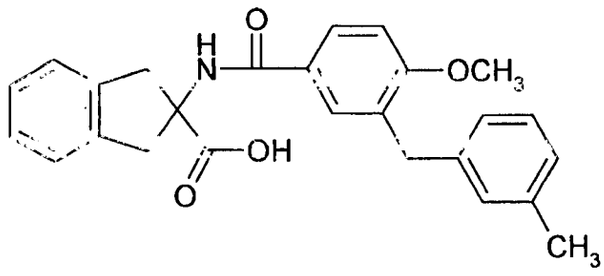
Example 243

2-[4-Methoxy-3-benzyl-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



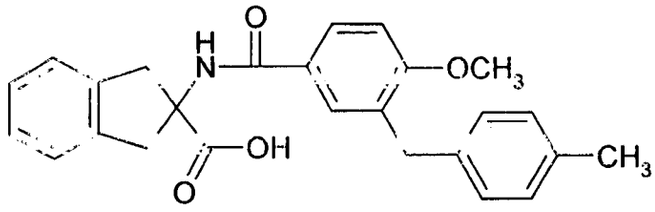
The title compound was prepared in analogy to examples 240, 241 and 242.
LC/MS (Method LC14): Rt = 3.33 min; m/z = 402.2 [MH^+]

Example 244
2-[4-Methoxy-3-(3-methyl-benzyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



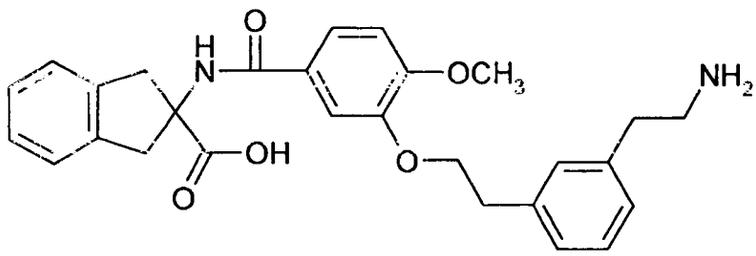
The title compound was prepared in analogy to examples 240, 241 and 242.
LC/MS (Method LC12): Rt = 3.74 min; m/z = 416.1 [MH^+]

Example 245
2-[4-Methoxy-3-(4-methyl-benzyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



The title compound was prepared in analogy to examples 240, 241 and 242.
LC/MS (Method LC12): Rt = 3.68 min; m/z = 416.2 [MH^+]

Example 246
2-(3-{2-[3-(2-Amino-ethyl)-phenyl]-ethoxy}-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 2-(3-{2-[3-(2-Azido-ethyl)-phenyl]-ethoxy}-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid methyl ester

300 mg (0.613 mmol) of 2-(3-{2-[3-(2-hydroxy-ethyl)-phenyl]-ethoxy}-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid methyl ester (methyl ester intermediate of example 27) and triphenylphosphine (0.241 g, 0.920 mmol) were dissolved in THF (5 ml) and cooled in an ice bath. Diphenylphosphoryl azide (0.258 g, 0.920 mmol) and DIAD (0.198 g, 0.920 mmol) were added sequentially, the ice bath was removed and the mixture was stirred for 2 h at room temperature. The mixture was evaporated to dryness and purified by silica gel chromatography (HEP/EA gradient) to yield 0.188 g of the title compound.

LC/MS (Method LC14): Rt = 3.68 min; m/z = 515.3 [MH^+]

Step 2: 2-(3-{2-[3-(2-Amino-ethyl)-phenyl]-ethoxy}-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid methyl ester

The compound of step 1 (0.185 g, 0.360 mmol) and triphenylphosphine (0.149 g, 0.539 mmol) were dissolved in a mixture of 3 ml of THF and 3 ml of water, and the solution was stirred overnight at room temperature. The mixture was evaporated to dryness and purified by silica gel chromatography (DCM/methanol/28 % ammonia gradient, 70:30:0 to 0:100:0 to 0:90:10) to yield 0.17 g of the title compound.

LC/MS (Method LC14): Rt = 2.68 min; m/z = 489.2 [MH^+]

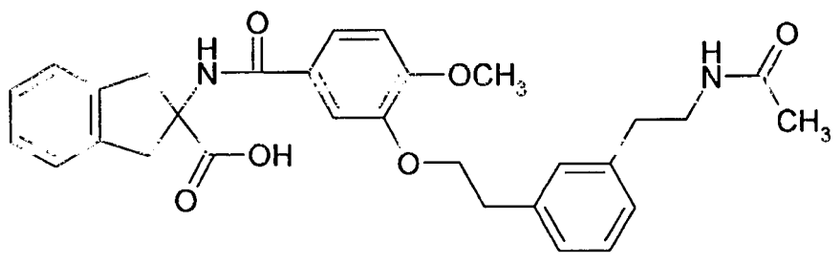
Step 3: 2-(3-{2-[3-(2-Amino-ethyl)-phenyl]-ethoxy}-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid

The compound of step 2 (85 mg, 0.174 mmol) was hydrolyzed in analogy to example 2 to yield 31 mg of the title compound.

LC/MS (Method LC12): Rt = 2.68 min; m/z = 475.2 [MH^+]

Example 247

2-(3-{2-[3-(2-Acetylamino-ethyl)-phenyl]-ethoxy}-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid

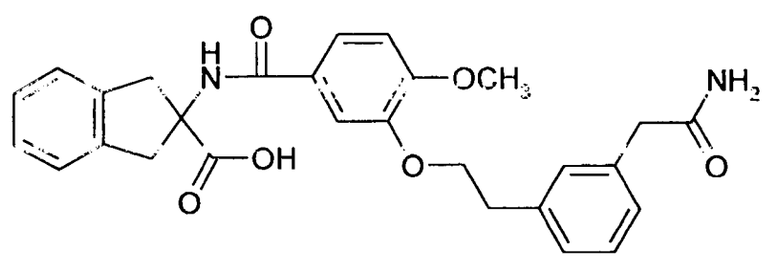


The compound of Step 2 of example 246 (85 mg, 0.174 mmol) was dissolved in acetic anhydride and stirred under reflux for 30 min. Water was added in excess and the mixture was refluxed for 10 min. After cooling, the mixture was extracted with EA, the combined extracts were dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. The residue was purified by RP HPLC (water/ACN gradient) to yield the methyl ester of the title compound. Hydrolysis of this ester in analogy to example 2 yielded 17 mg of the title compound.

LC/MS (Method LC16): Rt = 3.95 min; m/z = 1031.2 [$(2M-H)^-$]

Example 248

2-{3-[2-(3-Carbamoylmethyl-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid



Step 1: (3-Methoxycarbonylmethyl-phenyl)-acetic acid
(3-Carboxymethyl-phenyl)-acetic acid (7.4 g, 38.1 mmol) was suspended in methanol (20 ml). Thionyl chloride (4.5 g, 38 mmol) was added at about -30 °C (vigorous reaction), and the mixture subsequently stirred at room temperature for 90 min. After completion of the reaction, the mixture was evaporated to dryness to yield the diester as a yellow oil. This material was dissolved in methanol (20 ml), solid lithium hydroxide (0.948 g, 1 equivalent) was added and the mixture stirred at room temperature for 1 h. After evaporation of the methanol, the residue was partitioned between 2 N hydrochloric acid and EA and the aqueous phase extracted with EA. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. The crude mixture of diester, monoester and dicarboxylic acid was purified by RP HPLC (water/ACN gradient) to yield 3.1 g of the title compound.
LC/MS (Method LC16): Rt = 3.18 min; m/z = 415.3 $[(2M-H)^-]$

Step 2: (3-Carbamoylmethyl-phenyl)-acetic acid methyl ester
The compound of step 1 (0.4 g, 1.92 mmol) was dissolved in thionyl chloride (2.7 ml) and stirred at 60 °C for 1 h. The volatiles were evaporated, and the residue was dissolved in DCM and added to a stirred mixture of EA and 28 % aqueous ammonia. After completion of the reaction, the mixture was partitioned between water and EA and the aqueous phase extracted with EA. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and evaporated to dryness to yield 0.278 g of the title compound.
LC/MS (Method LC16): Rt = 2.56 min; m/z = 252.0 $[(M+HCOOH-H)^-]$

Step 3: 2-[3-(2-Hydroxy-ethyl)-phenyl]-acetamide
The compound of step 2 (0.151 g, 0.729 mmol) was dissolved in 0.5 ml of THF and added to a suspension of lithium aluminium hydride (58 mg, 1.46 mmol) in THF (1.5 ml) at -78 °C. After 2 min, diethyl ether (6 ml) was added, followed by EA (0.2 ml). After warming to room temperature, water was added slowly until the alumina salts formed a thick slurry from which the supernatant could be decanted easily. The slurry was washed repeatedly with EA. The combined extracts were dried with sodium sulfate and evaporated to dryness to yield 0.101 g of the title compound.
LC/MS (Method LC15): Rt = 2.40 min; m/z = 180.2 $[MH^+]$

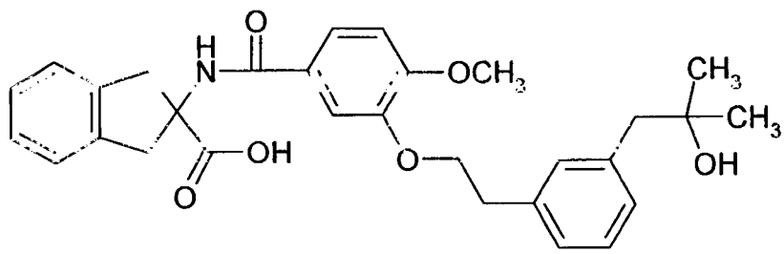
Step 4: 2-{3-[2-(3-Carbamoylmethyl-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid

The compound of step 3 was transformed into the title compound in analogy to step 3 of example 15, followed by hydrolysis in analogy to example 2.

LC/MS (Method LC12): Rt = 2.93 min; m/z = 489.3 [MH^+]

Example 249

2-(3-{2-[3-(2-Hydroxy-2-methyl-propyl)-phenyl]-ethoxy}-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid



Step 1: [3-(2-Hydroxy-2-methyl-propyl)-phenyl]-acetic acid

(3-Methoxycarbonylmethyl-phenyl)-acetic acid (500 mg, 2.40 mmol) was dissolved in THF (3.5 ml) and methylmagnesium chloride (2.8 ml, 3 M solution in THF) was added slowly at room temperature. After stirring for 30 min the reaction was completed. Water was added cautiously and the mixture was partitioned between EA and 2 N hydrochloric acid. The aqueous phase was extracted with EA and the combined organic phases were dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. The residue was purified by RP HPLC (water/ACN gradient) to yield 0.34 g of the title compound.

LC/MS (Method LC16): Rt = 2.92 min; m/z = 415.2 [$(2M-H)^-$]

Step 2: 1-[3-(2-Hydroxy-ethyl)-phenyl]-2-methyl-propan-2-ol

The compound of step 1 (0.132 g, 0.634 mmol) was dissolved in THF (0.5 ml) and added to a refluxing suspension of lithium aluminium hydride (122 mg, 3.1 mmol) in

THF (1 ml). The mixture was stirred for 1 h under reflux and cooled to room temperature. Diethyl ether (6 ml) was added, followed by EA (0.4 ml). Subsequently, water was added slowly until the alumina salts formed a thick slurry from which the supernatant could be decanted easily. The slurry was repeatedly washed with EA, the combined extracts were dried with sodium sulfate and evaporated to dryness. The residue was purified by RP HPLC (water/ACN gradient) to yield 49 mg of the title compound.

^{1}H-NMR: δ = 7.15 (t, 1H); 7.06-7.00 (m, 3H); 4.59 (t, 1H); 4.23 (s, 1H); 3.58 (dt, 2H); 2.69 (t, 2H); 2.60 (s, 2H); 1.04 (s, 6H)

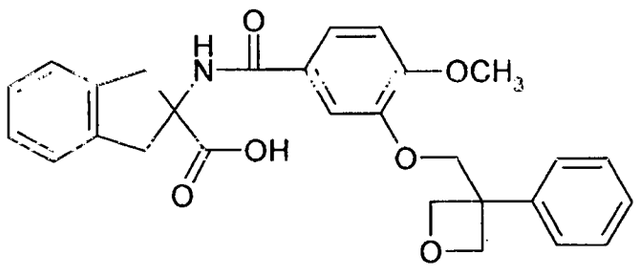
Step 3: 2-(3-{2-[3-(2-Hydroxy-2-methyl-propyl)-phenyl]-ethoxy}-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid

The compound of step 2 was transformed into the title compound in analogy to step 3 of example 15, followed by hydrolysis in analogy to example 2.

LC/MS (Method LC14): Rt = 3.05 min; m/z = 504.2 [MH$^+$]

Example 250

2-[4-Methoxy-3-(3-phenyl-oxetan-3-ylmethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

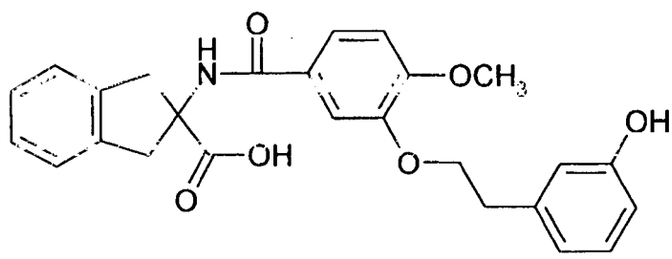


The compound of step 2 of example 15 and (3-phenyl-oxetan-3-yl)-methanol (S. Kanoh et al., Tetrahedron 58 (2002), 7065-7074) were reacted in analogy to step 3 of example 15, and the obtained methyl ester was hydrolyzed in analogy to example 16.

LC/MS (Method LC14): Rt = 3.10 min; m/z = 474.4 [MH$^+$]

Example 251

2-{3-[2-(3-Hydroxy-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid



Step 1: Acetic acid 3-(2-hydroxy-ethyl)-phenyl ester

2-(3-Hydroxyphenyl)ethanol (400 mg, 2.90 mmol) was dissolved in a mixture of 4 ml of dioxane and 4 ml of water, and sodium hydrogencarbonate (2.43 g, 29 mmol) was added followed by acetic anhydride (2.96 g, 29 mmol) with ice cooling. The mixture was stirred overnight at room temperature and then partitioned between 2 N hydrochloric acid and EA. The aqueous phase was extracted with EA, the combined organic phases were dried over sodium sulfate and evaporated to dryness to yield the crude title compound which was used without further purification.

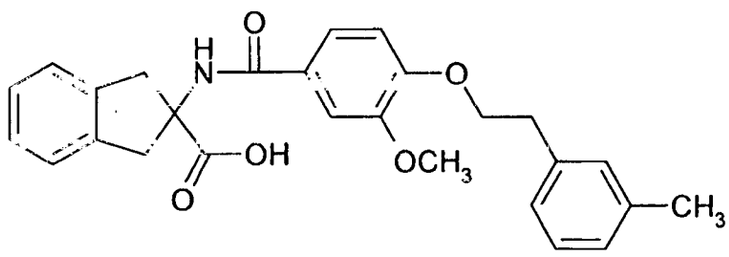
Step 2: 2-{3-[2-(3-Hydroxy-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid

The compound of step 1 and the compound of step 2 of example 15 were reacted in analogy to step 3 of example 15 and the obtained ester hydrolyzed in analogy to example 16.

LC/MS (Method LC12): Rt = 3.17 min; m/z = 448.2 [MH^+]

Example 252

2-[3-Methoxy-4-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 3-Acetoxy-4-hydroxy-benzoic acid ethyl ester

3,4-Dihydroxy-benzoic acid ethyl ester (550 mg, 3.02 mmol) was dissolved in DMF (5 ml), potassium tert-butoxide (210 mg, 2.87 mmol) was added and the mixture stirred for 10 min. Acetic anhydride (339 mg, 3.32 mmol) was added and stirring continued for 10 min. The mixture was partitioned between EA and 2 N hydrochloric acid, and the aqueous phase extracted with EA. The combined organic phases were dried over sodium chloride, decanted and evaporated to dryness. The residue was purified by RP HPLC (water/ACN gradient).

LC/MS (Method LC15): Rt = 3.97 min; m/z = 225.2 [MH^+]

Step 2: 3-Acetoxy-4-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoic acid ethyl ester

The compound of step 1 (350 mg, 1.56 mmol) was reacted with 2-m-tolyl-ethanol in analogy to step 3 of example 15 to yield 450 mg of the title compound.

LC/MS (Method LC14): Rt = 3.86 min; m/z = 343.2 [MH^+]

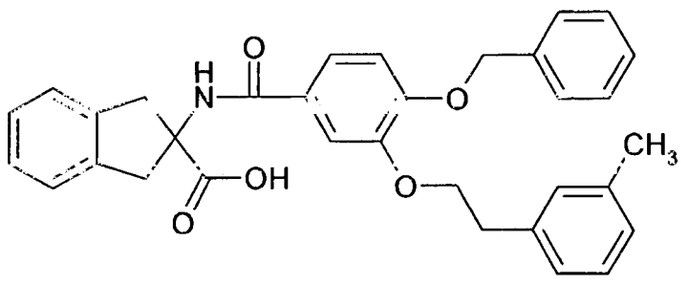
Step 3: 3-Methoxy-4-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoic acid methyl ester

The compound of step 2 (150 mg, 0.438 mmol) was dissolved in methanol (3 ml), potassium tert-butoxide (73 mg, 0.657 mmol) was added and the mixture was stirred overnight under reflux. Potassium carbonate (60 mg, 0.44 mmol) and iodomethane (124 mg, 0.876 mmol) were then added repeatedly, at intervals of 1 h, with stirring under reflux until completion of the reaction. The volatiles were evaporated in vacuo, the residue was partitioned between EA and 2 N hydrochloric acid, and the aqueous phase was extracted with EA. The combined organic phases were dried over sodium chloride, decanted and evaporated to dryness to yield the title compound.

LC/MS (Method LC15): Rt = 5.27 min; m/z = 301.2 [MH^+]

Step 4: 2-[3-Methoxy-4-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid
The compound of step 3 was hydrolyzed in analogy to example 2, the obtained carboxylic acid reacted with 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester in analogy to step 1 of example 15, and the obtained ester hydrolyzed in analogy to example 2.
LC/MS (Method LC14): Rt = 3.41 min; m/z = 446.1 [MH^+]

Example 253
2-[4-Benzyloxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 3-Acetoxy-4-benzyloxy-benzoic acid ethyl ester
The compound of step 1 of example 252 (20 g, 89.2 mmol) was dissolved in DMF (100 ml) and cooled in an ice bath. Potassium carbonate (18.4 g, 134 mmol) and, immediately thereafter, benzyl bromide (15.2 g, 89.2 mmol) were added. The mixture was stirred for 30 min at room temperature, filtered into a mixture of 2 N hydrochloric acid and diethyl ether. The solid was washed repeatedly with diethyl ether. The combined ethereal phases were washed with water, dried over sodium chloride, decanted and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel chromatography (HEP/EA gradient) to yield 21 g of the title compound.
LC/MS (Method LC14): Rt = 3.68 min; m/z = 315.1 [MH^+]

Step 2: 4-Benzyloxy-3-hydroxy-benzoic acid ethyl ester
The compound of step 1 (10 g, 31.8 mmol) was dissolved in methanol, potassium carbonate (88 mg, 0.636 mmol) was added and the mixture was stirred for 2 h under

reflux. After evaporation to dryness, the residue was used without further purification in the subsequent step.

LC/MS (Method LC14): Rt = 3.32 min; m/z = 273.1 [MH^+]

Step 3: 2-[4-Benzyloxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid methyl ester

The compound of step 2 was reacted with 2-m-tolyl-ethanol in analogy to step 1 of example 1, and the obtained ester was hydrolyzed in analogy to example 2. The obtained carboxylic acid was reacted with 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester in analogy to step 2 of example 13.

LC/MS (Method LC14): Rt = 4.05 min; m/z = 536.3 [MH^+]

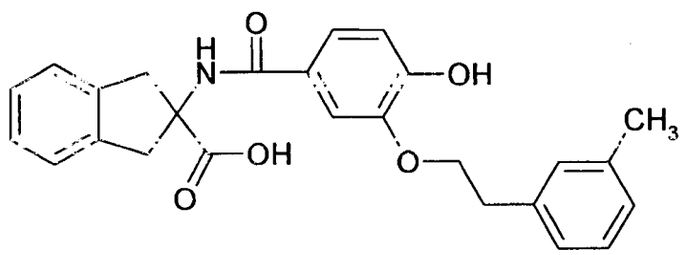
Step 4: 2-[4-Benzyloxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

The compound of step 3 was hydrolyzed in analogy to example 2.

LC/MS (Method LC14): Rt = 3.79 min; m/z = 522.2 [MH^+]

Example 254

2-[4-Hydroxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



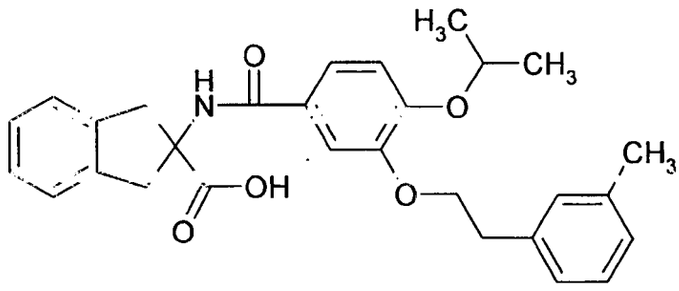
Step 1: 2-[4-Hydroxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid methyl ester

The compound of step 3 of example 253 (800 mg, 1.49 mmol) was dissolved in EA (15 ml) and hydrogenated in the presence of palladium (10 %) on charcoal (200 mg) at a hydrogen pressure of 5 bar and room temperature for 6 h. The mixture was

filtered over silica gel and evaporated to dryness. The residue was purified by RP HPLC (water/ACN gradient) to yield 300 mg of the title compound.
LC/MS (Method LC14): Rt = 3.47 min; m/z = 446.2 [MH^+]

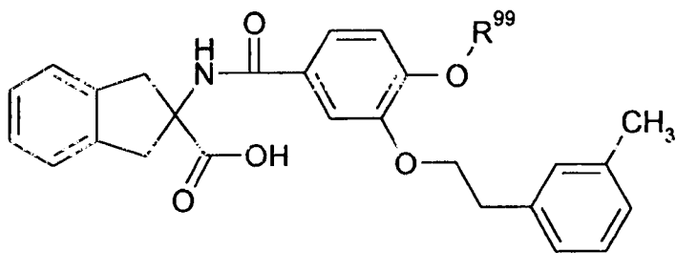
Step 2: 2-[4-Hydroxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid
The compound of step 1 was hydrolyzed in analogy to example 2.
LC/MS (Method LC14): Rt = 3.22 min; m/z = 432.2 [MH^+]

Example 255
2-[4-Isopropoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



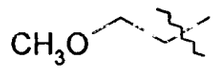
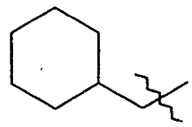
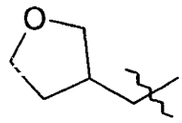
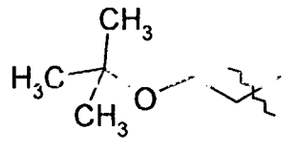
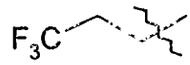
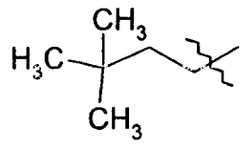
The compound of step 1 of example 254 was reacted with 2-propanol in analogy to step 1 of example 1 and the obtained ester hydrolyzed in analogy to example 2.
LC/MS (Method LC14): Rt = 3.71 min; m/z = 474.2 [MH^+]

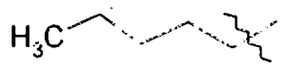
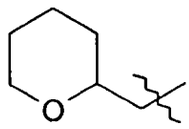
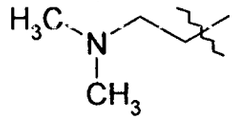
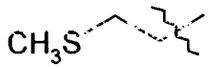
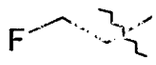
In analogy to example 255, the following example compounds of the formula Iw listed in table 9 were prepared by using the respective alcohol instead of 2-propanol. In the formulae of the groups R^{99} in table 9 the line crossed with the symbol ----- represents the free bond via which the group R^{99} is bonded to the oxygen atom which is attached to the 4-position of the benzoyl group depicted in formula Iw. I.e., in the formula of the complete molecule the terminal endpoint of the line crossed with the said symbol ends at the oxygen atom attached to the 4-position of the benzoyl group. The compounds can be named as 2-[4-(R^{99}-oxy)-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid, for example as 2-[4-cyclopropylmethoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid in the case of example 266.



Iw

Table 9. Example compounds of the formula Iw

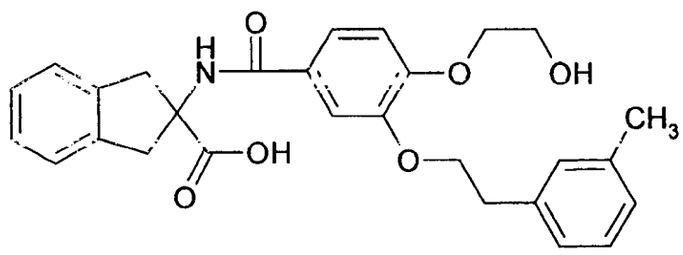
Example	R^{99}	LC/MS Method	m/z [MH^+]	Retention time [min]
256		LC21	488.3 (a)	4.67
257		LC21	526.4 (a)	5.15
258		LC21	514.3 (a)	4.69
259		LC21	530.3 (a)	4.88
260		LC21	526.2 (a)	4.82
261		LC2	516.2	4.42
262		LC2	500.2	4.29

Example	R^{99}	LC/MS Method	m/z [MH^+]	Retention time [min]
263		LC12	502.2	4.35
264		LC12	530.2	3.95
265		LC12	503.2	2.87
266		LC12	486.2	3.93
267		LC12	506.2	3.97
268		LC20	478.2	11.26
269		LC12	472.2	3.93

(a) [$(M-H)^-$] instead of [MH^+]

Example 270

2-[4-(2-Hydroxy-ethoxy)-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 2-[4-(2-Acetoxy-ethoxy)-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

The compound of step 1 of example 254 (70 mg, 0.157 mmol) was dissolved in DMF (1 ml). Potassium carbonate (108 mg, 0.786 mmol) was added and subsequently 2-bromoethyl acetate (39 mg, 0.235 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EA and water. The aqueous phase was extracted with EA, and the combined organic phases were dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. The residue was purified by RP HPLC (water/ACN gradient).

LC/MS (Method LC18): Rt = 2.59 min; m/z = 532.2 [MH^+]

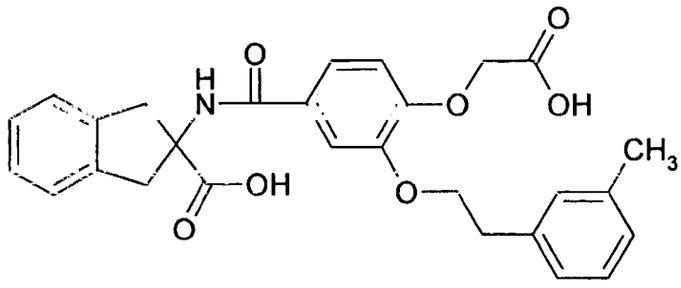
Step 2: 2-[4-(2-Hydroxy-ethoxy)-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

The compound of step 1 was hydrolyzed in analogy to example 2 using 6 equivalents lithium hydroxide.

LC/MS (Method LC18): Rt = 2.21 min; m/z = 476.2 [MH^+]

Example 271

2-[4-Carboxymethoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

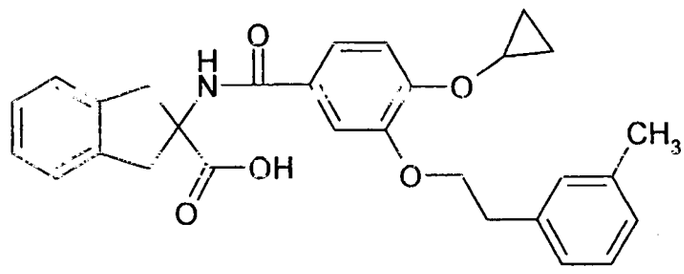


The title compound was prepared in analogy to example 270 from the compound of step 1 of example 254 and 2-bromo-acetamide. In the final hydrolysis step, 6 equivalents of lithium hydroxide were used, resulting in the hydrolysis of the ester moiety and the acetamide moiety.

LC/MS (Method LC18): Rt = 2.23 min; m/z = 490.1 [MH^+]

Example 272

2-[4-Cyclopropoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 2-[4-(1-Phenylsulfanyl-cyclopropoxy)-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

The compound of step 1 of example 254 (50 mg, 0.116 mmol), (1-iodo-cyclopropylsulfanyl)-benzene (G. J. Hollingworth et al., Tetrahedron Lett. 40 (1999), 2633-2636) (64 mg, 0.232 mmol) and silver carbonate (64 mg, 0.232 mmol) in toluene (1 ml) were stirred overnight at 50 °C. The mixture was filtered, the filtrate evaporated to dryness and the residue purified by silica gel chromatography (HEP/EA gradient) to yield 44 mg of the title compound.

LC/MS (Method LC14): Rt = 4.23 min; m/z = 594.2 [MH^+]

Step 2: 2-[4-Cyclopropoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

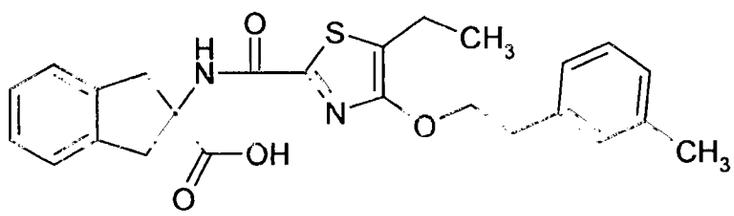
3-Chloroperbenzoic acid (43 mg, 0.177 mmol) was added to the compound of step 1 (35 mg, 0.059 mmol) in DCM (2 ml) and saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (2 ml). The mixture was stirred for 30 min at room temperature and then partitioned between EA and a sodium carbonate solution. The aqueous phase was extracted with EA and the combined organic phases were dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. The residue (44 mg) was dissolved in a mixture of 0.5 ml of THF and 1 ml of methanol. Disodium hydrogenphosphate (40 mg, 0.28 mmol) and sodium mercury amalgam (5 % sodium) (250 mg) were added and the mixture was stirred for 30 min at room temperature and stored for 6

days at 5 °C. Then the mixture was partitioned between 2 N hydrochloric acid and EA, the aqueous phase extracted with EA, and the combined organic extracts were dried over sodium chloride, decanted and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel chromatography (DCM/methanol/28 % ammonia gradient, 90:10:1 to 85:15:1.5). The product fractions were evaporated to dryness and the residue partitioned between 2 N hydrochloric acid and EA. The aqueous phase was extracted with EA, and the combined organic extracts were dried over sodium chloride, decanted and evaporated to dryness.

LC/MS (Method LC14): Rt = 3.60 min; m/z = 472.2 [MH^+]

Example 273

2-{[5-Ethyl-4-(2-m-tolyl-ethoxy)-thiazole-2-carbonyl]-amino}-indane-2-carboxylic acid

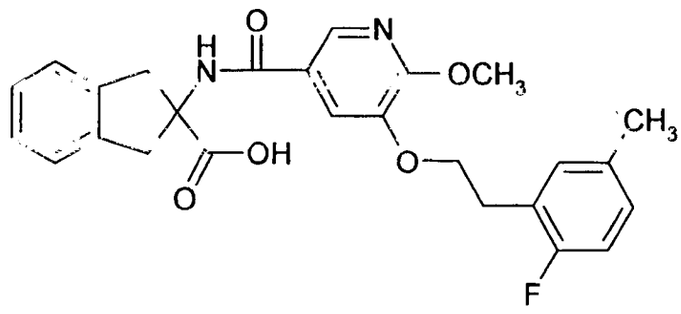


5-Ethyl-4-hydroxy-thiazole-2-carboxylic acid ethyl ester (F. A. J. Kerdesky et al., J. Med. Chem. 34 (1991), 2158-2165) (100 mg, 0.497 mmol) was reacted with 2-m-tolyl-ethanol in analogy to step 1 of example 1 and subsequently the ester moiety hydrolyzed in analogy to example 2. The obtained carboxylic acid was reacted with 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride in analogy to step 2 of example 13 and the obtained ester hydrolyzed in analogy to example 2.

LC/MS (Method LC12): Rt = 4.17 min; m/z = 451.2 [MH^+]

Example 274

2-({5-[2-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-ethoxy]-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl}-amino)-indane-2-carboxylic acid

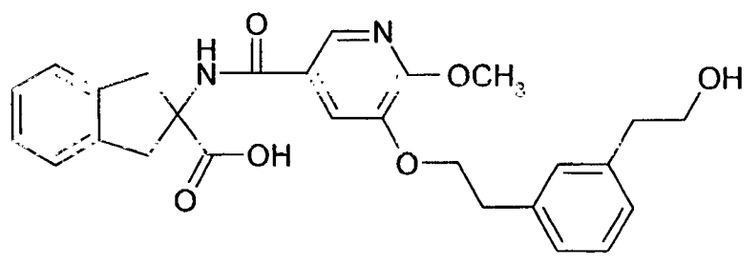


The title compound was prepared in analogy to example 208 using 2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-ethanol instead of 2-m-tolyl-ethanol..

LC/MS (Method LC12): Rt = 3.64 min; m/z = 465.2 [MH^+]

Example 275

2-[(5-{2-[3-(2-Hydroxy-ethyl)-phenyl]-ethoxy}-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl)-amino]-indane-2-carboxylic acid

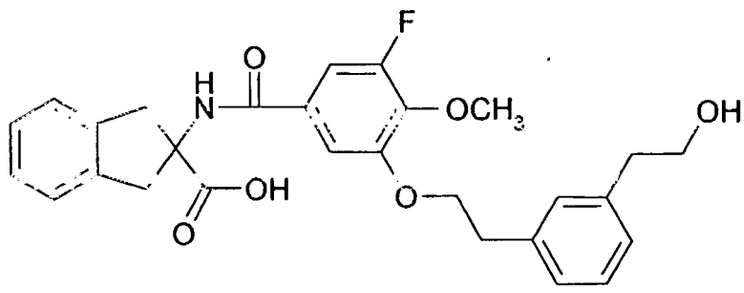


6-Chloro-5-nitro-nicotinic acid methyl ester was prepared according to the procedure described in WO 2005/021544 and transformed into 5-hydroxy-6-methoxy-nicotinic acid methyl ester according to the procedure described in WO 95/04045. The latter compound was transformed into the title compound by etherification with 2-[3-(2-hydroxy-ethyl)-phenyl]-ethanol in analogy to step 1 of example 1, hydrolysis of the ester group in analogy to example 2, reaction of the obtained carboxylic acid with 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride in analogy to step 3 of example 1, and hydrolysis of the ester group in analogy to example 2.

LC/MS (Method LC14): Rt = 2.90 min; m/z = 477.2 [MH^+]

Example 276

2-(3-Fluoro-5-{2-[3-(2-hydroxy-ethyl)-phenyl]-ethoxy}-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid



Step 1: Acetic acid 2-[3-(2-hydroxy-ethyl)-phenyl]-ethyl ester

2-[3-(2-Hydroxy-ethyl)-phenyl]-ethanol (2.49 g, 15.0 mmol) was dissolved in ACN (5 ml) and acetic anhydride (3.06 g, 30 mmol) added. The mixture was stirred under reflux for 1 h and then evaporated to dryness. Silica gel chromatography (HEP/EA gradient) of the residue yielded 1.30 g of the title compound (mono-acetylated product).

^{1}H-NMR: δ = 7.20 (t, 1H); 7.10-7.05 (m, 3H); 4.61 (t, 1H); 4.19 (t, 2H); 3.59 (dt, 2H); 2.82 (t, 2H); 2.69 (t, 2H); 1.98 (s, 3H)

Step 2: 2-Fluoro-3-hydroxy-4-methoxybenzoic acid methyl ester and 3-fluoro-5-hydroxy-4-methoxybenzoic acid methyl ester

3-Acetoxy-4-methoxy-benzoic acid methyl ester (WO 2005/009389) (3.58 g, 16.0 mmol) and 1-chloromethyl-4-fluoro-1.4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate) (Selectfluor®) (14.1 g, 39.9 mmol) in ACN were batchwise (7 batches) heated to 170 °C for 7 min in a microwave reactor. The combined batches were partitioned between 2 N hydrochloric acid and diethyl ether. The aqueous phase was extracted with diethyl ether, the combined organic phases were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by silica gel chromatography (HEP/EA gradient) to yield 0.7 g of a mixture of the isomeric fluorinated compounds with and without an acetyl group. This mixture was dissolved in methanol (5 ml) and, after addition of potassium carbonate (80 mg), heated under

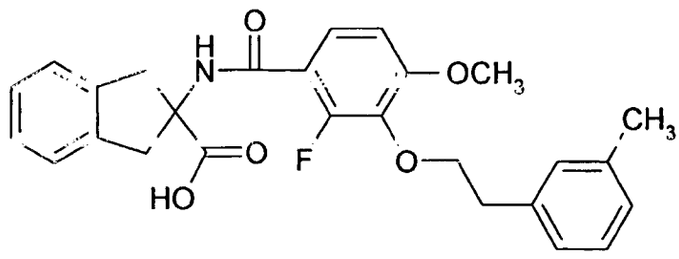
reflux for 3 h. After evaporation to dryness, the residue was partitioned between 2 N hydrochloric acid and EA, the aqueous phase extracted with EA, and the combined extracts were dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. The residue was separated by RP HPLC (water/ACN gradient) to yield 0.14 g of 2-fluoro-3-hydroxy-4-methoxybenzoic acid methyl ester and 0.27 g of 3-fluoro-5-hydroxy-4-methoxybenzoic acid methyl ester.

2-Fluoro-3-hydroxy-4-methoxybenzoic acid methyl ester:
^{1}H-NMR: δ = 10.55 (s, 1H); 7.61 (dd, 1H); 6.80 (dd, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.88 (s, 3H)

3-Fluoro-5-hydroxy-4-methoxybenzoic acid methyl ester:
^{1}H-NMR: δ = 10.25 (s, 1H); 7.30 (br s, 1H); 7.21 (dd, 1H); 3.87 (s, 3H); 3.81 (s, 3H)

Step 3: 2-(3-Fluoro-5-{2-[3-(2-hydroxy-ethyl)-phenyl]-ethoxy}-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid
The title compound was prepared from 3-fluoro-5-hydroxy-4-methoxybenzoic acid methyl ester by etherification with the compound of step 1 in analogy to step 1 of example 1, hydrolysis of both ester moieties of the obtained compound with 6 equivalents of lithium hydroxide in analogy to example 2, reaction of the obtained carboxylic acid with 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride in analogy to step 3 of example 1, and hydrolysis of the methyl ester in analogy to example 2.
LC/MS (Method LC14): Rt = 3.11 min; m/z = 494.2 [MH^+]

Example 277
2-[2-Fluoro-4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

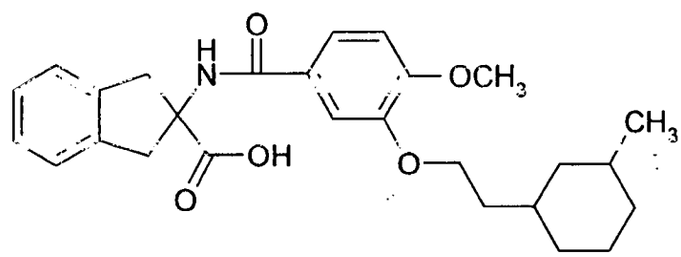


2-Fluoro-3-hydroxy-4-methoxybenzoic acid methyl ester was etherified with 2-m-tolyl-ethanol in analogy to step 1 of example 1, the obtained ester hydrolyzed in analogy to example 2, the obtained carboxylic acid reacted with 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride in analogy to step 3 of example 1, and the methyl ester hydrolyzed in analogy to example 2.

LC/MS (Method LC14): Rt = 3.92 min; m/z = 464.2 [MH^+]

Example 278

2-{4-Methoxy-3-[2-(3-methyl-cyclohexyl)-ethoxy]-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 4-Methoxy-3-[2-(3-methyl-cyclohexyl)-ethoxy]-benzoic acid

The compound of step 1 of example 13 (100 mg) was dissolved in ethanol (5 ml). Platinum(IV) oxide (12 mg) was added, the mixture was hydrogenated for 1 h at room temperature at a hydrogen pressure of 1 bar, filtered over celite and evaporated to dryness to yield 99 mg of the title compound.

LC/MS (Method LC12): Rt = 3.87 min; m/z = 334.2 [$(M+CH_3CN+H)^+$]

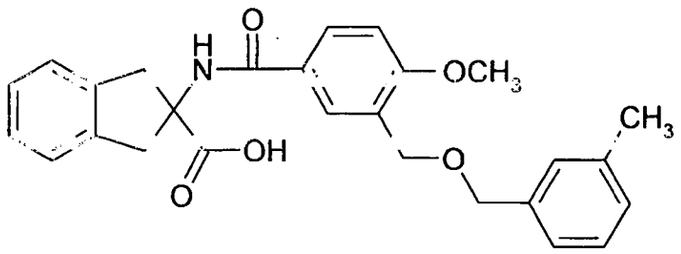
Step 2: 2-{4-Methoxy-3-[2-(3-methyl-cyclohexyl)-ethoxy]-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid

The compound of step 1 was reacted with 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride in analogy to step 4 of example 3 and the obtained ester hydrolyzed in analogy to example 2.

LC/MS (Method LC18): Rt = 2.72 min; m/z = 452.2 [MH^+]

Example 279

2-[4-Methoxy-3-(3-methyl-benzyloxymethyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 2-(3-Formyl-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid methyl ester

3-Formyl-4-methoxy-benzoic acid (F. D. Chattaway and F. Calvet, J. Chem. Soc. (1928), 2913-2918) (1.017 g, 5.65 mmol) was reacted with 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride in analogy to step 4 of example 3. The obtained product (1.895 g) was dissolved in acetic acid (20 ml), sodium acetate (0.57 g, 6.96 mmol) was added and the mixture was stirred under reflux for 24 h. The volatiles were evaporated in vacuo, the residue partitioned between a saturated sodium hydrogencarbonate solution and EA, and the aqueous phase extracted with EA. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and evaporated to dryness to yield 1.52 g of the title compound.

LC/MS (Method LC14): Rt = 3.00 min; m/z = 354.1 [MH^+]

Step 2: 2-(3-Hydroxymethyl-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid methyl ester

The compound of step 1 (0.500 g, 1.42 mmol) was dissolved in THF (5 ml) and cooled in an ice bath. Sodium borohydride (0.164 g, 4.25 mmol) was added. Subsequently methanol (2 ml) was added dropwise. After 1 h, the volatiles were evaporated, the residue was partitioned between diethyl ether and a saturated sodium hydrogencarbonate solution, and the aqueous phase extracted with diethyl ether. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and evaporated to dryness.

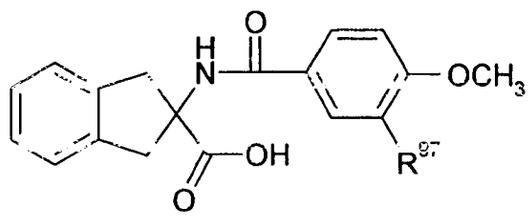
LC/MS (Method LC14): Rt = 2.74 min; m/z = 356.1 [MH^+]

Step 3: 2-[4-Methoxy-3-(3-methyl-benzyloxymethyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid

The compound of step 2 (50 mg, 0.14 mmol)) was dissolved in DMF (3 ml) and sodium hydride (60 % dispersion in mineral oil, 6.2 mg, 0.15 mmol) was added followed by 1-bromomethyl-3-methyl-benzene (27 mg, 0.14 mmol). The mixture was stirred overnight. Then lithium hydroxide (1 M solution in water, 0.42 ml) and dioxane (1 ml) were added and the mixture heated to 60 °C for 1 h. The residue was partitioned between 2 N hydrochloric acid and EA and the aqueous phase was extracted with EA. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. The residue was purified by RP HPLC (water/ACN gradient) to yield 5 mg of the title compound.

LC/MS (Method LC14): Rt = 3.44 min; m/z = 446.2 [MH^+]

In analogy to example 196, the example compounds of the formula Iu listed in table 10 were prepared by using the respective substituted phenylboronic acid instead of 3-isopropylphenylboronic acid. In the case of examples 282, 283 and 284, the intermediary 2-[3-(R^{97})-4-methoxy-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid methyl ester was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient) before hydrolysis. The compounds can be named as 2-[3-(R^{97})-4-methoxy-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid, for example as 2-[3-(5-chloro-pyridin-3-yl)-4-methoxy-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid in the case of example 282.



Iu

Table 10. Example compounds of the formula Iu

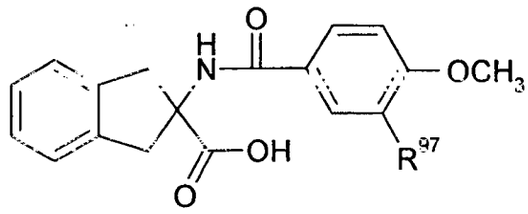
Example	R^{97}	LC/MS Method	m/z [MH^+]	Retention time [min]
280	4-chloro-phenyl	LC22	422.22	2.37
281	2-chloro-phenyl	LC22	422.22	2.17
282	5-chloro-pyridin-3-yl	LC14	423.08	2.93
283	6-cyano-pyridin-2-yl	LC12	414.19	3.17
284	5-cyano-pyridin-3-yl	LC14	414.15	2.85

Example 285

General procedure for the preparation of 2-(3-aryl-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acids

0.3 mmol of the respective boronic acid were weighed into a microwave reaction vial. 0.2 mmol of 2-(3-bromo-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid methyl ester in 2 ml of 1,2-dimethoxyethane and 0.4 mmol of cesium fluoride in 1 ml of methanol were added, followed by 0.01 mmol of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) in 0.5 ml of methanol. The vial was closed with a crimp cap and irradiated in a microwave reactor at 130 °C for 5 min. The cooled solution was treated with 0.25 ml of 4 N aqueous sodium hydroxide and irradiated for another 5 min at 130 °C in a microwave reactor. The cooled solution was neutralized with 0.25 ml of 4 N aqueous hydrochloric acid and evaporated. The residue was dissolved in 2 ml of DMF, filtered and submitted to preparative RP HPLC (water/ACN gradient).

According to the general procedure described in example 285, the compounds of the formula Iu listed in table 11 were prepared. They can be named as 2-[3-(R^{97})-4-methoxy-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid, for example as 2-[(3'-ethanesulfonyl-6-methoxy-biphenyl-3-carbonyl)-amino]-indane-2-carboxylic acid in the case of example 312 in which the group R^{97} is 3-ethanesulfonyl-phenyl and, in view of the rules of nomenclature, the group 3-(R^{97})-4-methoxy-phenyl-C(O) depicted in formula Iu thus is named 3'-ethanesulfonyl-6-methoxy-biphenyl-3-carbonyl.



Iu

Table 11. Example compounds of the formula Iu

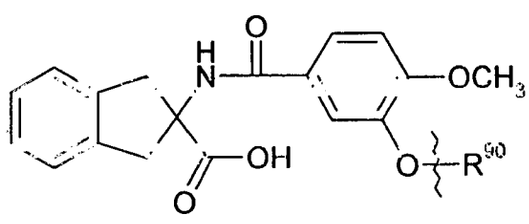
Example	R^{97}	LC/MS Method	m/z [MH+]	Retention time [min]
286	3-methyl-phenyl	LC13	402.21	2.55
287	3-acetylamino-phenyl	LC13	445.23	2.14
288	3-ethoxy-phenyl	LC13	432.21	2.55
289	2-chloro-5-trifluoromethyl-phenyl	LC13	490.12	2.70
290	4-propyl-phenyl	LC13	430.22	2.80
291	3,4-dimethyl-phenyl	LC13	416.22	2.63
292	3,4-dichloro-phenyl	LC13	456.12	2.75
293	2,3-dichloro-phenyl	LC13	456.12	2.61
294	4-methoxy-3,5-dimethyl-phenyl	LC13	446.22	2.57
295	benzo[b]thiophen-3-yl	LC12	444.2	3.65
296	5-chloro-2-methoxy-phenyl	LC13	452.17	2.53
297	3-cyano-phenyl	LC13	413.19	2.39

Example	R^{97}	LC/MS Method	m/z [MH+]	Retention time [min]
298	3-dimethylamino-phenyl	LC13	472.27	1.88
299	2-dimethylaminomethyl-phenyl	LC13	445.22	1.87
300	4-methyl-thiophen-2-yl	LC13	408.16	2.54
301	3-methylsulfanyl-phenyl	LC13	434.18	2.56
302	3-trifluoromethoxy-phenyl	LC13	472.14	2.70
303	2,5-dichloro-phenyl	LC13	456.12	2.64
304	5-fluoro-2-methoxy-phenyl	LC13	436.18	2.43
305	3-benzyloxy-phenyl	LC13	494.24	2.76
306	3,4,5-trifluoro-phenyl	LC13	442.14	2.63
307	3-methanesulfonylamino-phenyl	LC13	481.19	2.20
308	3-ethylsulfanyl-phenyl	LC13	448.19	2.67
309	3-methanesulfonyl-phenyl	LC13	466.18	2.21
310	4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl	LC13	490.12	2.79
311	3-(pyrrolidin-1-yl)-phenyl	LC13	498.27	2.22
312	3-ethanesulfonyl-phenyl	LC13	480.19	2.28
313	3-tert-butyl-5-methyl-phenyl	LC13	458.25	2.91
314	5-chloro-2-methyl-phenyl	LC12	436.19	3.74
315	3-methoxymethyl-phenyl	LC13	432.21	2.40
316	2-methoxymethyl-phenyl	LC12	432.25	3.34
317	2,4,5-trimethyl-phenyl	LC13	430.22	2.69
318	3-propoxy-phenyl	LC13	446.23	2.68
319	3-isopropoxy-phenyl	LC13	446.18	2.58
320	2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl	LC13	474.01	2.60

Example	R^{97}	LC/MS Method	m/z [MH+]	Retention time [min]
321	3-chloro-4-propoxy-phenyl	LC13	480.08	2.76
322	3-chloro-4-trifluoromethyl-phenyl	LC13	490.01	2.75
323	3-methylcarbamoyl-phenyl	LC13	445.12	2.08
324	3-cyclopropylmethoxy-phenyl	LC13	458.12	2.61
325	3-chloro-4-methoxy-phenyl	LC13	452.12	2.49
326	benzofuran-5-yl	LC13	428.14	2.46
327	3-chloro-2-methyl-phenyl	LC13	436.12	2.61
328	3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl	LC13	460.22	2.21
329	2-chloro-thiophen-3-yl	LC13	428.09	2.45
330	1-methyl-1H-indol-5-yl	LC13	441.21	2.44
331	2-ethoxy-naphthalen-1-yl	LC13	482.21	2.58
332	5-chloro-2-fluoro-phenyl	LC13	440.11	2.53
333	5-chloro-2-fluoro-3-methyl-phenyl	LC13	454.12	2.63
334	3-(pyrazol-1-yl)-phenyl	LC13	454.16	2.37
335	5-fluoro-2-isopropoxy-phenyl	LC13	464.19	2.56
336	2-fluoro-5-isopropoxy-phenyl	LC13	464.16	2.57
337	5-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl	LC13	474.09	2.68
338	3-dimethylaminomethyl-phenyl	LC13	445.18	1.84
339	3-(acetylamino-methyl)-phenyl	LC13	459.23	2.11
340	4-ethoxy-3-methyl-phenyl	LC13	446.23	2.69
341	4-isopropoxy-3-methyl-phenyl	LC13	460.24	2.78
342	3-chloro-5-fluoro-phenyl	LC13	440.13	2.66
343	5-fluoro-3-isopropoxy-phenyl	LC13	464.21	2.71

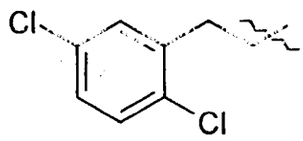
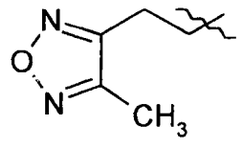
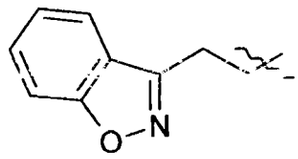
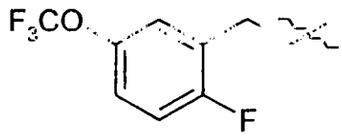
Example	R^{97}	LC/MS Method	m/z [MH+]	Retention time [min]
344	5-fluoro-3-isobutoxy-phenyl	LC13	478.22	2.88
345	4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl	LC13	474.17	2.68
346	3-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl	LC12	486.22	3.68
347	5-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl	LC13	490.13	2.83
348	2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl	LC13	474.13	2.63
349	5-methoxy-3-trifluoromethyl-phenyl	LC13	486.16	2.69
350	3-isobutyrylamino-phenyl	LC12	473.28	3.30
351	5-chloro-2-trifluoromethyl-phenyl	LC13	490.12	2.68

In analogy to the examples listed in table 1, the example compounds of the formula Im listed in table 12 were prepared. In the formulae of the groups R^{90} in table 12 the line crossed with the symbol ~~~~ represents the free bond via which the group R^{90} is bonded to the oxygen atom which is attached to the 3-position of the benzoyl group depicted in formula Im. I.e., in the formula of the complete molecule the terminal endpoint of the line crossed with the said symbol ends at the oxygen atom attached to the 3-position of the benzoyl group. The compounds can be named as 2-[3-(R^{90}-oxy)-4-methoxy-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid, for example as 2-{3-[2-(2-fluoro-5-trifluoromethoxy-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid in the case of example 355.



Im

Table 12. Example compounds of the formula Im

Example	R^{90}	LC/MS Method	m/z [MH^+]	Retention time [min]
352		LC13	500.04	2.77
353		LC13	438.13	2.25
354		LC13	473.18	2.37
355		LC12	534.07	3.84

Example 356 (starting compound)

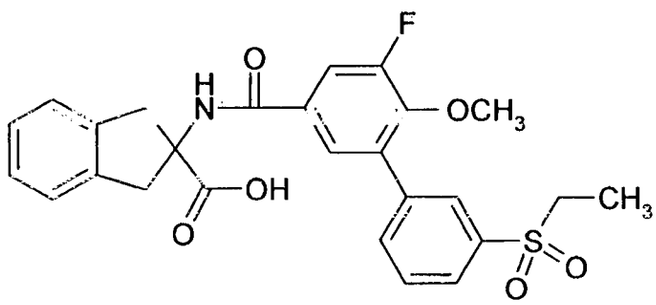
2-(2-Fluoro-5-trifluoromethoxy-phenyl)-ethanol

3.00 g (12.6 mmol) of 2-(2-fluoro-5-trifluoromethoxy-phenyl)-acetic acid were dissolved in 50 ml of dry THF and dropped at 0 °C into a suspension of 956 mg (25.2 mmol) of lithium aluminium hydride in 11 ml of THF. After stirring overnight, 150 ml of THF were added followed by 3 ml of EA. 15 ml water were added dropwise and the supernatant decanted from the resulting slurry. The slurry was extracted three times with 20 ml of EA. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and evaporated. The remaining oil (2.5 g) was used for the next step without further purification.

In analogy to example 356, the starting compounds 2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)-ethanol and 2-(4-methyl-furazan-3-yl)-ethanol were prepared from 2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)-acetic acid and 2-(4-methyl-furazan-3-yl)-acetic acid, respectively.

Example 357

2-[(3'-Ethanesulfonyl-5-fluoro-6-methoxy-biphenyl-3-carbonyl)-amino]-indane-2-carboxylic acid



Step 1: 3-Bromo-5-fluoro-4-hydroxy-benzoic acid methyl ester

During 30 min, 5.64 g (35.27 mmol) of bromine were added to a solution of 5.00 g (29.39 mmol) of 3-fluoro-4-hydroxy-benzoic acid methyl ester in 30 ml of DCM and 30 ml of acetic acid at 0 °C. After stirring overnight, 200 ml of methyl acetate were added. The resulting solution was extracted with a solution of 7.56 g (60 mmol) of sodium sulfite in 50 ml of water, a saturated sodium chloride solution and water. The organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The resulting white solid (7.2 g) was used in the next step without further purification.

Step 2: 3-Bromo-5-fluoro-4-methoxy-benzoic acid methyl ester

6 g (24.09 mmol) of the product obtained in step 1 were dissolved in 60 ml of acetone, 10.13 g (2.270 mmol) of potassium carbonate and 6.84 g (48.18 mmol) of iodomethane were added, and the mixture was stirred for 4 days. Then is was filtered and evaporated. The resulting product (5.8 g) was used in the next step without further purification.

Step 3: 3-Bromo-5-fluoro-4-methoxy-benzoic acid

5.8 g of the product obtained in step 2 were dissolved in 100 ml of a mixture of THF and water (9:1), 1.06 g (44.1 mmol) of lithium hydroxide were added and the mixture was stirred for 3 days. The solvent was evaporated and the residue was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient). 2.9 g of the title compound were obtained.

Step 4: 2-(3-Bromo-5-fluoro-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid methyl ester

2.4 g (9.64 mmol) of the compound of step 3 were dissolved in 40 ml of DMF and 2.49 g (19.27 mmol) of EDIA and 4.03 g (10.60 mmol) of O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate were added. Then a solution of 2.19 g (9.64 mmol) of 2-amino-indane-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride in 10 ml of DMF was added. After stirring overnight, the mixture was evaporated to dryness and the residue purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient). 3.6 g of the title compound were obtained.

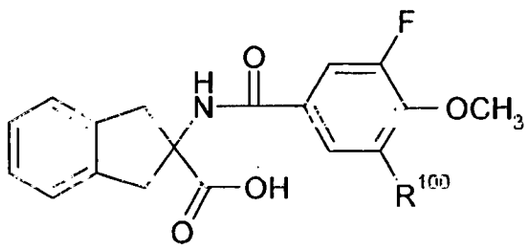
Step 5: 2-[(3'-Ethanesulfonyl-5-fluoro-6-methoxy-biphenyl-3-carbonyl)-amino]-indane-2-carboxylic acid

300 mg (0.71 mmol) of the compound of step 4 and 175 mg (1.07 mmol) of 3-ethanesulfonylphenylboronic acid were dissolved in 4 ml of DMF and 4 ml of 1,2-dimethoxyethane under an argon atmosphere. 216 mg (1.42 mmol) of cesium fluoride and 41.08 mg (0.04 mmol) of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) were added, and the mixture was heated to 130 °C in a microwave reactor for 15 min. After cooling, the solvent was evaporated and the residue purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient) to yield the methyl ester of the title compound. 135.1 mg (0.26 mmol) methyl ester were dissolved in 5 ml of a mixture of THF and water (9:1), 12.65 mg (0.53 mmol) of lithium hydroxide were added and the mixture was stirred for 3 days. The solvent was evaporated and the residue was purified by preparative RP HPLC (water/ACN gradient). 123 mg of the title compound were obtained.

LC/MS (Method LC14): Rt = 3.07 min; m/z = 498.19 [MH^+]

1H-NMR: δ = 12.5 (br s, 1H); 8.90 (s, 1H); 7.98 (s, 1H); 7.75-7.95 (m, 6H); 7.28 (d, 4H); 3.30-3.64 (m, 6H); 1.13 (t, 3H)

In analogy to example 357, the example compounds of the formula Ix listed in table 13 were prepared by using the respective substituted phenylboronic acid instead of 3-ethanesulfonylphenylboronic acid. They can be named as 2-[3-(R^{100})-5-fluoro-4-methoxy-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid, for example as 2-[(5-fluoro-3'-isopropyl-6-methoxy-biphenyl-3-carbonyl)-amino]-indane-2-carboxylic acid in the case of example 360 in which the group R^{100} is 3-isopropyl-phenyl and, in view of the rules of nomenclature, the group 3-(R^{100})-5-fluoro-4-methoxy-phenyl-C(O) depicted in formula Ix thus is named 5-fluoro-3'-isopropyl-6-methoxy-biphenyl-3-carbonyl.



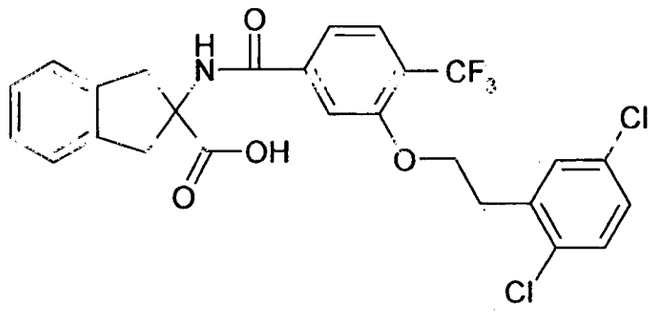
Ix

Table 13. Example compounds of the formula Ix

Example	R^{100}	LC/MS Method	m/z [MH^+]	Retention time [min]
358	4-chloro-phenyl	LC14	440.15	3.53
359	3-methanesulfonylamino-phenyl	LC14	499.19	2.96
360	3-isopropyl-phenyl	LC14	448.22	4.08
361	3-dimethylaminosulfonylamino-phenyl	LC14	528.21	3.28

Example 362

2-{3-[2-(2,5-Dichloro-phenyl)-ethoxy]-4-trifluoromethyl-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid



The title compound was synthesized in analogy to example 185 by using 2,5-dichloro-phenyl-ethanol instead of 2-(3-methyl-phenyl)-ethanol in step 3.
LC/MS (Method LC13): Rt = 538,01 min; m/z = 3.06 min [MH^+]

Pharmacological tests

A) Determination of Edg-2 receptor inhibition by fluorescence imaging plate reader (FLIPR) measurements

The inhibition of the Edg-2 receptor (LPA_1 receptor) by the compounds of the invention was quantified by the inhibitory effect on the LPA-mediated calcium liberation in a cell-based calcium fluorescence assay by use of Chinese hamster ovarian (CHO) cells in which the human Edg-2 receptor was stably overexpressed (Flp-In system, Invitrogen). In order to enforce G-Protein coupling and to direct signaling towards Ca^{2+} liberation, the overexpressed receptor additionally had a C-terminal sequence of a modified G-protein ($G_{\alpha i4qi4}$) (WO 02/04665). Changes in intracellular calcium were determined by fluorescence measurement with the calcium-sensitive dye fluo-4 (Invitrogen) in a fluorescence imaging plate reader (FLIPR, Molecular Dynamics).

CHO cells stably overexpressing the human Edg-2 receptor were seeded (40.000 per well) in black clear-bottomed poly-D-lysine-coated 96 well plates (Becton Dickinson,

Biocoat cellware) approximately 18-24 h prior to the experiments. Cells were grown in an incubator at 37 °C, 5 % carbon dioxide and 95 % humidity in cell culture media based on F-12 glutamax media (Gibco, #31765) supplemented with 1 % (vol/vol) penicilline/streptomycine (PAN, #P06-07100), 10 % (vol/vol) fetal calf serum (FCS, PAA, #A15-151) and hygromycin B (Invitrogen, #10687-010) 300 mg/l (final concentrations).

Prior to the FLIPR experiment, cells were loaded with fluo-4 acetoxymethyl ester (fluo-4 AM, Invitrogen, #F14202) for 60 min in an incubator at 37 °C, 5 % carbon dioxide and 95 % humidity in dye-loading buffer consisting of Hanks' Balanced Salt Solution (HBSS, Invitrogen, #14065049) supplemented with fluo-4 AM at 2 µM (all data given for final concentration), Pluronic® F-127 0.05 % (vol/vol) (Invitrogen, #P-3000MP), HEPES 20 mM (Gibco, #15630), probenecid 2.5 mM (Sigma, #P-8761) and bovine serum albumin 0.05 % (BSA, Sigma, #A-6003), adjusted to pH 7.5 with sodium hydroxide. During cell loading, fluo-4 AM is cleaved by intracellular esterase resulting in trapping of the dye fluo-4 within the cells. Loading was terminated by washing of the cells in a cell washer (Tecan Power washer) three times with the buffer specified afore but without fluo-4 AM and BSA. This latter buffer was also used as the buffer in the subsequent cell fluorescence measurements.

The dye-loaded and washed cells were pre-incubated for approximately 5 min with various concentrations of the test compound added as a solution in DMSO (0.3 % vol/vol maximum final concentration of DMSO), or with DMSO in the respective concentration only (positive control). Subsequent addition of LPA (18:1, 1-oleoyl-sn-glycerol 3-phosphate; 100 nM final concentration) leads to liberation of intracellular calcium from internal stores resulting in a large transient increase of the fluo-4 fluorescence signal which was monitored over approximately 3 min. The percent inhibition caused by the test compound was determined from the maximum fluorescence response after LPA addition to cells pre-incubated with the compound as compared to the maximum fluorescence response after LPA addition to cells pre-incubated with DMSO only. All fluorescence values were corrected for the baseline fluorescence values obtained with cells which were pre-incubated with DMSO only

and were not treated with LPA (baseline control). All measurements were performed in triplicate. From the percent inhibitions the inhibitory concentration IC_{50} was determined.

Inhibitory concentrations IC_{50} of various example compounds are given in table 14, wherein "a" denotes an IC_{50} of less than 0.1 µM, "b" denotes an IC_{50} between 0.1 µM and 1 µM, and "c" denotes an IC_{50} between 1 µM and 30 µM.

Table 14. Inhibitory concentrations IC_{50} for inhibition of the Edg-2 receptor

Example	IC_{50}
2	a
4	a
5	c
6	c
8	b
9	b
10	a
11	a
12	a
14	a
16	a
17	c
18	c
19	a
20	a
21	a
22	c
23	a
24	a
25	a
26	c

Example	IC_{50}
27	a
28	c
29	c
30	c
31	c
32	c
33	c
34	c
35	c
36	c
37	c
38	c
39	c
40	c
41	c
42	c
43	c
44	c
45	c
46	b
47	c

Example	IC_{50}
48	c
49	c
50	b
51	c
52	c
53	c
54	c
55	c
56	c
57	c
58	c
59	c
60	c
61	c
62	c
63	c
64	c
65	c
66	c
67	c
68	c
69	c
70	c
71	c
72	c
73	c
74	c
75	c
76	c
77	c

Example	IC_{50}
78	c
79	c
80	c
81	a
82	c
83	c
84	c
85	c
86	c
87	c
88	c
89	c
90	c
91	c
94	a
95	c
96	c
98	a
99	a
100	a
101	c
102	b
103	c
104	c
105	b
106	a
107	c
108	b
109	c
110	c

Example	IC_{50}
111	c
112	c
113	c
114	c
115	c
116	a
117	b
118	c
119	c
120	c
121	c
122	b
123	c
124	b
126	c
127	a
128	b
129	b
130	a
131	a
132	a
133	b
134	c
135	c
136	c
137	c
138	c
139	b
140	c
141	c

Example	IC_{50}
142	c
143	a
144	a
145	b
146	b
147	b
148	c
149	a
150	c
151	c
152	a
153	b
154	a
155	c
156	a
157	a
158	b
159	a
161	c
162	c
163	b
164	a
165	b
166	b
167	c
168	a
169	b
171	a
172	c
173	c

Example	IC_{50}
174	c
175	c
176	a
177	b
178	c
179	b
180	a
181	a
182	c
183	c
184	c
185	a
186	a
187	a
188	a
189	a
190	c
191	a
192	a
193	a
194	c
195	b
196	a
197	c
198	a
199	a
200	a
201	c
202	a
203	a

Example	IC_{50}
204	a
205	c
206	c
207	c
208	a
209	a
210	b
211	a
212	a
213	a
214	a
215	a
216	a
217	a
218	a
219	c
220	a
221	a
222	a
223	a
224	a
225	b
226	a
227	a
228	a
229	a
230	a
231	a
232	a
233	a

Example	IC_{50}
234	a
235	a
236	a
237	b
238	b
239	c
240	c
241	c
242	b
243	c
244	b
245	a
246	c
247	b
248	a
249	a
250	a
251	c
252	b
253	a
254	c
255	a
256	a
257	a
258	a
259	a
260	b
261	b
262	a
263	a

Example	IC_{50}
264	a
265	b
266	a
267	a
268	a
269	a
270	a
271	b
272	b
273	b
274	a
275	a
276	a
277	c
278	c
279	b
280	b
281	c
282	b
283	c
284	a
286	a
287	b
288	b
289	b
290	c
291	b
292	a
293	a
294	a

Example	IC_{50}
295	a
296	a
297	a
298	b
299	c
300	b
301	a
302	a
303	a
304	a
305	b
306	a
307	a
308	a
309	b
310	b
311	c
312	b
313	a
314	a
315	a
316	b
317	b
318	a
319	b
320	a
321	c
322	a
323	c
324	c

Example	IC_{50}
325	a
326	b
327	a
328	b
329	c
330	c
331	b
332	b
333	a
334	b
335	a
336	c
337	a
338	c
339	b
340	b
341	c
342	a
343	a
344	b
345	a
346	b
347	a
348	a
349	a
350	c
351	a
352	a
353	c
354	c

Example	IC_{50}
355	a
357	a
358	a
359	a

Example	IC_{50}
360	a
361	a
362	a

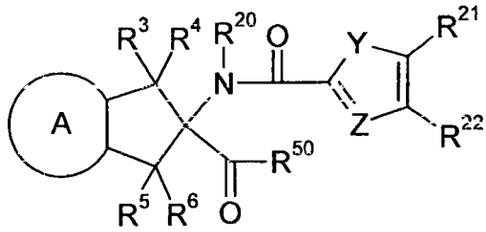
B) In vivo antihypertrophic and renoprotective activity

The in vivo pharmacological activity of the compounds of the invention can be investigated, for example, in the model of DOCA-salt sensitive rats with unilateral nephrectomy. Briefly, in this model unilateral nephrectomy of the left kidney (UNX) is performed on Sprague Dawley rats of 150 g to 200 g of body weight. After the operation as well as at the beginning of each of the following weeks 30 mg/kg of body weight of DOCA (desoxycorticosterone acetate) are administered to the rats by subcutaneous injection. The nephrectomized rats treated with DOCA are supplied with drinking water containing 1 % of sodium chloride (UNX/DOCA rats). The UNX/DOCA rats develop high blood pressure, endothelial dysfunction, myocardial hypertrophy and fibrosis as well as renal dysfunction. In the test group (UNX/DOCA Test) and the placebo group (UNX/DOCA Placebo), which consist of randomized UNX/DOCA rats, the rats are treated orally by gavage in two part administrations at 6 a.m. and 6 p.m. with the daily dose of the test compound (for example 10 mg/kg of body weight dissolved in vehicle) or with vehicle only, respectively. In a control group (control), which consists of animals which have not been subjected to UNX and DOCA administration, the animals receive normal drinking water and are treated with vehicle only. After five weeks of treatment, systolic blood pressure (SBP) and heart rate (HR) are measured non-invasively via the tail cuff method. For determination of albuminuria and creatinine, 24 h urine is collected on metabolic cages. Endothelial function is assessed in excised rings of the thoracic aorta as described previously (W. Linz et al., JRAAS (Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system) 7 (2006), 155-161). As a measure of myocardial hypertrophy and fibrosis, heart weight,

left ventricular weight and the relation of hydroxyproline and proline are determined in excised hearts.

Claims

1. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them,



I

wherein

ring A is a 3-membered to 7-membered cycloalkane ring, a benzene ring, or a monocyclic 5-membered or 6-membered aromatic heterocyclic ring which comprises 1 or 2 identical or different hetero ring members chosen from the series consisting of N, N(R^0), O and S, wherein the cycloalkane ring is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine and (C_1-C_4)-alkyl, and the benzene ring and the heterocyclic rings are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-S(O)$_2$-O-, R^1-S(O)$_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-N(R^1)-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-N(R^{71})-, R^1-S(O)$_2$-NH-, R^1-S(O)$_2$-N(R^{71})-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-N(R^1)-C(O)-, H_2N-S(O)$_2$-, R^1-NH-S(O)$_2$-, R^1-N(R^1)-S(O)$_2$-, NC-, O_2N-, phenyl and Het;

Y is chosen from the series consisting of N(R^{10}), S, O, C(R^{12})=C(R^{13}), N=C(R^{14}) and C(R^{15})=N;

Z is chosen from the series consisting of N and C(R^{16});

R^0 is chosen from the series consisting of hydrogen and R^2;

R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} and R^{58} are, independently of each other group R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} and R^{58}, chosen from the series consisting of (C_1-C_6)-alkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, (C_2-C_6)-alkynyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl and (C_3-C_7)-cycloalkyl-(C_1-C_4)-alkyl- which are all optionally substituted by one or more identical or different substituents R^{70};

R^3 and R^5 are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen, (C_1-C_4)-alkyl, phenyl-(C_1-C_4)-alkyl-, phenyl and hydroxy;

R^4 and R^6 are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl;

R^{10} is chosen from the series consisting of hydrogen and R^{11};

R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} and R^{16} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_1-C_4)-alkyl-O-, (C_1-C_4)-alkyl-$S(O)_m$-, H_2N-, (C_1-C_4)-alkyl-NH-, (C_1-C_4)-alkyl-N((C_1-C_4)-alkyl)-, (C_1-C_4)-alkyl-C(O)-, NC- and O_2N-;

R^{20} is chosen from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl;

one of the groups R^{21} and R^{22} is a group of the formula II

$$R^{24}\text{-}R^{23}\text{-} \qquad \text{II}$$

and the other of the groups R^{21} and R^{22} is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, R^{30}, HO-, R^{30}-O-, R^{30}-C(O)-O-, R^{30}-$S(O)_2$-O-, R^{30}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{30}-NH-, R^{30}-N(R^{30})-, R^{30}-C(O)-NH-, R^{30}-C(O)-N(R^{71})-, R^{30}-$S(O)_2$-NH-, R^{30}-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^{30}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{30}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{30}-NH-C(O)-, R^{30}-N(R^{30})-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{30}-NH-$S(O)_2$-, R^{30}-N(R^{30})-$S(O)_2$-, NC-, O_2N- and Het^1;

R^{23} is a direct bond or a chain consisting of 1 to 5 chain members of which 0, 1 or 2 chain members are identical or different hetero chain members chosen from the series consisting of $N(R^{25})$, O, S, S(O) and $S(O)_2$, but two hetero chain members can be present in adjacent positions only if one of them is chosen from the series consisting of S(O) and $S(O)_2$ and the other is chosen from the series consisting of $N(R^{25})$, O and S, and the other chain members are identical or different groups $C(R^{26})(R^{26})$, wherein two adjacent groups $C(R^{26})(R^{26})$ can be connected to each other by a double bond or a triple bond;

R^{24} is chosen from the series consisting of hydrogen, R^{31}, HO-, R^{31}-O-, R^{31}-C(O)-O-, R^{31}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{31}-NH-, R^{31}-$N(R^{31})$-, R^{31}-C(O)-NH-, R^{31}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{31}-$S(O)_2$-NH-, R^{31}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{31}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{31}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{31}-NH-C(O)-, R^{31}-$N(R^{31})$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{31}-NH-$S(O)_2$-, R^{31}-$N(R^{31})$-$S(O)_2$-, NC- and a 3-membered to 10-membered, monocyclic, bicyclic or tricyclic ring which is saturated or unsaturated and contains 0, 1, 2 or 3 identical or different hetero ring members chosen from the series consisting of N, $N(R^{32})$, O, S, S(O) and $S(O)_2$, which ring is optionally substituted on ring carbon atoms by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-C(O)-O-, R^{33}-$S(O)_2$-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, H_2N-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-NH-, H_2N-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-, NC-, O_2N-, oxo, phenyl and Het,

provided that the total number of C, N, O and S atoms which is present in the two groups R^{23} and R^{24}, is at least 5;

R^{25} is chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_4)$-alkyl;

R^{26}, independently of each other group R^{26}, is chosen from the series consisting of hydrogen, fluorine, $(C_1$-$C_4)$-alkyl and HO-, or two groups R^{26} bonded to the same

carbon atom together are oxo, or two of the groups R^{26} or one group R^{25} and one group R^{26}, together with the comprised chain members, form a 3-membered to 7-membered monocyclic ring which is saturated and contains 0, 1 or 2 identical or different hetero ring members chosen from the series consisting of N, N(R^{34}), O, S, S(O) and S(O)$_2$, which ring is optionally substituted on ring carbon atoms by one more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine and (C_1-C_4)-alkyl;

R^{31} is chosen from the series consisting of (C_1-C_6)-alkyl, (C_2-C_6)-alkenyl and (C_2-C_6)-alkynyl which are all optionally substituted by one or more identical or different substituents R^{70};

R^{32} and R^{34} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen, R^{35}, R^{35}-S(O)$_2$-, R^{35}-C(O)-, R^{35}-O-C(O)-, phenyl and Het;

R^{50} is chosen from the series consisting of R^{51}-O- and R^{52}-N(R^{53})-;

R^{51} is chosen from the series consisting of hydrogen and R^{54};

R^{52} is chosen from the series consisting of hydrogen, R^{55}, NC- and R^{56}-S(O)$_2$-;

R^{53} is chosen from the series consisting of hydrogen and R^{57};

R^{56} is chosen from the series consisting of R^{58} and phenyl;

R^{60}, independently of each other group R^{60}, is chosen from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl;

R^{70} is chosen from the series consisting of HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, R^{71}-S(O)$_m$-, H_2N-, R^{71}-NH-, R^{71}-N(R^{71})-, R^{71}-C(O)-NH-, R^{71}-C(O)-N(R^{71})-, R^{71}-S(O)$_2$-NH-, R^{71}-S(O)$_2$-N(R^{71})-, HO-C(O)-, R^{71}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{71}-NH-C(O)-, R^{71}-N(R^{17})-C(O)-, H_2N-S(O)$_2$-, R^{71}-NH-S(O)$_2$-, R^{71}-N(R^{71})-S(O)$_2$-, NC-, oxo, phenyl and Het^2;

R^{71}, independently of each other group R^{71}, is chosen from $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_4)$-cycloalkyl and $(C_3\text{-}C_4)$-cycloalkyl-$(C_1\text{-}C_2)$-alkyl-;

Het, independently of each other group Het, is a monocyclic 4-membered to 7-membered heterocyclic ring which comprises 1, 2 or 3 identical or different hetero ring members chosen from the series consisting of N, $N(R^{60})$, O, S, S(O) and $S(O)_2$, which ring is saturated or unsaturated and is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl and R^{70};

Het^1 is a monocyclic 4-membered to 7-membered heterocyclic ring which comprises 1 or 2 identical or different hetero ring members chosen from the series consisting of N, $N(R^{60})$, O, S, S(O) and $S(O)_2$, which ring is saturated and is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl;

Het^2 is a monocyclic 5-membered or 6-membered heterocyclic ring which comprises 1, 2 or 3 identical or different hetero ring members chosen from the series consisting of N, $N(R^{60})$, O and S, which ring is aromatic and is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O- and NC-;

m, independently of each other number m, is an integer chosen from the series consisting of 0, 1 and 2;

phenyl, independently of each other group phenyl, is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O- and NC-, unless specified otherwise;

cycloalkyl, independently of each other group cycloalkyl, and independently of any other substituents on cycloalkyl, is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine and (C_1-C_4)-alkyl;

alkyl, alkenyl and alkynyl, independently of each other group alkyl, alkenyl and alkynyl, and independently of any other substituents on alkyl, alkenyl and alkynyl, is optionally substituted by one or more fluorine substituents;

provided that the compound of the formula I is not 2-[(6,2',4'-trichlorobiphenyl-3-carbonyl)amino]indane-2-carboxylic acid, 2-[6-chloro-[1,1',4',1'']terphenyl-3-carbonyl)amino]indane-2-carboxylic acid, 2-(4-chloro-3-phenylethynyl-benzoylamino)-indane-2-carboxylic, 5-(4-chloro-phenyl)-2-[4-(2-methyl-1H-benzoimidazol-1-ylmethyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid or 5-(4-chloro-phenyl)-2-[4-(2-methyl-1H-benzoimidazol-1-ylmethyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid ethyl ester.

2. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in claim 1, wherein R^3 and R^5 are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen, (C_1-C_4)-alkyl, phenyl-(C_1-C_4)-alkyl- and phenyl.

3. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 and 2, wherein
ring A is a cyclohexane ring, a benzene ring, a pyridine ring, a pyridazine ring or a thiophene ring, wherein the cyclohexane ring is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine and (C_1-C_4)-alkyl, and the benzene ring, the pyridine ring, the pyridazine ring and the thiophene ring are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, R^1, HO-, R^1-O-,

R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_2$-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-$N(R^1)$-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-$N(R^{71})$-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-$N(R^1)$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^1-NH-$S(O)_2$-, R^1-$N(R^1)$-$S(O)_2$-, NC- and O_2N-;

Y is chosen from the series consisting of S, $C(R^{12})=C(R^{13})$, and $C(R^{15})=N$;

Z is $C(R^{16})$.

4. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 to 3, wherein

ring A is a benzene ring, a pyridine ring, a pyrazine or a thiophene ring which rings are all optionally substituted by one or two identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl and $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-;

Y is chosen from the series consisting of S, $C(R^{12})=C(R^{13})$ and $C(R^{15})=N$;

Z is $C(R^{16})$;

R^3 and R^5 are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_4)$-alkyl;

R^4 and R^6 are hydrogen;

R^{12}, R^{13}, R^{15} and R^{16} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen, halogen $(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O- and NC-;

R^{20} is hydrogen.

5. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 to 4, wherein

R^{21} is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, HO-$(C_1$-$C_4)$-alkyl-, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-$S(O)_m$-, H_2N-, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-NH-, di$((C_1$-$C_4)$-alkyl)N-, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-C(O)- and NC-;

R^{22} is a group of the formula II;

$$R^{24}\text{-}R^{23}\text{-} \qquad \text{II}$$

R^{23} is a direct bond or a chain consisting of 2, 3 or 4 chain members of which 0 or 1 chain members are hetero chain members chosen from the series consisting of $N(R^{25})$, O, S, S(O) and $S(O)_2$, and the other chain members are identical or different groups $C(R^{26})(R^{26})$, wherein two adjacent groups $C(R^{26})(R^{26})$ can be connected to each other by a double bond or a triple bond.

6. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 to 5, wherein

R^{24} is a 3-membered to 7-membered monocyclic ring or a 7-membered to 10-membered bicyclic ring, which rings are saturated or unsaturated and contain 0, 1 or 2 identical or different hetero ring members chosen from the series consisting of N, $N(R^{32})$, O, S, S(O) and $S(O)_2$, and which rings are optionally substituted on ring carbon atoms by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, H_2N-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-NH-, H_2N-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)-, NC-, oxo, phenyl and Het;

R^{32} is chosen from the series consisting of hydrogen, R^{35}, R^{35}-C(O)-, R^{35}-O-C(O)- and phenyl.

7. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 to 6, wherein

ring A is a benzene ring, a pyridine ring, a pyrazine or a thiophene ring which rings are all optionally substituted by one or two identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl and (C_1-C_4)-alkyl-O-;

Y is chosen from the series consisting of S, C(R^{12})=C(R^{13}) and C(R^{15})=N;

Z is C(R^{16});

R^3 and R^5 are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl;

R^4 and R^6 are hydrogen;

R^{12}, R^{13}, R^{15} and R^{16} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen, halogen (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O- and NC-;

R^{20} is hydrogen;

R^{21} is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_1-C_4)-alkyl-O-, (C_1-C_4)-alkyl-S(O)$_m$-, H_2N-, (C_1-C_4)-alkyl-NH-, di((C_1-C_4)-alkyl)N-, (C_1-C_4)-alkyl-C(O)- and NC-;

R^{22} is a group of the formula II;

R^{24}-R^{23}- II

R^{23} is a direct bond or a chain consisting of 2, 3 or 4 chain members of which 0 or 1 chain members are hetero chain members chosen from the series consisting of $N(R^{25})$, O, S, S(O) and $S(O)_2$, and the other chain members are identical or different groups $C(R^{26})(R^{26})$, wherein two adjacent groups $C(R^{26})(R^{26})$ can be connected to each other by a double bond or a triple bond;

R^{24} is a 3-membered to 7-membered monocyclic ring or a 7-membered to 10-membered bicyclic ring, which rings are saturated or unsaturated and contains 0, 1 or 2 identical or different hetero ring members chosen from the series consisting of N, $N(R^{32})$, O, S, S(O) and $S(O)_2$, which ring is optionally substituted on ring carbon atoms by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)-, NC-, oxo, phenyl and Het;

R^{32} is chosen from the series consisting of hydrogen, R^{35}, R^{35}-C(O)-, R^{35}-O-C(O)- and phenyl.

8. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 to 7, wherein

ring A is a benzene ring which is optionally substituted by one or two identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl and $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-;

Y is $C(R^{12})=C(R^{13})$;

Z is $C(R^{16})$;

R^3, R^4, R^5 and R^6 are hydrogen;

R^{12}, R^{13} and R^{16} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O- and NC-;

R^{20} is hydrogen;

R^{21} is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-(C_1-C_4)-alkyl-, (C_1-C_4)-alkyl-O-, (C_1-C_4)-alkyl-S(O)$_m$-, (C_1-C_4)-alkyl-C(O)- and NC-;

R^{22} is a group of the formula II;

$$R^{24}\text{-}R^{23}\text{-} \qquad \text{II}$$

R^{23} is a direct bond or a chain consisting of 2, 3 or 4 chain members of which 0 or 1 chain members are hetero chain members chosen from the series consisting of N(R^{25}), O, S, S(O) and S(O)$_2$, and the other chain members are identical or different groups C(R^{26})(R^{26});

R^{24} is a benzene ring which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-S(O)$_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-N(R^{33})-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-S(O)$_2$-NH-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-N(R^{33})-C(O)- and NC-;

provided that the total number of C, N, O and S atoms which is present in the two groups R^{23} and R^{24}, is at least 5;

R^{25} is chosen from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl;

R^{26}, independently of each other group R^{26}, is chosen from the series consisting of hydrogen, fluorine, (C_1-C_4)-alkyl and HO-, or two of the groups R^{26} which are bonded

to the same carbon atom in the chain, together with the carbon atom carrying them, form a cyclopropane ring;

R^{33} is, independently of each other group R^{33}, chosen from the series consisting of $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl and $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl-$(C_1\text{-}C_2)$-alkyl-, which are all optionally substituted by one or more identical or different substituents R^{70};

R^{50} is chosen from the series consisting of R^{51}-O- and R^{52}-N(R^{53})-;

R^{51} is chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl;

R^{52} is chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl;

R^{53} is chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl;

R^{70} is chosen from the series consisting of HO- and R^{71}-O-;

R^{71} is $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl;

m, independently of each other number m, is an integer chosen from the series consisting of 0 and 2;

cycloalkyl, independently of each other group cycloalkyl, and independently of any other substituents on cycloalkyl, is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl;

alkyl, independently of each other group alkyl, and independently of any other substituents on alkyl, is optionally substituted by one or more fluorine substituents.

9. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a

physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 to 7, chosen from

2-[4-methylsulfanyl-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,

2-[4-acetyl-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,

2-[4-ethyl-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,

2-[4-ethoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,

2-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,

2-{4-methoxy-3-[2-(3-trifluoromethylsulfanyl-phenyl)-ethoxy]-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid,

2-[4-methoxy-3-(1-m-tolyl-cyclopropylmethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,

2-{3-[2-(3-cyano-phenyl)-ethoxy]-4-methoxy-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid,

5-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[c]thiophene-5-carboxylic acid,

5-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophene-5-carboxylic acid,

2-{[5-acetyl-4-(2-m-tolyl-ethoxy)-thiophene-2-carbonyl]-amino}-indane-2-carboxylic acid,

2-[3-fluoro-4-methoxy-5-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,

2-[4-methoxy-3-(2-m-tolyloxy-ethyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,

2-[4-methoxy-3-(3-m-tolyl-propyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,

5-fluoro-2-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,

2-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-5,6-dimethyl-indane-2-carboxylic acid,

2-[4-cyano-3-(2-m-tolyl-ethoxy)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,

2-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethylamino)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,

2-{3-[2-(3-chloro-phenyl)-ethoxy]-4-methyl-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid,

2-[4-methoxy-3-(2-m-tolyl-ethylsulfanyl)-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,

2-[3-(2-m-tolyl-ethoxy)-4-trifluoromethyl-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid,

2-{3-[2-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-ethoxy]-4-trifluoromethyl-benzoylamino}-indane-2-carboxylic acid,

2-(3-{2-[3-(2-hydroxy-ethyl)-phenyl]-ethoxy}-4-methoxy-benzoylamino)-indane-2-carboxylic acid,

2-{[6-methoxy-5-(2-m-tolyl-ethoxy)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-indane-2-carboxylic acid,

2-[(3'-methanesulfonylamino-6-methoxy-biphenyl-3-carbonyl)-amino]-indane-2-carboxylic acid,

2-[(3'-dimethylaminosulfonylamino-6-methoxy-biphenyl-3-carbonyl)-amino]-indane-2-carboxylic acid,

2-[(6-methoxy-3'-trifluoromethoxy-biphenyl-3-carbonyl)-amino]-indane-2-carboxylic acid,

2-[(3'-cyanomethyl-6-methoxy-biphenyl-3-carbonyl)-amino]-indane-2-carboxylic acid,

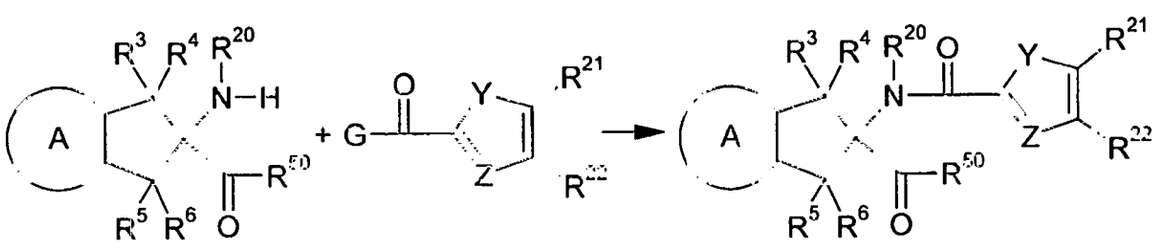
2-[(3'-isopropyl-6-methoxy-biphenyl-3-carbonyl)-amino]-indane-2-carboxylic acid,

2-[(3'-chloro-6-methoxy-2'-methyl-biphenyl-3-carbonyl)-amino]-indane-2-carboxylic acid,

2-{[5-(3-chloro-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-indane-2-carboxylic acid, and

2-[3-(2,2-difluoro-2-phenyl-ethoxy)-4-methoxy-benzoylamino]-indane-2-carboxylic acid.

10. A process for the preparation of a compound of the formula I or a physiologically acceptable salt thereof or a physiologically solvate of any of them as claimed in any one or more of claims 1 to 9, comprising reacting a compound of the formula III with a compound of the formula IV,



III IV I

wherein the ring A and the groups Y, Z, R^3 to R^6, R^{20} to R^{22} and R^{50} in the compounds of the formulae III and IV are defined as in the compounds of the formula I and additionally functional groups can be present in protected form or in the form of a precursor group, and the group G in the compound of the formula IV is HO-, (C_1-C_4)-alkyl-O- or halogen.

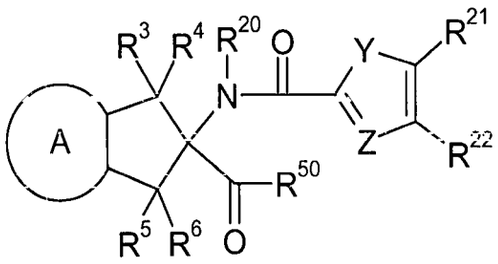
11. A compound of the formula I as claimed in any one or more of claims 1 to 9 or a physiologically acceptable salt thereof or a physiologically acceptable solvate of any of them for use as a pharmaceutical.

12. A pharmaceutical composition, which comprises at least one compound of the formula I as claimed in any one or more of claims 1 to 9 or a physiologically acceptable salt thereof or a physiologically acceptable solvate of any of them and a pharmaceutically acceptable carrier.

13. Use of a compound of the formula I as claimed in any one or more of claims 1 to 9 or a physiologically acceptable salt thereof or a physiologically acceptable solvate of any of them for the manufacture of a medicament for the treatment of cardiovascular diseases, heart failure, cardiomyopathy, myocardial infarction, myocardial remodeling, vascular remodeling, hypertension, atherosclerosis, peripheral arterial occlusive disease, restenosis, thrombosis, vascular permeability disorders, inflammatory diseases, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal diseases, renal papillary necrosis, renal failure, pulmonary diseases, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, acute respiratory dystress syndrome, immunological diseases, allergic diseases, tumor growth, metastasis, metabolic diseases, fibrotic diseases, pulmonary fibrosis, cardiac fibrosis, vascular fibrosis, perivascular fibrosis, renal fibrosis, liver fibrosis, fibrosing skin conditions, psoriasis, pain, pruritus, retinal ischemia/reperfusion damage, macular degeneration, psychiatric disorders, neurodegenerative diseases, cerebral nerve disorders, peripheral nerve disorders, endocrinic disorders, hyperthyroidism, scarring disorders or would healing disorders, or for cardioprotection or renoprotection.

Derivados de ácido ciclopentanocarboxílico condensados sustituidos con acilamino y su uso como productos farmacéuticos

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I,



I

en la que A, Y, Z, R^3 a R^6, R^{20} a R^{22} y R^{50} tienen los significados que se indican a continuación, que son valiosos compuestos activos farmacéuticos. Específicamente, son inhibidores del receptor del gen de diferenciación endotelial 2 (Edg-2, EDG2), que es activado por ácido lisofosfatídico (LPA) y también se denomina receptor LPA_1, y son útiles para el tratamiento de enfermedades tales como aterosclerosis, infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca, por ejemplo. La invención se refiere además a procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I, a su uso y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

El LPA es un grupo de derivados de lisofosfolípidos endógenos, incluyendo el 3-fosfato de 1-oleoil-sn-glicerol, por ejemplo. El LPA activa los receptores acoplados a la proteína G (GPCR) de la familia de los receptores del gen de diferenciación endotelial que pertenecen a los receptores de lisofosfolípidos. La señalización de LPA ejerce una diversidad de respuestas biológicas pleiotrópicas en muchos tipos celulares diferentes que interfieren con procesos tales como la proliferación celular, el crecimiento celular, la hipertrofia celular, re-diferenciación, retracción celular, contracción celular, migración celular, inflamación o supervivencia celular. La familia del receptor Edg, originalmente identificada como una familia de GPCR huérfanos, actualmente comprende ocho miembros diferentes que recientemente se denominaron de acuerdo con su respectivo ligando como receptores LPA o receptores S1P (receptores de esfingosina-1-fosfato). De acuerdo con la

nomenclatura de la International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR), los receptores LPA Edg-2, Edg-4 y Edg-7 también se denominan ahora receptores LPA_1, LPA_2 y LPA_3 (cf. I. Ishii et al., Annu. Rev. Biochem. 73 (2004), 321-354).

El LPA se genera principalmente en el compartimiento extracelular mediante diferentes vías predominantemente por la autotoxina del factor de motilidad de células de cáncer que recientemente se descubrió que es idéntica a la lisofosfolipasa D. El LPA puede también generarse por rutas alternativas que implican la hidrólisis de fosfolipasa (PLA_1 y PLA_2) u otros mecanismos tales como la síntesis de fosfolípidos *de novo*. Si bien el LPA, a diferencia de otros fosfolípidos, es altamente soluble en agua, en el plasma es transportado por diferentes proteínas de unión, tales como albúmina y gelsolina, que exhiben una gran afinidad hacia el LPA y desde donde puede liberarse. Bajo condiciones patofisiológicas, las concentraciones de LPA pueden elevarse hasta un nivel indeseable y, en consecuencia, aumentar la señalización mediada por LPA y conducir a procesos perjudiciales tales como la proliferación celular anormal, por ejemplo. El bloqueo de la señalización de LPA, por ejemplo con inhibidores de Edg-2, permite prevenir dichos procesos.

Por ejemplo, el aumento de la liberación de LPA se observó durante la activación de plaquetas y la coagulación sanguínea y en sitios de inflamación (T. Sano et. al., J. Biol. Chem. 277 (2002), 21197-21206). Después de un infarto de miocardio agudo (AMI) en seres humanos, los niveles en suero de LPA se elevaron significativamente en seres humanos hasta concentraciones aproximadamente 6 veces mayores, y el LPA se consideró implicado en los procesos patofisiológicos del sistema cardiovascular relacionados con AMI (X. Chen et al., Scand. J. Clin. Lab. Invest. 63 (2003), 497-503). En otras investigaciones, se confirmó la importancia del LPA y su receptor Edg-2 para los procesos patofisiológicos después del infarto de miocardio, tales como remodelación cardiaca, y para la prevención de la hipertrofia cardiaca y la insuficiencia cardiaca (J. Chen et al., J. Cell. Biochem. 103 (2008), 1718-1731). Se demostró que el LPA se genera durante la oxidación leve de las partículas de lipoproteína de baja densidad (LDL) y que se acumula en el núcleo lípido de las

placas ateroscleróticas humanas (W. Siess et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 96 (1999), 6931-6936). Además, se identificó el LPA como un importante componente bioactivo de moxLDL (lipoproteína de baja densidad levemente oxidada) que conduce a la activación de plaquetas, y se demostró que los efectos del LPA, la moxLDL o los extractos del núcleo de lípidos de placas ateroscleróticas humanas sobre la agregación plaquetaria podrían ser anulados por el inhibidor del receptor Edg-2/Edg-7 dioctanoilglicerol pirofosfato DGPP(8:0), implicando una función causante de la señalización del receptor Edg mediada por LPA en la agregación plaquetaria y la utilidad de dichos inhibidores del receptor de LPA en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (E. Rother et al., Circulation 108 (2003), 741-747).

Otros hallazgos destacan el rol perjudicial del LPA durante el inicio y la progresión de enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis, remodelación ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca. El LPA conduce a respuestas inflamatorias mediadas por NFκB (factor nuclear kappa B) sensibles a la toxina pertusis de células endoteliales que incluyen aumento de quimiocinas como la proteína 1 quimiotaxina de monocitos (MCP-1) e interleucina 8 (IL8) (A. Palmetshofer et al., Thromb. Haemost. 82 (1999), 1532-1537) y exposición de moléculas de adhesión celular endotelial como la selectina E o la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1) (H. Lee et al., Am. J. Physiol. 287 (2004), C1657-C1666). Los datos directos sobre la implicación de los receptores Edg-2 surgen de estudios recientes que demuestran que el LPA induce a estrés oxidativo en células de músculo liso vasculares que se atenuó mediante la inhibición farmacológica por DGPP(8:0) o THG1603, un antagonista del receptor Edg-2 específico (U. Kaneyuki et al., Vascular Pharmacology 46 (2007), 286-292; S. Brault et al., Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 292 (2007), R1174-R1183). En células de músculo liso vasculares, el LPA conduce a liberación de Ca^{2+} sensible a la toxina de pertusis, a activación de la proteína cinasa activada por mitógenos 42 kDa (p42MAPK) y a proliferación celular (S. Seewald et al., Atherosclerosis 130 (1997), 121-131). Se demostró que la inyección intravascular de LPA induce la formación neoíntima *in vivo* (K. Yoshida et al., Circulation 108 (2003),1746-1752). En miocitos cardiacos adultos aislados, el LPA conduce a hipertrofia celular y a activación de diferentes

cinasas conocidas por ser relevantes para una respuesta hipertrófica (Y.-J. Xu et al., Biochemical Pharmacology 59 (2000), 1163-1171). Los estudios en miocitos neonatales confirmaron la función de un LPA en la inducción de hipertrofia y revelaron la relevancia de una vía dependiente de la cinasa rho (R. Hilal-Dandan et al., J. Mol. Cell. Cardiol. 36 (2004), 481-493). La relevancia de la cinasa rho destaca la implicación de los receptores Edg-2 que, a diferencia de otros receptores Edg-7, se acoplan a las proetínas $G_{\alpha 12/13}$. El LPA atenúa además la fuerza de contracción en preparaciones ventriculares y atriales de miocardio humano y obstaculiza el acortamiento fraccionado inducido por isoprenalina de miocitos ventriculares de rata aislados. Estos últimos efectos se revirtieron después de la pre-incubación con toxina de pertusis, indicando la relevancia de una vía mediada por GPCR y $G_{\alpha i/0}$-(B. Cremers et al., J. Mol. Cell. Cardiol. 35 (2003), 71-80). Se descubrió también que el LPA conduce a una potenciación de la generación y proliferación de la matriz de fibroblastos cardiacos (J. Chen et al., FEBS Letters 580 (2006), 4737-4745).

La importancia de influenciar la señalización del receptor Edg-2 y los efectos mediados por el LPA para muchas enfermedades fue confirmada por enfoques farmacológicos que usan compuestos de herramientas específicas o ratones con genes inactivados del receptor Edg-2 o por silenciación experimental de los receptores Edg-2. Por ejemplo, la relevancia de los receptores Edg activados por LPA para enfermedades renales se demostró mediante diferentes clases de inhibidores del receptor Edg-2/Edg-7. En un enfoque, se demostró que la respuesta proliferativa de células mesangiales inducida por LPA podría inhibirse mediante el compuesto DGPP(8:0) (Y. Xing et al., Am. J. Physiol. Cell Physiol. 287 (2004), F1250-F1257). En otro enfoque que usa el inhibidor del receptor Edg-2/Edg-7, VPC12249, se demostró en un modelo *in vivo* de reperfusión de isquemia renal de ratón que el LPA exhibe un rol dual en la renoprotección. Si bien se demostró que la señalización del receptor Edg-4 es beneficiosa, la señalización de los receptores Edg-2 y Edg-7 agravó la lesión renal, muy probablemente debido a la potenciación de infiltración de leucocitos hacia el tejido renal y, en consecuencia, debería bloquearse para tratar o prevenir la isquemia/insuficiencia renal aguda inducida por reperfusión (M. D. Okusa et al., Am. J. Physiol. Renal Physiol. 285 (2003), F565-

F574). El rol crucial de los receptores Edg-2 en el desarrollo de fibrosis tubulointersticial se confirmó en un modelo de obstrucción uretral unilateral (J. P. Pradere et al., J. Am. Soc. Nephrol. 18 (2007), 3110-3118). En este modelo, la lesión renal se atenuó en ratones con genes inactivados del receptor Edg-2 o por tratamiento farmacológico con el inhibidor del receptor Edg-2/Edg-7, Ki16425. El impacto del sistema receptor de LPA/Edg-2 en fibrosis pulmonar y fuga vascular se confirmó recientemente por el hallazgo de que el contenido bioactivo de LPA aumentó en el fluido broncoalveolar de seres humanos que padecen fibrosis pulmonar idiopática. Los ratones con genes inactivados del receptor Edg-2 estuvieron protegidos contra lesión pulmonar inducida por bleomicina y fuga vascular, según lo comparado con camadas salvajes (A. M. Tager et al., Nat. Med. 14 (2008), 45-54).

Se demostró recientemente la implicación directa de los receptores Edg-2 en la progresión de metástasis ósea *in vivo*. La progresión se redujo bajo tratamiento farmacológico con el inhibidor de los receptores Edg-2/Edg-7, Ki16425, como también después de la silenciación específica de los receptores Edg-2 en el mismo orden de magnitud (A. Boucharaba et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 103 (2006), 9643-9648). La relevancia de los receptores Edg-2 también se demostró *in vitro* con respecto a la proliferación de células de cáncer de próstata y potencial metastásico de células de carcinoma de colon humano (R. Guo et al., Endocrinology 147 (2006), 4883-4892; D. Shida et al., Cancer Res. 63 (2003), 1706-1711).

La relevancia de la señalización del receptor Edg-2 mediado por LPA se demostró también en un modelo *in vivo* de dolor neuropático. La inyección intratecal de LPA imitó las alteraciones conductuales, morfológicas y bioquímicas similares a aquellas observadas después de una lesión nerviosa periférica. Se demostró la función no redundante de los receptores Edg-2 en ratones deficientes del receptor Edg-2 que no desarrollaron síntomas de dolor neuropático después de una lesión nerviosa. Por lo tanto, la señalización del receptor Edg-2 se considera crucial en el inicio del dolor neuropático (M. Inoue et al., Nat. Med. 10 (2004), 712-718). Por lo tanto, es obvio

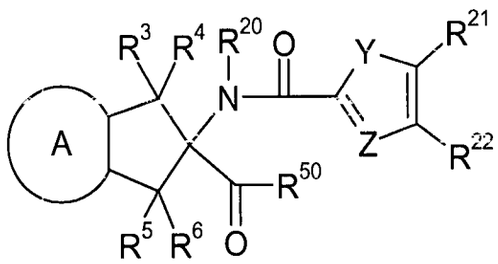
que la inhibición del receptor Edg-2 y los efectos del LPA por inhibidores adecuados es un enfoque atractivo para tratar diversas enfermedades.

Ya se han descrito ciertos compuestos que exhiben actividad inhibidora de Edg-2. Por ejemplo, como compuestos relacionados estructuralmente al LPA, se pueden mencionar los compuestos DGPP(8:0) o VPC12249 anteriormente mencionados. En los documentos WO 02/29001 y WO 2005/115150, se describen compuestos amino que comprenden un grupo fosfato, un grupo fosfonato o un grupo hidroxi, que tienen actividad como agonistas o antagonistas de los receptores de LPA. Los compuestos azol antagonistas del receptor de LPA, que se caracterizan por un grupo carbamato en la posición 4 del anillo azol, se describen en el documento EP 1258484. El uso de los compuestos azol, otros heterociclos y otros compuestos para modular los receptores Edg-2, Edg-3, Edg-4 y Edg-7 se describe en el documento WO 03/062392. Los compuestos que tienen actividad antagonista del receptor de LPA, especialmente Edg-2, y que comprenden un resto β-alanina que porta un grupo bifenil-2-carbonilo en el grupo amino, o un grupo alcohol y por lo menos tres grupos cíclicos, se describen en los documentos EP 1533294 y EP 1695955, respectivamente. Pero aún existe la necesidad de otros inhibidores de Edg-2 que exhiban un perfil de propiedades favorable y se puedan utilizar en el tratamiento de enfermedades tales como las mencionadas anteriormente y otras enfermedades en las que la señalización de LPA y los receptores Edg-2 desempeñan una función. La presente invención satisface esta necesidad de proveer los derivados de ácido ciclopentanocarboxílico sustituidos con acilamino de fórmula I que se definen a continuación.

Determinados derivados de ácido ciclopentanocarboxílico condensados sustituidos con acilamino que difieren estructuralmente de los compuestos de la invención, ya se han descrito, como el compuesto ácido 2-benzoilamino-indano-2-carboxílico en R. Lohmar et al., Chem. Ber. 113 (1980), 3706-3715. Los ácidos 2-acilamino-indano-2-carboxílicos que se caracterizan por un sustituyente arilo o heteroarilo en el anillo benceno del resto indano y que controlan la función del receptor GPR34 e inhiben así la liberación de histamina, se han descrito en el documento WO 2006/088246

(EP 1849465), entre ellos los compuestos de fórmula I en la que el anillo ciclopentano condensado representado en la fórmula I junto con el anillo A es un anillo indano que porta un sustituyente 4-clorofenilo en la posición 5, los grupos R^3 a R^6 y R^{20} son hidrógeno, el grupo R^{50} es hidroxi o etoxi y el residuo cíclico que contiene los grupos Y, Z, R^{21} y R^{22} es 4-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-ilmetil)-fenilo, donde el residuo puede también designarse 4-(2-metil-benzoimidazol-1-ilmetil)-fenilo. Los compuestos de fórmula I en la que el anillo ciclopentano condensado representado en la fórmula I junto con el anillo A es un anillo indano no sustituido, los grupos R^3 a R^6 y R^{20} son hidrógeno, el grupo R^{50} es hidroxi y el residuo cíclico que contiene los grupos Y, Z, R^{21} y R^{22} es 6,2',4'-triclorobifenil-3-ilo, 6-cloro-[1,1',4',1"]terpenil-3-ilo o 4-cloro-3-(2-feniletinil)-fenilo, se han descrito en el documento WO 2006/044975 que se refiere a agentes antitumorales.

Un sujeto de la presente invención es un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos,



I

en el que

el anillo A es un anillo cicloalcano de 3 a 7 miembros, un anillo benceno o un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende 1 ó 2 miembros de anillo hetero idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, N(R^0), O y S, donde el anillo cicloalcano está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4), y el anillo benceno y los anillos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes idénticos

o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_2$-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-$N(R^1)$-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-$N(R^{71})$-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-$N(R^1)$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^1-NH-$S(O)_2$-, R^1-$N(R^1)$-$S(O)_2$-, NC-, O_2N-, fenilo y Het;

Y se selecciona de la serie que consiste en $N(R^{10})$, S, O, $C(R^{12})=C(R^{13})$, $N=C(R^{14})$ y $C(R^{15})=N$;

Z se selecciona de la serie que consiste en N y $C(R^{16})$;

R^0 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y R^2;

R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} y R^{58} se seleccionan, independientemente de cada grupo R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} y R^{58}, de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)alquilo (C_1-C_4) que están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{70} idénticos o diferentes;

R^3 y R^5 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), fenil-alquilo (C_1-C_4), fenilo e hidroxi;

R^4 y R^6 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^{10} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y R^{11};

R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} y R^{16} se seleccionan, independientemente uno de otro, de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$-, H_2N-, alquil (C_1-C_4)-NH-, alquil (C_1-C_4)-N(alquilo (C_1-C_4))-, alquil (C_1-C_4)-C(O)-, NC- y O_2N-;

R^{20} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

uno de los grupos R^{21} y R^{22} es un grupo de fórmula II

$$R^{24}\text{-}R^{23}\text{-} \qquad \text{II}$$

y el otro de los grupos R^{21} y R^{22} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, R^{30}, HO-, R^{30}-O-, R^{30}-C(O)-O-, R^{30}-$S(O)_2$-O-, R^{30}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{30}-NH-, R^{30}-$N(R^{30})$-, R^{30}-C(O)-NH-, R^{30}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{30}-$S(O)_2$-NH-, R^{30}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{30}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{30}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{30}-NH-C(O)-, R^{30}-$N(R^{30})$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{30}-NH-$S(O)_2$-, R^{30}-$N(R^{30})$-$S(O)_2$-, NC-, O_2N- y Het^1;

R^{23} es un enlace directo o una cadena que consiste en 1 a 5 miembros de cadena donde 0, 1 ó 2 miembros de la cadena son miembros de cadena hetero idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O, S, S(O) y $S(O)_2$, pero dos miembros de cadena hetero pueden estar presentes en posiciones adyacentes solamente si uno de ellos se selecciona de la serie que consiste en S(O) y $S(O)_2$ y el otro se selecciona de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y S, y los otros miembros de cadena son grupos $C(R^{26})(R^{26})$ idénticos o diferentes, donde dos grupos adyacentes $C(R^{26})(R^{26})$ pueden conectarse entre sí por un doble enlace o un triple enlace;

R^{24} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, R^{31}, HO-, R^{31}-O-, R^{31}-C(O)-O-, R^{31}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{31}-NH-, R^{31}-$N(R^{31})$-, R^{31}-C(O)-NH-, R^{31}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{31}-$S(O)_2$-NH-, R^{31}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{31}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{31}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{31}-NH-C(O)-, R^{31}-$N(R^{31})$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{31}-NH-$S(O)_2$-, R^{31}-$N(R^{31})$-$S(O)_2$-, NC- y un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 a 10 miembros que está saturado o insaturado y contiene 0, 1, 2 ó 3 miembros de anillo hetero idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, $N(R^{32})$, O, S, S(O) y $S(O)_2$, donde el anillo está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-C(O)-O-, R^{33}-$S(O)_2$-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-,

H_2N-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-NH-, H_2N-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-, NC-, O_2N-, oxo, fenilo y Het,

siempre que el número total de átomos C, N, O y S presente en los dos grupos R^{23} y R^{24}, sea por lo menos 5;

R^{25} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^{26}, independientemente de cada grupo R^{26}, se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) y HO-, o dos grupos R^{26} unidos al mismo átomo de carbono son oxo, o dos de los grupos R^{26} o un grupo R^{25} y un grupo R^{26}, junto con los miembros de cadena comprendidos, forman un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros que está saturado y contiene 0, 1 ó 2 miembros de anillo hetero idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, $N(R^{34})$, O, S, S(O) y $S(O)_2$, donde el anillo está opcionalmente sustituido en átomos de carbono del anillo por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

R^{31} se selecciona de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6) y alquinilo (C_2-C_6), todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{70} idénticos o diferentes;

R^{32} y R^{34} se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno, R^{35}, R^{35}-$S(O)_2$-, R^{35}-C(O)-, R^{35}-O-C(O)-, fenilo y Het;

R^{50} se selecciona de la serie que consiste en R^{51}-O- y R^{52}-$N(R^{53})$-;

R^{51} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y R^{54};

R^{52} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, R^{55}, NC- y R^{56}-$S(O)_2$-;

R^{53} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y R^{57};

R^{56} se selecciona de la serie que consiste en R^{58} y fenilo;

R^{60}, independientemente de cada grupo R^{60}, se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^{70} se selecciona de la serie que consiste en HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, R^{71}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{71}-NH-, R^{71}-$N(R^{71})$-, R^{71}-C(O)-NH-, R^{71}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{71}-$S(O)_2$-NH-, R^{71}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, HO-C(O)-, R^{71}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{71}-NH-C(O)-, R^{71}-$N(R^{17})$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{71}-NH-$S(O)_2$-, R^{71}-$N(R^{71})$-$S(O)_2$-, NC-, oxo, fenilo y Het^2;

R^{71}, independientemente de cada grupo R^{71}, se selecciona entre alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_4) y cicloalquil (C_3-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-;

Het, independientemente de cada grupo Het, es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros monocíclico que comprende 1, 2 ó 3 miembros de anillo hetero idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, $N(R^{60})$, O, S, S(O) y $S(O)_2$, donde el anillo está saturado o insaturado y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y R^{70};

Het_1 es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros monocíclico que comprende 1 ó 2 miembros de anillo hetero idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, $N(R^{60})$, O, S, S(O) y $S(O)_2$, donde el anillo está saturado y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

Het^2 es un anillo heterocíclico de 5 miembros o 6 miembros monocíclico que comprende 1, 2 ó 3 miembros de anillo hetero idénticos o diferentes de la serie que consiste en N, $N(R^{60})$, O y S, donde el anillo es aromático y está opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y NC-;

m, independientemente de cada número m, es un número entero seleccionado de la serie que consiste en 0, 1 y 2;

fenilo, independientemente de cada grupo fenilo, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y NC-, a menos que se especifique lo contrario;

cicloalquilo, independientemente de cada grupo cicloalquilo, e independientemente de cualquier otro sustituyente en el cicloalquilo, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de flúor y alquilo (C_1-C_4);

alquilo, alquenilo y alquinilo, independientemente del grupo alquilo, alquenilo y alquinilo, e independientemente de cualquier otro sustituyente en alquilo, alquenilo y alquinilo, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

siempre que el compuesto de fórmula I no sea ácido 2-[(6,2',4'-triclorobifenil-3-carbonil)amino]indo-2-carboxílico, ácido 2-[6-cloro-[1,1',4',1'']terfenil-3-carbonil)amino]indano-2-carboxílico, ácido 2-(4-cloro-3-feniletinil-benzoilamino)-indano-2-carboxílico, ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-ilmetil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico o éster etílico de ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-ilmetil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico.

Si los elementos estructurales tales como grupos, sustituyentes o números, por ejemplo, pueden ocurrir varias veces en los compuestos de fórmula I, son todos independientes unos de otros y en cada caso tienen cualquiera de los significados indicados y pueden, en cada caso, ser idénticos o diferentes de cualquier otro

elemento. En un grupo dialquilamino, por ejemplo, los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes.

Los grupos alquilo, es decir residuos hidrocarbonados saturados, pueden ser lineales (de cadena lineal) o ramificados. Esto también se aplica si estos grupos están sustituidos o son parte de otro grupo, por ejemplo, un grupo alquil-O- (grupo alquiloxi, grupo alcoxi) o un grupo alquilo sustituido con HO (grupo hidroxialquilo). Dependiendo de la respectiva definición, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo puede ser 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, o 1, 2, 3 ó 4, o 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1. Los ejemplos de alquilo son metilo, etilo, propilo que incluye n-propilo e isopropilo, butilo que incluye n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, pentilo que incluye n-pentilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo y terc-pentilo, y hexilo que incluye n-hexilo, 3,3-dimetilbutilo e isohexilo. Los ejemplos de grupos alquil-O son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, n-pentoxi. Los ejemplos de alquil-$S(O)_m$- son metilsulfanilo- (CH_3-S-), metanosulfinilo- (CH_3-S(O)-), metanosulfonilo (CH_3-$S(O)_2$-), etilsulfanilo- (CH_3-CH_2-S-), etanosulfinilo- (CH_3-CH_2-S(O)-), etanosulfonilo (CH_3-CH_2-$S(O)_2$-), 1-metiletilsulfanilo- ((CH_3)$_2$CH-S-), 1-metiletanosulfinilo- ((CH_3)$_2$CH-S(O)-), 1-metiletanosulfonilo ((CH_3)$_2$CH-$S(O)_2$-). En una realización de la invención, el número m se selecciona entre 0 y 2, en donde todos los números m son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes. En otra realización, el número m en cualquier caso en el que ocurra es, independiente de su significado en otros casos en los que ocurra, 0. En otra realización, el número m en cualquier caso en el que ocurra es, independiente de su significado en otros casos en los que ocurra, 2.

Un grupo alquilo sustituido puede estar sustituido en cualquier posición, siempre que el respectivo compuesto sea lo suficientemente estable y adecuado como compuesto activo farmacéutico. El pre-requisito de que un grupo específico y un compuesto de fórmula I sean lo suficientemente estables y adecuados como compuesto activo farmacéutico se aplica en general y con respecto a las definiciones de todos los grupos en los compuestos de fórmula I. Si un grupo alquilo que está opcionalmente monosustituido con uno o más sustituyentes flúor, puede no estar

sustituido, es decir, no portar sustituyentes flúor, o sustituido, por ejemplo por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 sustituyentes flúor, o por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes flúor, que pueden estar ubicados en cualquier posición. Por ejemplo, en un grupo alquilo sustituido con fluoro, uno o más grupos metilo pueden portar tres sustituyentes flúor cada uno y estar presentes como grupos trifluorometilo, y/o uno o más grupos metileno (CH_2) pueden portar dos sustituyentes flúor cada uno y estar presentes como grupos difluorometileno. Las explicaciones con respecto a la sustitución de un grupo por flúor también se aplican si el grupo porta adicionalmente otros sustituyentes y/o es parte de otro grupo, por ejemplo de un grupo alquil-O-. Los ejemplos de grupos alquilo sustituidos con fluoro son trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo y heptafluoroisopropilo. Los ejemplos de grupos alquil-O sustituidos con fluoro son trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi. Los ejemplos de grupos alquil-$S(O)_m$- sustituidos con fluoro son trifluorometilsulfanilo- (CF_3-S-), trifluorometanosulfinilo- (CF_3-S(O)-) y trifluorometanosulfonilo (CF_3-$S(O)_2$-).

Las explicaciones anteriormente expuestas con respecto a los grupos alquilo se aplican de manera correspondiente a residuos hidrocarbonados insaturados, es decir grupos alquenilo, que en una realización de la invención contienen un doble enlace, y grupos alquinilo, que en una realización de la invención contienen un triple enlace. Por lo tanto, por ejemplo, los grupos alquenilo y alquinilo pueden asimismo ser lineales o ramificados, y los grupos alquenilo y alquinilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualquier posición, siempre que el compuesto resultante sea lo suficientemente estable y adecuado como compuesto activo farmacéutico. Los dobles enlaces y triples enlaces pueden estar presentes en cualquier posición. El número de átomos de carbono en un grupo alquenilo o alquinilo puede ser 1,2, 3, 4, 4, 5, 6, 7 u 8. Los ejemplos de alquenilo y alquinilo son etenilo (vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (alilo), but-2-enilo, 2-metilprop-2-enilo, 3-metilbut-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, 4-metilhex-4-enilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo (propargilo), but-2-inilo, but-3-inilo, 4-metilpent-2-inilo, hex-4-inilo y hex-5-inilo. En una realización de la invención, un grupo alquenilo o alquinilo contiene por lo menos tres átomos de

carbono y está unido al resto de la molécula por un átomo de carbono que no es parte de un doble enlace ni un triple enlace.

Las explicaciones anteriores con respecto a grupos alquilo se aplican en forma correspondiente a grupos alcanodiilo (grupos alquilo divalentes) incluyendo cadenas de uno o más grupos $C(R^{26})(R^{26})$ donde estos últimos como tales y las cadenas de dichos grupos son grupos alcanodiilo en caso de que R^{26} se seleccione entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), o son grupos alcanodiilo sustituidos en caso de que cualquiera de los grupos R^{26} tenga un significado diferente de hidrógeno y alquilo (C_1-C_4). Asimismo, la parte alquilo de un grupo alquilo sustituido puede también considerarse un grupo alcanodiilo. Por lo tanto, los grupos alcanodiilo pueden también ser lineales o ramificados, los enlaces a los grupos adyacentes pueden ubicarse en cualquier posición y pueden comenzar desde el mismo átomo de carbono o desde átomos de carbono diferentes, y pueden sustituirse con sustituyentes flúor. Los ejemplos de grupos alcanodiilo son $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$. Los ejemplos de grupos alcanodiilo sustituidos con fluoro, que pueden contener 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes flúor, por ejemplo, son $-CHF-$, $-CF_2-$, $-CF_2-CH_2-$, $-CH_2-CF_2-$, $-CF_2-CF_2-$, $-CF(CH_3)-$, $-C(CF_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CF_2-$, $-CF_2-C(CH_3)_2-$. Además, las explicaciones anteriores se aplican de forma correspondiente a residuos divalentes de hidrocarburos insaturados, es decir, grupos alcanodiilo insaturados tales como grupos alquenodiilo y grupos alquinodiilo, donde los grupos pueden ocurrir en el grupo R^{23} en caso de que dos grupos adyacentes $C(R^{26})(R^{26})$ estén conectados entre sí por un doble enlace o un triple enlace y donde los grupos en una realización de la invención contienen un doble enlace o un triple enlace, respectivamente, que puede estar presente en cualquier posición, y donde los grupos están opcionalmente sustituidos por sustituyentes flúor. Los ejemplos de dichos grupos divalentes insaturados son $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-C\equiv C-$, $-C\equiv C-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$.

El número de átomos de carbono del anillo en un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) puede ser 3, 4, 5, 6 ó 7. Los ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los grupos cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) pueden no estar sustituidos, es decir, no portar sustituyentes alquilo, o estar sustituidos, por ejemplo por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes alquilo (C_1-C_4) idénticos o diferentes, por ejemplo por grupos metilo, donde los sustituyentes pueden estar ubicados en cualquier posición. Los ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo son 1-metilciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, 1-metilciclopentilo, 2,3-dimetilciclopentilo, 1-metilciclohexilo, 4-metilciclohexilo, 4-isopropilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo y 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo. Los grupos cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes flúor pueden no estar sustituidos, es decir, no portar sustituyentes flúor, o sustituidos, por ejemplo por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 sustituyentes flúor, o por 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes flúor. Los sustituyentes flúor pueden estar ubicados en cualesquiera posiciones en el grupo cicloalquilo y también pueden estar ubicados en un sustituyente alquilo en el grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos con fluoro son 1-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1-fluorociclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo y 3,3,4,4,5,5-hexafluorociclohexilo. Los grupos cicloalquilo también pueden estar sustituidos simultáneamente con flúor y alquilo. Los ejemplos del grupo cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_4) son ciclopropilmetilo-, ciclobutilmetilo-, ciclopentilmetilo-, ciclohexilmetilo-, cicloheptilmetilo-, 1-ciclopropiletilo-, 2-ciclopropiletilo-, 1-ciclobutiletilo-, 2-ciclobutiletilo-, 1-ciclopentiletilo-, 2-ciclopentiletilo-, 1-ciclohexiletilo-, 2-ciclohexiletilo-, 1-cicloheptiletilo-, 2-cicloheptiletilo-. Las explicaciones con respecto a los grupos cicloalquilo se aplican correspondientemente a grupos cicloalquilo insaturados que pueden ocurrir en el grupo R^{24} y que en una realización de la invención contienen un doble enlace que puede estar presente en cualquier posición, y grupos cicloalquilo divalentes (grupos cicloalcanodiilo), donde estos últimos grupos pueden ocurrir en caso de que dos de los grupos R^{26} junto con los miembros de cadena formen un anillo. Asimismo, la parte cicloalquilo de un grupo cicloalquilo sustituido puede también considerarse un grupo cicloalcanodiilo. Por lo tanto, por ejemplo, los enlaces a través de los cuales

un grupo cicloalcanodiilo, tal como un anillo formado por dos de los grupos R^{26} junto con los miembros de cadena comprendidos, está conectado a los grupos adyacentes, pueden estar ubicados en cualquier posición y pueden comenzar en el mismo átomo de carbono del anillo o en átomos de carbono del anillo diferentes.

En grupos fenilo sustituidos, incluyendo grupos fenilo que representan el anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 a 10 miembros que representa R^{24}, los sustituyentes pueden estar ubicados en cualesquiera posiciones. En los grupos fenilo monosustituidos, el sustituyente puede localizarse en la posición 2, en la posición 3 o en la posición 4. En grupos fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden ubicarse en la posición 2,3, posición 2,4, posición 2,5, posición 2,6, posición 3,4 o posición 3,5. En los grupos fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden localizarse en la posición 2,3,4, en la posición 2,3,5, en la posición 2,3,6, en la posición 2,4,5, en la posición 2,4,6 o en la posición 3,4,5. Si un grupo fenilo porta cuatro sustituyentes, algunos de los cuales pueden ser átomos de flúor, por ejemplo, los sustituyentes pueden localizarse en la posición 2,3,4,5, la posición 2,3,4,6 o la posición 2,3,5,6. Si un grupo fenilo polisustituido o cualquier otro grupo polisustituido tal como un grupo heteroarilo porta sustituyentes diferentes, cada sustituyente puede estar ubicado en cualquier posición adecuada, y la presente invención comprende todos esos isómeros de posición. El número de sustituyentes en un grupo fenilo puede ser 1, 2, 3, 4 ó 5. En una realización de la invención, un grupo fenilo sustituido, y asimismo otro grupo sustituido tal como un grupo heteroarilo, porta 1, 2 ó 3, por ejemplo 1 ó 2, sustituyentes idénticos o diferentes.

En grupos heterocíclicos, incluyendo los grupos Het, Het^1 y Het^2 y anillos heterocíclicos que pueden estar presentes en elementos estructurales en los compuestos de fórmula I tales como el anillo A o el anillo de 3 a 10 miembros que representa R^{24} o un anillo formado por un grupo R^{25} y un grupo R^{26} junto con los miembros de cadena comprendidos, por ejemplo, los miembros de anillo hetero especificados en la definición respectiva pueden estar presentes en cualquier combinación y ubicados en cualquier posición del anillo adecuada, siempre que el grupo resultante y el compuesto de fórmula I sean lo suficientemente estables y

adecuados como compuesto activo farmacéutico. En una realización de la invención, dos átomos de oxígeno en cualquier anillo heterocíclico en los compuestos de fórmula I no pueden estar presentes en posiciones del anillo adyacentes. En otra realización, dos miembros de anillo hetero de la serie que consiste en átomos O, S y N que portan un átomo de hidrógeno o un sustituyentes, no pueden estar presentes en posiciones del anillo adyacentes. Los ejemplos de dichas series son los miembros de anillo hetero O, S y N(R^{32}), o O, S y N(R^{34}), o O, S y N(R^{60}). En otra realización de la invención, dos miembros de anillo hetero de la serie que consiste en S(O) y $S(O)_2$ no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo. En un anillo heterocíclico aromático, la elección de los miembros de anillo hetero y sus posiciones está limitada por el pre-requisito de que el anillo sea aromático, es decir, comprende un sistema cíclico de seis electrones pi deslocalizados. El residuo de un anillo heterocíciclo, aromático de 5 miembros monocíclico, que puede ocurrir en los grupos Het, Het^2 y el anillo de 3 a 10 miembros que representa R^{24}, por ejemplo, pueden también designarse como grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclico. El átomo de nitrógeno del anillo en dicho grupo heteroarilo que porta el grupo R^{32} o R^{60}, respectivamente, es el átomo de nitrógeno del anillo en un anillo de 5 miembros tal como pirrol, pirazol, imidazol o triazol al cual está unido un átomo exocíclico o grupo tal como un átomo de hidrógeno, y puede estar presente solo una vez en un anillo aromático de 5 miembros tal como los miembros de anillo hetero O y S. Los ejemplos de anillo de los que puede derivar dicho grupo heteroarilo son pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, triazoles que incluyen [1,2,3]triazol y [1,2,4]triazol, oxazol ([1,3]oxazol), isoxazol ([1,2]oxazol), tiazol ([1,3]tiazol), isotiazol ([1,2]tiazol), oxadiazoles que incluyen [1,2,4]oxadiazol, [1,3,4]oxadiazol y [1,2,5]oxadiazol, tiadiazoles que incluyen [1,3,4]tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazinas que incluyen [1,2,3]triazina, [1,2,4]triazina y [1,3,5]triazina. Estas explicaciones con respecto a grupos heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos se aplican correspondientemente al anillo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros monocíclico que representa el anillo A en la fórmula I en donde el átomo de nitrógeno del anillo que porta el grupo R^0 puede asimismo estar presente solo una vez en dicho anillo de 5 miembros tal como pirrol, pirazol o imidazol. Así, los miembros del anillo hetero O y S pueden estar presentes solamente una vez en el

anillo A. En una realización de la invención, un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclico comprende uno o dos miembros de anillo hetero idénticos o diferentes, en otra realización de la invención dicho grupo heteroarilo comprende un miembro de anillo hetero, que se definen como se indica, y en otra realización de la invención dicho heteroarilo se selecciona entre tiofenilo, tiazolilo y piridinilo. Un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclico puede estar unido por cualquier átomo de carbono del anillo o, en el caso de un anillo de 5 miembros que comprende un miembro de anillo hetero N(R^{32}) o N(R^{60}), por un átomo de nitrógeno del anillo, donde en el último caso el enlace mediante el cual el grupo heteroarilo está unido al resto de la molécula, reemplaza al grupo R^{32} o R^{60}. En una realización de la invención, un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclico está unido por un átomo de carbono del anillo. Por ejemplo, un grupo tiofenilo (grupo tienilo) puede ser tiofen-2-ilo (2-tienilo) o tiofen-3-ilo (3-tienilo), furanilo puede ser furan-2-ilo o furan-3-ilo, piridinilo (piridilo) puede ser piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, pirazolilo puede ser 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo o 2H-pirazol-3-ilo, imidazolilo puede ser 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo o 3H-imidazolil-4-ilo, tiazolil puede ser tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo o tiazol-5-ilo.

En grupos heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos sustituidos, los sustituyentes se pueden localizar en cuales quiera posiciones, por ejemplo en un grupo tiofen-2-ilo o un grupo furan-2-ilo en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5, en un grupo tiofen-3-ilo o en un grupo furan-3-ilo en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5, en un grupo piridin-2-ilo en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un grupo piridin-3-ilo en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un grupo piridin-4-ilo en la posición 2 y/o en la posición 3 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6. En una realización de la invención, un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclico sustituido está sustituido por 1, 2 ó 3, por ejemplo 1 ó 2, sustituyentes idénticos o diferentes. En general, además de portar opcionalmente los sustituyentes indicados en la definición del grupo, los átomos de nitrógeno del anillo adecuados en un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclico, como también los otros grupos heterocíclicos, por ejemplo en un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 a 10

miembros que representa R^{24} o en el anillo aromático A o el anillo aromático que comprende los grupos Y y Z que están representados en la fórmula I, por ejemplo el átomo de nitrógeno en un grupo piridinilo o un átomo de nitrógeno en un grupo [1,2,5]oxadiazolilo, pueden portar un sustituyente óxido $-O^-$ y estar presentes como un N-óxido.

Las explicaciones anteriores con respecto a grupos heterocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros monocíclicos se aplican correspondientemente a los grupos heterocíclicos aromáticos bicíclicos que se analizan a continuación, que pueden ocurrir en el anillo de 3 a 10 miembros que representa R^{24} y que también pueden designarse como un grupo heteroarilo bicíclico.

Además de los grupos heterocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros monocíclicos, el grupo Het comprende grupos heterocíclicos de 4 a 7 miembros monocíclicos, parcialmente insaturados, es decir no aromáticos, y grupos heterocíclicos saturados de 4 a 7 miembros heterocíclicos. Los grupos heterocíclicos de 4 a 7 miembros saturados están también comprendidos por el grupo Het^1. Los anillos de los grupos Het y Het^1 pueden tener 4, 5, 6 ó 7 miembros, por ejemplo 5 ó 6 miembros. En una realización de la invención, un grupo Het parcialmente insaturado comprende uno o dos dobles enlaces, en otra realización un doble enlace dentro del anillo puede estar presente en cualquier posición. En una realización de la invención, un grupo Het de 4 miembros está saturado. En una realización de la invención, un grupo Het es un grupo saturado de 4 a 7 miembros o un grupo aromático de 5 ó 6 miembros, en otra realización un grupo Het es un grupo saturado de 4 a 7 miembros, y en otra realización un grupo Het es un grupo aromático de 5 ó 6 miembros. Los grupos Het y Het^1 pueden estar unidos por cualquier átomo de carbono del anillo o átomo de nitrógeno del anillo. Los ejemplos de grupos Het y Het^1 son azetidinilo que incluye azetidin-1-ilo, oxetanilo que incluye oxetan-3-ilo, tetrahidrofuranilo que incluye tetrahidrofuran-2-ilo y tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotiofenilo que incluye tetrahidrotiofen-2-ilo y tetrahidrotiofen-3-ilo, 1-oxo-tetrahidrotiofenilo que incluye 1-oxo-tetrahidrotiofen-2-ilo y 1-oxo-tetrahidrotiofen-3-ilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofenilo que incluye 1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-2-ilo y 1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilo,

pirrolidinilo que incluye pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo y pirrolidin-3-ilo, tetrahidropiranilo que incluye tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo y tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiranilo que incluye tetrahidrotiopiran-2-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo y tetrahidrotiopiran-4-ilo, piperidinilo que incluye piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo que incluye 1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo que incluye 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo, oxepanilo que incluye oxepan-2-ilo, oxepan-3-ilo y oxepan-4-ilo, azepanilo que incluye azepan-1-ilo, azepan-2-ilo, azepan-3-ilo y azepan-4-ilo, 1,3-dioxolanilo que incluye 1,3-dioxolan-2-ilo y 1,3-dioxolan-4-ilo, imidazolidinilo que incluye imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo e imidazolidin-4-ilo, [1,3]oxazolidinilo que incluye [1,3]oxazolidin-2-ilo, [1,3]oxazolidin-3-ilo, [1,3]oxazolidin-4-ilo y [1,3]oxazolidin-5-ilo, [1,3]tiazolidinilo que incluye [1,3]tiazolidin-2-ilo, [1,3]tiazolidin-3-ilo, [1,3]tiazolidin-4-ilo y [1,3]tiazolidin-5-ilo, [1,3]dioxanilo que incluye [1,3]dioxan-2-ilo, [1,3]dioxan-4-ilo y [1,3]dioxan-5-ilo, [1,4]dioxanilo que incluye [1,4]dioxan-2-ilo, piperazinilo que incluye piperazin-1-ilo y piperazin-2-ilo, morfolinilo que incluye morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo y morfolin-4-ilo, tiomorfolinilo que incluye tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo y tiomorfolin-4-ilo, 1-oxo-tiomorfolinilo que incluye 1-oxo-tiomorfolin-2-ilo, 1-oxo-tiomorfolin-3-ilo y 1-oxo-tiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo que incluye 1,1-dioxo-tiomorfolin-2-ilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-3-ilo y 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, [1,3]diazepanilo, [1,4]diazepanilo, [1,4]oxazepanilo o [1,4]tiazepanilo. Además de los grupos oxo en los miembros del anillo S(O) y $S(O)_2$ y los grupos alquilo que representan R^{60}, los grupos Het y Het^1 están opcionalmente sustituidos en los átomos de carbono del anillo por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5, o 1, 2, 3 ó 4, o 1, 2 ó 3, sustituyentes idénticos o diferentes según se indica, que pueden estar ubicados en cualesquiera posiciones.

El anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 a 10 miembros que está saturado o insaturado y que contiene 0, 1, 2 ó 3 miembros de anillo hetero idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, $N(R^{32})$, O, S, S(O) y $S(O)_2$, donde el anillo puede representar R^{24}, puede comprender 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros del anillo. En una realización de la invención, un anillo bicíclico y tricíclico está condensado o unido por un puente. Un anillo insaturado puede estar parcialmente

insaturado y contener, por ejemplo, uno o dos dobles enlaces dentro del anillo, o, en el caso de un anillo monocíclico o bicíclico, ser aromático en uno o ambos anillos, y en total el número de dobles enlaces dentro de un anillo insaturado puede ser uno, dos, tres, cuatro o cinco. En un anillo bicíclico, los dos anillos individuales pueden, independientemente uno del otro, estar saturados o parcialmente insaturados o ser aromáticos, y en un anillo tricíclico, los anillos individuales, independientemente unos de otros, pueden en particular estar saturados o parcialmente insaturados. En una realización de la invención, un anillo de 3 ó 4 miembros está saturado. El anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 a 10 miembros puede ser un anillo carbocíclico, es decir, contener 0 (cero) miembros de anillo hetero, o un anillo heterocíclico en el que los miembros del anillo hetero pueden estar presentes como se indicó precedentemente. En un anillo heterocíclico, bicíclico, uno o más anillos individuales pueden contener miembros de anillo hetero y en un anillo tricíclico, uno o más anillos individuales pueden contener miembros de anillo hetero. En caso de que los átomos de nitrógeno estén presentes como miembros de anillo hetero en un anillo bicíclico o tricíclico, pueden también estar presentes en una posición de fusión o una posición puente. El enlace libre vía el cual está unido el anillo al grupo R^{23} se puede ubicar en cualquier átomo de carbono del anillo o átomo de nitrógeno del anillo adecuado. En una realización de la invención, el enlace libre está ubicado en un átomo de carbono del anillo. En general, además de los grupos oxo en los miembros del anillo S(O) y $S(O)_2$ y los sustituyentes R^{32} en los átomos de carbono del anillo, el anillo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5, o 1, 2, 3 ó 4, o 1, 2 ó 3, sustituyentes idénticos o diferentes según se indica, que pueden estar ubicados en cualquier posición.

El anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 a 10 miembros comprende grupos cicloalquilo (C_3-C_7), grupos fenilo y grupos heterocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros monocíclicos y grupos saturados y parcialmente saturados de 4 a 7 miembros monocíclicos comprendidos por las definiciones de los grupos Het, Het^1 y Het^2. Todos estos grupos son, por lo tanto, ejemplos de dicho anillo de 3 a 10 miembros, y todas las explicaciones dadas anteriormente con respecto a estos

grupos se aplican de manera correspondiente a dicho anillo de 3 a 10 miembros, a menos que se especifique lo contrario en la definición de dicho anillo de 3 a 10 miembros. Por lo tanto, por ejemplo, los sustituyentes en estos grupos, tal como en un grupo fenilo que representa dicho anillo de 3 a 10 miembros, o en un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros monocíclico que representa el grupo Het o Het^2 que representa dicho anillo de 3 a 10 miembros, pueden entonces estar tal como se especifica en la definición de R^{24}. Como otros ejemplos de grupos cíclicos comprendidos por dicho anillo de 3 a 10 miembros, se pueden mencionar los grupos cicloalquenilo (C_5-C_7), grupos naftalenilo y grupos naftalenilo hidrogenados, grupos indenilo y grupos indenilo hidrogenados, grupos heterocíclicos bicíclicos y grupos bicicloalquilo, bicicloalquenilo y tricicloalquilo y sus análogos hetero.

En un grupo cicloalquenilo (C_5-C_7) que representa R^{24}, el número de átomos de carbono del anillo puede ser 5, 6 ó 7. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo son ciclopentenilo que incluye ciclopent-1-enilo, ciclopent-2-enilo y ciclopent-3-enilo, ciclohexilo que incluye ciclohex-1-enilo, ciclohex-2-enilo y ciclohex-3-enilo, y cicloheptilo que incluye ciclohept-1-enilo, ciclohept-2-enilo, ciclohept-3-enilo y ciclohept-4-enilo. Los grupos cicloalquenilo que representan R^{24} pueden no estar sustituidos o estar sustituidos como se indica con respecto al anillo de 3 a 10 miembros que representa R^{24}, por ejemplo por uno o más, o 1, 2, 3 ó 4, o 1, 2 ó 3, sustituyentes alquilo (C_1-C_4) idénticos o diferentes, por ejemplo por grupos metilo, que pueden estar ubicados en cualesquiera posiciones. Los ejemplos de dichos grupos cicloalquenilo sustituido con alquilo son 1-metilciclopent-2-enilo, 1-metilciclopent-3-enilo, 2,3-dimetilciclohex-2-enilo y 3,4-dimetilciclohex-3-enilo. Los grupos cicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, es decir, no están sustituidos por flúor y no portan ningún sustituyente flúor, o están sustituidos, por ejemplo, por 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, o por 1, 2, 3, 4 ó 5, o por 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes flúor. Los grupos cicloalquenilo también pueden estar sustituidos simultáneamente con flúor y alquilo. Los átomos de flúor pueden estar ubicados en cualesquiera posiciones en el grupo cicloalquenilo y también pueden estar ubicados en un sustituyente alquilo en el grupo cicloalquenilo. Los ejemplos de grupos

cicloalquilo sustituidos con fluoro son 1-fluorociclohex-2-enilo, 1-fluorociclohex-3-enilo y 4,4-difluorociclohex-2-enilo.

Los grupos naftalenilo (grupos naftilo) que representan R^{24} pueden ser grupos naftalen-1-ilo (1-naftilo) y naftalen-2-ilo (2-naftilo), y están opcionalmente sustituidos por uno o más, por ejemplo por 1, 2, 3, 4 ó 5, o por 1, 2 ó 3, por ejemplo por 1 ó 2, sustituyentes idénticos o diferentes como se indicó anteriormente. Los sustituyentes en un grupo naftalenilo sustituido pueden estar ubicados en cualesquiera posiciones, por ejemplo en la posición 2, la posición 3, la posición 4, la posición 5, la posición 6, la posición 7 o la posición 8 en el caso de un grupo naftalen-1-ilo monosustituido en la posición, la posición 3, la posición 4, la posición 5, la posición 6, la posición 7 o la posición 8 en el caso de un grupo naftalen-2-ilo monosustituido. Asimismo, en un grupo naftalenilo que porta dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden estar ubicados en el anillo al que está unido el resto de la molécula, y/o en el otro anillo. Los ejemplos de grupos naftalenilo hidrogenados que representan R^{24} son dihidronaftalenilo que incluye 1,4-dihidronaftalenilo, tetrahidronaftalenilo que incluye 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo y 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, octahidronaftalenilo que incluye 1,2,3,4,5,6,7,8-octahidronaftalenilo y decahidronaftalenilo. Los grupos naftalenilo hidrogenados pueden estar unidos al resto de la molécula por cualquier átomo de carbono del anillo en un anillo aromático saturado o parcialmente insaturado y están opcionalmente sustituidos por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5, o 1, 2 ó 3, por ejemplo 1 ó 2, sustituyentes idénticos o diferentes como se indicó anteriormente, que pueden estar ubicados en cualesquiera posiciones.

Los grupos indenilo que representan R^{24} pueden ser 1H-inden-1-ilo, 1H-inden-2-ilo, 1H-inden-3-ilo, 1H-inden-4-ilo, 1H-inden-5-ilo, 1H-inden-6-ilo o 1H-inden-7-ilo, por ejemplo, y están opcionalmente sustituidos con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5, o 1, 2 ó 3, por ejemplo 1 ó 2, sustituyentes idénticos o diferentes como se indicó anteriormente, que pueden estar ubicados en cualesquiera posiciones. Los ejemplos de grupos indenilo hidrogenados que representan R^{24} son indanilo (2,3-dihidro-1H-indenilo) y octahidro-1H-indenilo, que pueden estar unidos al resto de la molécula vía cualquier átomo de carbono del anillo en un anillo aromático saturado o

parcialmente insaturado, por ejemplo vía la posición 1, la posición 2, la posición 4 o la posición 5 en el caso de un grupo indanilo, y están opcionalmente sustituidos con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5, o 1, 2 ó 3, por ejemplo 1 ó 2, sustituyentes idénticos o diferentes como se indicó anteriormente, que pueden estar ubicados en cualesquiera posiciones.

En una realización de la invención, los grupos heterocíclicos bicíclicos que representan R^{24} son grupos bicíclicos condensados en los que dos anillos tienen un enlace en común, y pueden estar saturados, parcialmente insaturados o ser aromáticos como se indicó anteriormente con respecto al anillo de 3 a 10 miembros que representa R^{24} en general. Pueden contener 1, 2, 3, 4 ó 5 dobles enlaces dentro de los anillos. Ambos anillos pueden estar saturados, o uno de los anillos puede estar saturado o parcialmente insaturado y el otro anillo puede estar parcialmente insaturado o ser aromático, o ambos anillos pueden ser aromáticos, es decir, comprender un sistema cíclico de seis electrones pi deslocalizados. En una realización de la invención, ambos anillos son aromáticos o uno de los anillos es aromático y el otro anillo está parcialmente insaturado y comprende por lo menos un doble enlace debido a la condensación al anillo aromático. En una realización de la invención, un grupo heterocíclico bicíclico comprende 8, 9 ó 10 miembros del anillo y dos anillos de 5 miembros condensados o dos anillos de 6 miembros condensados o un anillo de 6 miembros condensado a un anillo de 5 miembros o un anillo de 7 miembros condensado a un anillo de 5 miembros, en otra realización 9 ó 10 miembros del anillo y dos anillos de 6 miembros condensados a un anillo de 5 miembros. Los miembros de anillo hetero pueden estar presentes en ambos anillos de un grupo heterocíclico bicíclico o en uno de los anillos solamente, y el otro no contener miembros de anillo hetero. Los átomos de nitrógeno del anillo pueden ser comunes a ambos anillos. Además de ser un miembro de anillo hetero en otros anillos de 3 a 10 miembros que representan R^{24} tales como los anillos saturados, un átomo de nitrógeno del anillo que porta un grupo R^{32} puede ser el átomo de nitrógeno del anillo en un anillo de 5 miembros condensado en un grupo heterocíclico bicíclico aromático, tal como en un pirrol, pirazol, imidazol o triazol condensado, al cual está unido un átomo o grupo exocíclico. Los ejemplos de anillos

de los cuales puede derivar un grupo bicíclico condensado son indol, isoindol, benzo[b]tiofeno, benzofurano, benzo[1,3]dioxol ([1,3]benzodioxol, 1,2-metilenodioxibenceno), benzo[1,3]oxazol, benzo[1,3]tiazol, benzoimidazol, cromano, isocromano, benzo[1,4]dioxano ([1,4]benzodioxano, 1,2-etilenodioxibenceno), quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, pirroloazepinas, imidazoazepinas, tienotiofenos, tienopirroles, tienopiridinas, naftiridinas y los respectivos anillos en los que uno, o todo o parte de los dobles enlaces están hidrogenados, es decir, reemplazados con enlaces sencillos, tales como 2,3-dihidro-1H-indol, 2,3-dihidro-1H-isoindol, 2,3-dihidrobenzofurano, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 5,6,7,8-tetrahidroquinolina, decahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina, decahidroisoquinolina, por ejemplo. Un grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido vía cualquier átomo de carbono del anillo o átomo de nitrógeno del anillo. En una realización de la invención, un grupo heteroaromático bicíclico está unido vía un átomo de carbono del anillo. Por ejemplo, un grupo indolilo puede ser indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6- o indol-7-ilo, un grupo benzoimidazolilo puede ser 1H-benzoimidazol-1-ilo, 1H-benzoimidazol-2-ilo, 1H-benzoimidazol-4-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-6-ilo o 1H-benzoimidazol-7-ilo, un grupo benzo[1,4]dioxanilo puede ser benzo[1,4]dioxan-2-ilo, benzo[1,4]dioxan-5-ilo o benzo[1,4]dioxan-6-ilo, un grupo quinolinilo (grupo quinolilo) puede ser quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo o quinolin-8-ilo, un grupo isoquinolinilo puede ser isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo o isoquinolin-8-ilo. En un grupo heteroaromático bicíclico sustituido, los sustituyentes pueden estar ubicados en cualesquiera posiciones deseadas tales como, por ejemplo, en un grupo indol-2-ilo en la posición 1 y/o en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6 y/o en la posición 7, en un grupo indol-5-ilo en la posición 1 y/o en la posición 2 y/o en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 6 y/o en la posición 7, en un grupo 1H-benzoimidazol-2-ilo en la posición 1 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6 y/o en la posición 7. En general, además de los sustituyentes indicados anteriormente, un grupo heterocíclico bicíclico puede también portar átomos de nitrógeno del anillo adecuados en anillos aromáticos, por ejemplo el

átomo de nitrógeno en un grupo quinolinilo o grupo isoquinolinilo, un sustituyente óxido -O- puede estar presente como un N-óxido.

En una realización de la invención, los grupos bicicloalquilo, bicicloalquenilo y tricicloalquilo que representan R^{24} son grupos puente bicíclicos y tricíclicos de 6 a 10 miembros puente, en otra realización grupos bicíclicos y tricíclicos de 7 a 10 que pueden contener átomos de carbono solamente como miembros del anillo, es decir, pueden derivar de bicicloalcanos, bicicloalquenos y tricicloalcanos carbocíclicos, o que pueden también contener miembros del anillo hetero como se indicó anteriormente, es decir, pueden derivar de los respectivos heteroanálogos aza-, oxa- y tia-bicicloalcanos, -bicicloalquenos y -tricicloalcanos. Si contienen miembros del anillo hetero, en una realización contienen uno o dos miembros del anillo hetero, en otra realización un miembro del anillo hetero, por ejemplo miembros del anillo seleccionados de la serie que consiste en N, N(R^{28}) y O. Los miembros del anillo hetero pueden estar presentes en cualesquiera posiciones deseadas en el sistema bicíclico o tricíclico, incluyendo posiciones en los puentes y, en el caso de átomos de nitrógeno, posiciones en las cabezas de los puentes. El bicicloalquenilo y sus análogos hetero pueden contener uno o más dobles enlaces dentro de los anillos. En una realización de la invención, pueden contener uno o dos dobles enlaces, en otra realización un doble enlace, dentro del anillo. El bicicloalquilo, bicicloalquenilo y tricicloalquilo puede estar unido al resto de la molécula vía cualquier átomo de carbono del anillo o átomo de nitrógeno del anillo. El enlace libre puede estar ubicado en cualquier posición estereoquímica, por ejemplo en una posición exo o en una posición endo. El bicicloalquilo, bicicloalquenilo y tricicloalquilo y sus análogos hetero están opcionalmente sustituidos como se indicó anteriormente, por ejemplo por sustituyentes seleccionados de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_5), HO-, HO-CH_2- (hidroximetil-) y oxo, en cualesquiera posiciones. Los ejemplos de grupos bicicloalquilo, bicicloalquenilo y tricicloalquilo y sus análogos hetero son norbornilo (biciclo[2.2.1]heptilo), biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[3.1.1]hept-2-enilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[2.2.2]oct-2-enilo, biciclo[3.2.1]octilo, 7-azabicilo[2.2.1]heptilo, 1-azabiciclo[2.2.2]octilo, biciclo[2.2.2.]oct-2-en-ilo,

triciclo[4.4.0.$0^{3,8}$]decilo), adamantilo (triciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decilo), noradamantilo (triciclo[3.3.1.$0^{3,7}$]nonilo), triciclo[2.2.1.$0^{2,6}$]heptilo.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización de la invención, halógeno es flúor, cloro o bromo, en otra realización flúor o cloro.

Un grupo oxo, es decir, un átomo de oxígeno doblemente enlazado, cuando está unido a un átomo de carbono, reemplaza dos átomos de hidrógeno en un átomo de carbono del sistema precursor. Por lo tanto, si un grupo CH_2 está sustituido por oxo, se convierte en un grupo carbonilo (C(O), C=O). Un grupo oxo no puede ocurrir como sustituyente en un átomo de carbono en un anillo aromático tal como en un grupo fenilo.

La presente invención comprende todas las formas estereoisómeras de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereoisómeros, incluyendo isómeros cis/trans. La invención comprende igualmente mezclas de dos o más formas estereoisómeras, por ejemplo, mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, incluyendo isómeros cis/trans, en todas las relaciones. Los centros asimétricos contenidos en los compuestos de fórmula I, por ejemplo en grupos alquilo no sustituidos o sustituidos, pueden todos, independientemente unos de otros, tener la configuración S o la configuración R. La invención se refiere a enantiómeros, tanto como antípodas levorrotatorios como dextrorrotatorios, en forma enantioméricamente pura y esencialmente enantioméricamente pura, y en forma de racematos, y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las proporciones. La invención se refiere además a diastereoisómeros en la forma de diastereoisómeros puros y esencialmente puros y en la forma de mezclas de dos o más diastereoisómeros en todas las relaciones. La invención también comprende todos los isómeros cis/trans de los compuestos de fórmula I en forma pura y esencialmente pura y en la forma de mezclas del isómero cis y el isómero trans en todas las relaciones. La isomería cis/trans puede ocurrir en anillos sustituidos y en dobles enlaces, por ejemplo. La preparación de los estereoisómeros individuales puede llevarse a cabo, si se desea, mediante la resolución de una mezcla mediante

métodos habituales, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización, mediante el uso de compuestos de inicio estereoquímicamente uniformes para la síntesis, o mediante reacciones estereoselectivas. Opcionalmente, puede llevarse a cabo una derivatización antes de una separación de los estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede llevarse a cabo en la etapa del compuesto de fórmula I o en la etapa de un intermedio en el curso de la síntesis. La invención comprende también todas las formas tautómeras de los compuestos de fórmula I.

Las sales fisiológicamente aceptables, incluyendo sales farmacéuticamente utilizables, de los compuestos de fórmula I en general comprenden un componente de sal no tóxico. Pueden contener componentes salinos inorgánicos u orgánicos. Dichas sales se pueden formar, por ejemplo, a partir de compuestos de fórmula I que contienen un grupo ácido, por ejemplo un grupo ácido carboxílico (grupo hidroxicarbonilo, HO-C(O)-)y bases inorgánicas u orgánicas no tóxicas. Las bases adecuadas son, por ejemplo, compuestos de metales alcalinos o compuestos de metales alcalinotérreos adecuados, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o hidrógeno-carbonato de sodio, o amoniaco o compuestos amino orgánicos e hidróxidos de amonio cuaternario. Las reacciones de los compuestos de fórmula I con bases para la preparación de las sales en general se llevan a cabo según procedimientos habituales en un disolvente o diluyente. Los ejemplos de sales de grupos ácidos son, por lo tanto, sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales de amonio que pueden portar uno o más grupos orgánicos en el átomo de nitrógeno. Los compuestos de fórmula I que contienen un grupo básico, es decir un grupo protonable, por ejemplo un grupo amino o un heterociclo básico, pueden estar presentes en la forma de sus sales de adición de ácido con ácidos fisiológicamente aceptables, por ejemplo como sal con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, que pueden en general prepararse a partir de los compuestos de fórmula I por reacción con un ácido en un disolvente o diluyente según procedimientos habituales. Si los compuestos de fórmula I contienen simultáneamente un grupo ácido y un grupo básico en la molécula, la invención también incluye, además de las formas salinas mencionadas,

las sales internas (betaínas, zwitteriones). La presente invención también comprende todas las sales de los compuestos de fórmula I, que debido a la baja tolerabilidad fisiológica no son adecuadas directamente para usar como productos farmacéuticos, pero que son adecuadas como productos intermedios para reacciones químicas o para preparar sales fisiológicamente aceptables, por ejemplo por intercambio aniónico o intercambio catiónico. La presente invención también comprende todos los solvatos de los compuestos de fórmula I y sus sales, incluyendo solvatos fisiológicamente aceptables, tales como hidratos, es decir, aductos con agua, y aductos con alcoholes como alcanoles (C_1-C_4), como también metabolitos activos de compuestos de fórmula I y profármacos de los compuestos de fórmula I, es decir, compuestos que *in vitro* pueden no necesariamente exhibir actividad farmacológica pero que *in vivo* se transforman en compuestos farmacológicamente activos de fórmula I, por ejemplo, compuestos que se transforman por hidrólisis metabólica en un compuesto de fórmula I, como los compuestos en los que un grupo ácido carboxílico está presente en forma esterificada o en la forma de una amida.

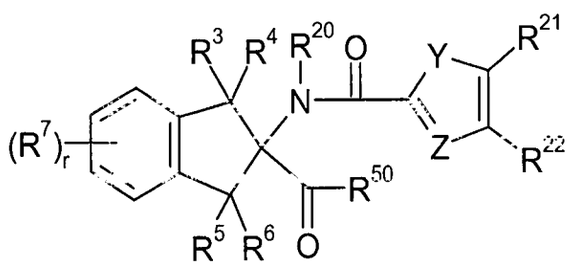
Como se indicó anteriormente, los miembros del anillo hetero en el anillo A, donde el anillo incluye los dos átomos de carbono que también son parte del anillo de 5 miembros condensado representado en la fórmula I que porta los grupos R^3 a R^6, pueden estar presentes en cualquier combinación y pueden estar ubicados en cualquier posición adecuada. Por ejemplo, en el caso de un anillo piridina o un tiofeno que representa A, el átomo de nitrógeno o el átomo de azufre del anillo puede estar presente en una posición adyacente a dicho anillo de 5 miembros, o en una posición que no es adyacente a dicho anillo de 5 miembros. En el caso de que el anillo A sea un anillo heterocíclico de 6 miembros que comprende dos miembros de anillo hetero N, por ejemplo, ambos miembros del anillo hetero pueden estar presentes en las dos posiciones adyacentes a dicho anillo de 5 miembros y el anillo de 6 miembros ser un anillo pirazina, o uno de ellos puede estar presente en una posición adyacente a dicho anillo de 5 miembros y el otro en una posición no adyacente y el anillo de 6 miembros ser un anillo pirimidina o un anillo piridazina, o ambos miembros de anillo hetero pueden estar presentes en posiciones no

adyacentes y el anillo de 6 miembros ser un anillo piridazina. En una realización de la invención, los miembros de anillo hetero en un anillo heterocíclico que representa A se seleccionan entre N y S, en otra realización son N. En una realización de la invención, un anillo cicloalcano que representa A tiene 5, 6 ó 7 miembros, en otra realización tiene 5 ó 6 miembros, en otra realización 6 miembros, y el anillo cicloalcano es por lo tanto un anillo ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano, que pueden estar todos sustituidos como se indica. En una realización de la invención, el anillo A es un anillo ciclohexano, un anillo benceno, un anillo piridina, un anillo pirazina o un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros monocíclico que comprende 1 ó 2 miembros de anillo hetero idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, N(R^1), O y S, por ejemplo 1 miembro de anillo hetero seleccionado de la serie que consiste en N(R^1), O y S, como un anillo tiofeno, donde los anillos pueden estar todos opcionalmente sustituidos como se indica. En otra realización, el anillo A es un anillo benceno, un anillo piridina, un anillo pirazina o un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros monocíclico que comprende 1 ó 2 miembros de anillo hetero idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, N(R^1), O y S, por ejemplo 1 miembro de anillo hetero seleccionado de la serie que consiste en N(R^1), O y S, como un anillo tiofeno, donde los anillos pueden estar todos opcionalmente sustituidos como se indica. En otra realización, el anillo A es un anillo benceno o un anillo aromático de 5 miembros monocíclico que comprende 1 ó 2 miembros de anillo hetero idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, N(R^1), O y S, por ejemplo 1 miembro de anillo hetero seleccionado de la serie que consiste en N(R^1), O y S, como un anillo tiofeno, donde los anillos pueden estar todos opcionalmente sustituidos como se indica. En otra realización, el anillo A es un anillo benceno, un anillo pirazina o un anillo tiofeno, en otra realización un anillo benceno o tiofeno, donde los anillos pueden estar todos opcionalmente sustituidos como se indica. En otra realización de la invención, el anillo A es un anillo benceno que está opcionalmente sustituido como se indica. En otra realización de la invención, el anillo A es un anillo cicloalcano que está opcionalmente sustituido como se indica.

El número de sustituyentes que pueden estar opcionalmente presentes en el anillo A depende del tamaño y el tipo del anillo A y el número de miembros de anillo hetero. En una realización de la invención, el número de sustituyentes opcionales es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1. Por ejemplo, en el caso de un anillo benceno que representa A, donde el anillo puede no estar sustituido o estar sustituido, el número de sustituyentes opcionales puede ser 1, 2, 3 ó 4, ó 1, 2 ó 3, ó 1 ó 2, por ejemplo 1. En el caso de un anillo piridina, el número de sustituyentes opcionales puede ser 1, 2 ó 3, ó 1 ó 2, por ejemplo 1, en el caso de un anillo pirazina, puede ser 1 ó 2, por ejemplo 1, en el caso de un anillo tiofeno puede ser 1 ó 2, por ejemplo 1, en el caso de un anillo tiazol puede ser 1. En una realización de la invención, un anillo cicloalcano que representa A no está sustituido con ningún sustituyente. En otra realización de la invención, el anillo A no está sustituido y los átomos de carbono del anillo portan, por lo tanto, átomos de hidrógeno. Los sustituyentes en el anillo A pueden estar presentes en cualquier posición adecuada. En una realización de la invención, en los compuestos de fórmula I donde el anillo A es un anillo benceno opcionalmente sustituido, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en las posiciones 5 y 6 del anillo indano que comprenden dicho anillo benceno que representa A, se seleccionan de la serie que consiste en halógeno, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_2$-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-$N(R^1)$-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-$N(R^{71})$-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-$N(R^1)$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^1-NH-$S(O)_2$-, R^1-$N(R^1)$-$S(O)_2$-, NC- y O_2N-. En otra realización de la invención, en los compuestos de fórmula I en la que el anillo A es un anillo benceno opcionalmente sustituido, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en el anillo A se seleccionan de la serie que consiste en halógeno, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_2$-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-$N(R^1)$-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-$N(R^{71})$-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-$N(R^1)$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^1-NH-$S(O)_2$-, R^1-$N(R^1)$-$S(O)_2$-, NC- y O_2N-. En otra realización de la invención, los sustituyentes en un anillo benceno o un anillo heterocíclico que representa A se seleccionan de la serie que consiste en halógeno, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_2$-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-$N(R^1)$-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-$N(R^{71})$-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-,

R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-N(R^1)-C(O)-, H_2N-S(O)$_2$-, R^1-NH-S(O)$_2$-, R^1-N(R^1)-S(O)$_2$-, NC- y O_2N-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-S(O)$_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-N(R^1)-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-N(R^{71})-, R^1-S(O)$_2$-NH-, R^1-S(O)$_2$-N(R^{71})-, NC- y O_2N-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, R^1, R^1-O-, R^1-S(O)$_m$-, NC- y O_2N-, por ejemplo de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O)$_m$-, NC- y O_2N-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, R^1, R^1-O-, R^1-S(O)$_m$- y NC-, por ejemplo, de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O)$_m$- y NC-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, R^1, R^1-O- y NC-, por ejemplo de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y NC-, en otra realización, de la serie que consiste en halógeno, R^1 y R^1-O-, por ejemplo de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-. En una realización de la invención, los sustituyentes en un anillo benceno o un anillo heterocíclico que representa A se seleccionan de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_4). En una realización de la invención, el número de sustituyentes nitro (O_2N-) en el anillo A no es un número mayor que dos, en otra realización, no es mayor que uno. En una realización de la invención, el número total de grupos nitro en un compuesto de fórmula I no es mayor que dos.

En caso de que el anillo A sea un anillo benceno, los compuestos de fórmula I pueden también estar representados por la fórmula Ia,

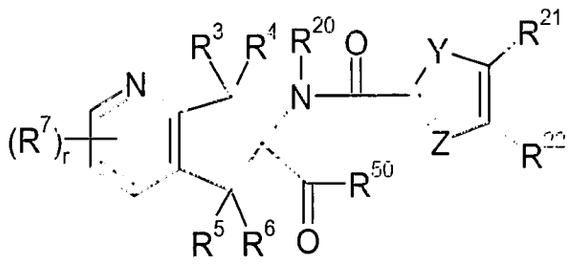


Ia

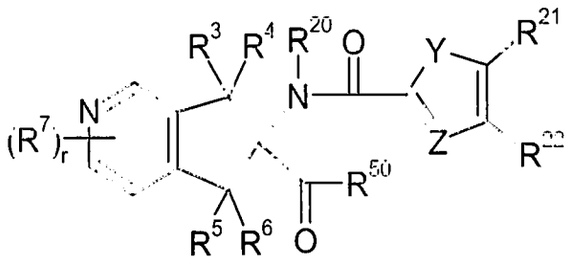
en la que Y, Z, R^3 a R^6, R^{20} a R^{22} y R^{50} se definen como en los compuestos de fórmula I, R^7 se define como los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un anillo benceno que representa el anillo A en los compuestos de fórmula I, es

decir, R^7 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_2$-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-$N(R^1)$-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-$N(R^{71})$-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-$N(R^1)$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^1-NH-$S(O)_2$-, R^1-$N(R^1)$-$S(O)_2$-, NC-, O_2N-, fenilo y Het, o de cualquiera de las otras series de sustituyentes indicadas en esta memoria, por ejemplo de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$- y NC-, o de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_4), y el número r es 0, 1, 2, 3 ó 4, o es 0, 1, 2 ó 3, o es 0, 1 ó 2, o es 0 ó 1. En una realización de la invención, el número r en los compuestos de fórmula Ia es 0, es decir, el anillo benceno representado en la fórmula Ia, no porta un sustituyente R^7. Los sustituyentes R^7 pueden estar presentes en cualquiera de los cuatro átomos de carbono del anillo benceno representados en la fórmula Ia que no son parte del anillo de 5 miembros condensado que porta los grupos R^3 a R^6. Todos los otros átomos de carbono del anillo benceno que no portan un sustituyente R^7, portan átomos de hidrógeno. Es decir, en caso de que el número r sea 0, por ejemplo, el anillo benceno porta cuatro átomos de hidrógeno.

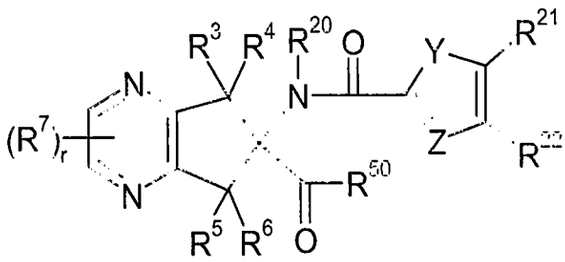
En un modo similar, en caso de que el anillo A sea un anillo piridina, un anillo piridazina, un anillo tiofeno o un anillo ciclohexano, por ejemplo, los compuestos de fórmula I pueden representarse mediante las fórmulas Ib-1, Ib-2, Ic, Id-1, Id-2 y Ie,



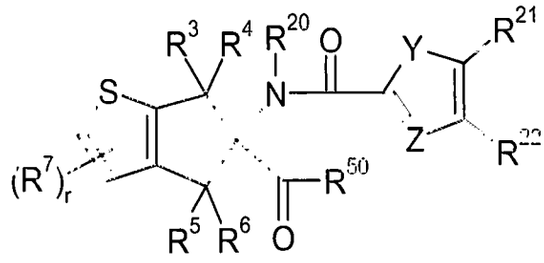
Ib-1



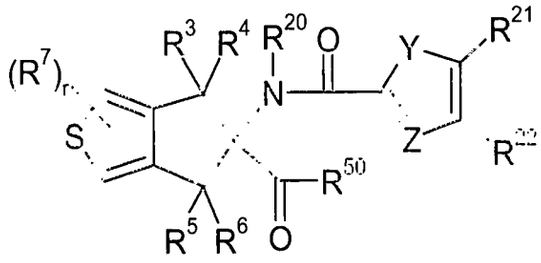
Ib-2



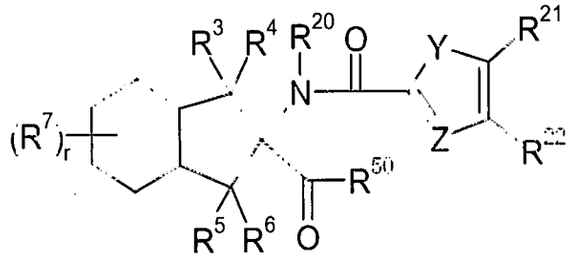
Ic



Id-1



Id-2



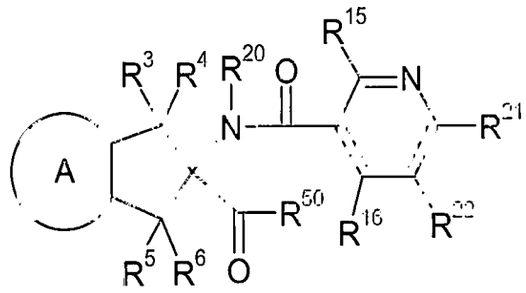
Ie

donde Y, Z, R^3 a R^6, R^{20} a R^{22} y R^{50} se definen como en los compuestos de fórmula I, R^7 se define como los sustituyentes que están opcionalmente presentes en el anillo A en los compuestos de fórmula I, es decir, en el caso de los compuestos de las fórmulas Ib-1, Ib-2, Ic, Id-1 y Id-2 R^7 se selecciona de la serie que consiste en halógeno, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_2$-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-$N(R^1)$-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-$N(R^{71})$-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-$N(R^1)$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^1-NH-$S(O)_2$-, R^1-$N(R^1)$-$S(O)_2$-, NC-, O_2N-, fenilo y Het, de cualquiera de las otras series de sustituyentes indicadas en este documento, por ejemplo de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$- y NC-, o de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_4), y en el caso de los compuestos de fórmula Ie, R^7 se selecciona de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4), y el número r es 0, 1, 2 ó 3, o es 0, 1 ó 2, o es 0 ó 1, en el caso de los compuestos de las fórmulas Ib-1 y Ib-2, y es 0, 1 ó 2, o es 0 ó 1, en el caso de los compuestos de las fórmulas Ic, Id-1 y Id-2, y es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, o es 0, 1, 2, 3 ó 4, o es 0, 1 ó 2, por ejemplo, en el caso de los compuestos de fórmula Ie. En una realización de la invención, el número r en los compuestos de las fórmulas Ib-1,

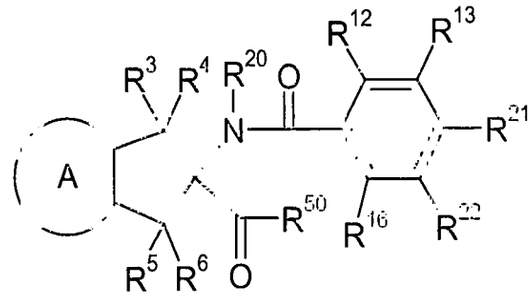
Ib-2, Ic, Id-1, Id-2 y Ie es 0, es decir, el anillo piridina, anillo piridazina, anillo tiofeno y anillo ciclohexano representado en las fórmulas no portan un sustituyente R^7. Los sustituyentes R^7 pueden estar presentes en cualquiera de los átomos de carbono del anillo, en particular en los átomos de carbono del anillo que no son parte del anillo de 5 miembros condensado que porta los grupos R^3 a R^6. En las posiciones de los átomos de carbono del anillo en donde no está presente ningún sustituyente R^7, están presentes átomos de hidrógeno.

En el grupo $C(R^{12})=C(R^{13})$ que representa el grupo divalente Y, el átomo de carbono que porta el grupo R^{13} está unido al átomo de carbono del anillo que porta el grupo R^{21} y el átomo de carbono que porta el grupo R^{12} está unido al átomo de carbono del anillo que porta el grupo $C(O)-N(R^{20})$. En el grupo $N=C(R^{14})$, el átomo de carbono del anillo que porta el grupo R^{14} está unido al átomo de carbono del anillo que porta el grupo R^{21} y el átomo de nitrógeno está unido al átomo de carbono del anillo que porta el grupo $C(O)-N(R^{20})$. En el grupo $C(R^{15})$, el átomo de carbono del anillo que porta el grupo R^{15} está unido al átomo de carbono del anillo que porta el grupo R^{21} y el átomo de nitrógeno está unido al átomo de carbono del anillo que porta el grupo $C(O)-N(R^{20})$. En una realización de la invención, Y se selecciona de la serie que consiste en S, $C(R^{12})=C(R^{13})$, $N=C(R^{14})$ y $C(R^{15})=N$, en otra realización, de la serie que consiste en S, $C(R^{12})=C(R^{13})$ y $C(R^{15})=N$. En una realización de la invención, Y se selecciona de la serie que consiste en S y $C(R^{12})=C(R^{13})$, en otra realización, de la serie que consiste en $C(R^{12})=C(R^{13})$ y $C(R^{15})=N$. En otra realización de la invención, Y es $C(R^{12})=C(R^{13})$. En otra realización de la invención, Y es $C(R^{15})=N$.

En una realización de la invención, el grupo trivalente Z es $C(R^{16})$. En otra realización, Z es $C(R^{16})$ y Y se selecciona de la serie que consiste en S, $C(R^{12})=C(R^{13})$ y $C(R^{15})=N$. En otra realización, Z es $C(R^{16})$ y Y se selecciona de la serie que consiste en S y $C(R^{12})=C(R^{13})$. En otra realización, Z es $C(R^{16})$ y Y se selecciona de la serie que consiste en $C(R^{15})=N$ y $C(R^{12})=C(R^{13})$. En esta última realización, el anillo aromático en los compuestos de fórmula I que comprende los miembros de anillo Y y Z es un anillo piridina o un anillo benceno, respectivamente, y los compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula If o de fórmula Ig,

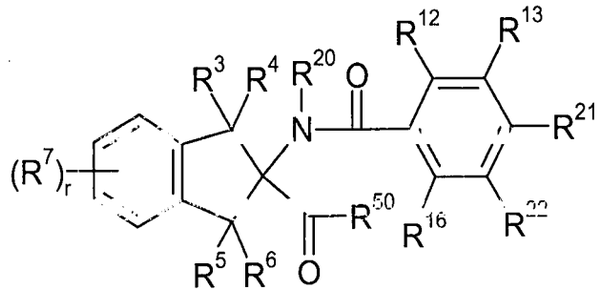


If



Ig

donde A, R^3 a R^6, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16}, R^{20} a R^{22} y R^{50} se definen como en los compuestos de fórmula I o tienen sus otros significados indicados. En una realización de la invención, el grupo Z es $C(R^{16})$ y el grupo Y es S. En otra realización de la invención, el grupo Z es $C(R^{16})$ y el grupo Y es $C(R^{15})$=N. En otra realización de la invención, el grupo Z es $C(R^{16})$ y el grupo Y es $C(R^{12})$=$C(R^{13})$, es decir, en esta realización los compuestos de fórmula I son los compuestos de fórmula Ig. En otra realización de la invención, en los compuestos de fórmula Ia el grupo Z es $C(R^{16})$ y el grupo Y es $C(R^{12})$=$C(R^{13})$, es decir, los compuestos de esta realización son los compuestos de fórmula Ih.



Ih

donde R^3 a R^6, R^{12}, R^{13}, R^{16}, R^{20} a R^{22} y R^{50} se definen como en los compuestos de fórmula I o tienen sus otros significados indicados. R^7 y r en los compuestos de fórmula Ih se definen como en los compuestos de fórmula Ia y, como en los compuestos de fórmula Ia, los sustituyentes R^7 pueden estar presentes en cualquiera de los cuatro átomos de carbono del anillo benceno condensado representado en la fórmula Ih, que no son parte del anillo de 5 miembros

condensado que porta los grupos R^3 a R^6, y todos esos otros átomos de carbono del anillo benceno no portan un sustituyente R^7 que porta átomos de hidrógeno. Todas las explicaciones sobre grupos y todas las definiciones y realizaciones especificadas anteriormente o a continuación con respecto a los compuestos de fórmula I se aplican de manera correspondiente a los compuestos de todas las fórmulas que representan subgrupos de los compuestos de fórmula I, incluyendo los compuestos de las fórmulas Ia a Ih.

En una realización de la invención, R^0 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo. En una realización de la invención, R^0 es hidrógeno. En otra realización de la invención, R^0 es alquilo (C_1-C_4), por ejemplo metilo.

En una realización de la invención, R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} y R^{58}, son independientemente entre sí, un grupo R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} y R^{58}, seleccionados de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_2-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7)y cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_2)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_2-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_2)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_2)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_2)-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-CH_2-alquilo-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6) y cicloalquilo (C_3-C_7), en otra realización de la serie que consiste en alquil (C_1-C_4)- y cicloalquilo (C_3-C_7), donde todos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{70} idénticos o diferentes, donde en estos grupos, además de cualquier sustituyente R^{70}, están presentes uno o más sustituyentes flúor y en los grupos cicloalquilo están opcionalmente presentes uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) como se aplica a los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo en general. En una realización de la invención R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} y R^{58} se seleccionan, independientemente de cada grupo R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} y R^{58}, de

la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4), todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{70} idénticos o diferentes. En una realización de la invención, los grupos cicloalquilo (C_3-C_7) que ocurren en R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} y R^{58} son, independientemente de cada grupo, R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} y R^{58}, cicloalquilo (C_3-C_6), en otra realización cicloalquilo (C_3-C_4), por ejemplo ciclopropilo, en otra realización cicloalquilo (C_5-C_6), por ejemplo ciclohexilo. En una realización de la invención, el número de sustituyentes R^{70} en cualquiera de los grupos R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} y R^{58} es, independientemente de cada grupo, R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} y R^{58}, 0, 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 0, 1, 2 ó 3, en otra realización 0, 1 ó 2, en otra realización 0 ó 1. En una realización de la invención, cualquiera de los grupos R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} y R^{58}, independientemente de cada grupo R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} y R^{58}, no porta un sustituyente R^{70}, pero solamente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor y, en el caso de grupos cicloalquilo, uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4). En otra realización de la invención, ninguno de los grupos R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} y R^{58}, independientemente de cada grupo R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} y R^{58}, porta un sustituyente R^{70} o sustituyentes flúor o, en el caso de grupos cicloalquilo, sustituyentes alquilo (C_1-C_4).

En una realización de la invención, un grupo fenil-alquilo (C_1-C_4) que representa R^3 o R^5 es un grupo bencilo en el que el resto fenilo está opcionalmente sustituido como se indica con respecto a grupos fenilo en general. En una realización de la invención, uno de los grupos R^3 y R^5 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), fenil-alquilo (C_1-C_4), fenilo e hidroxi, y el otro de los grupos R^3 y R^5 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), fenil-alquilo (C_1-C_4) y fenilo. En una realización de la invención, los grupos R^3 y R^5 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), fenil-alquilo (C_1-C_4) y fenilo. En otra realización, R^3 y R^5 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo. En otra realización, R^3 y R^5 son hidrógeno.

En una realización de la invención, R^4 y R^6 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno y metilo. En otra realización, R^4 y R^6 son hidrógeno.

En una realización de la invención, R^3 y R^4 son idénticos y se seleccionan de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, en otra realización son ambos hidrógeno. En otra realización, R^5 y R^6 son idénticos y se seleccionan de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización son ambos hidrógeno. En otra realización R^3, R^4, R^5 y R^6 son idénticos y se seleccionan de la serie que consiste en hidrógeno y metilo. En otra realización, R^3, R^4, R^5 y R^6 son todos hidrógeno.

En una realización de la invención, R^{10} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y metilo. En otra realización, R^{10} es hidrógeno. En otra realización de la invención, R^{10} es alquilo (C_1-C_4), por ejemplo metilo.

En una realización de la invención, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} y R^{16} se seleccionan, independientemente uno de otro, de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$-, H_2N-, alquil (C_1-C_4)-NH-, alquil (C_1-C_4)-N(alquil (C_1-C_4)), NC- y O_2N-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, NC- y O_2N-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y O_2N-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C_1-C_4). En una realización de la invención, R^{12} y R^{13} se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4) y NC-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y NC-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y halógeno, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, cloro y flúor, en otra realización de

la serie que consiste en hidrógeno y flúor. En una realización de la invención, R^{12} es hidrógeno y R^{13} es flúor, o R^{12} es flúor y R^{13} es hidrógeno. En otra realización, R^{12} y R^{13} son hidrógeno. En una realización de la invención, R^{14} y R^{15} se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C_1-C_4), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y halógeno, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, cloro y flúor. En otra realización de la invención, R^{14} y R^{15} son hidrógeno. En una realización de la invención, R^{16} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C_1-C_4), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y halógeno, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, cloro y flúor. En otra realización de la invención, R^{16} es hidrógeno.

En una realización de la invención, R^{20} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y metilo. En otra realización, R^{20} es hidrógeno. En otra realización, R^{20} es alquilo (C_1-C_4), por ejemplo metilo.

En una realización de la invención, el grupo R^{21} es un grupo de fórmula II, es decir, de fórmula R^{24}-R^{23}-, que está unido al resto de la molécula a través del resto R^{23} como se simboliza con respecto a esta grupo y en general por un guión terminal que representa el enlace libre, el grupo R^{22} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, R^{30}, HO-, R^{30}-O-, R^{30}-C(O)-O-, R^{30}-$S(O)_2$-O-, R^{30}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{30}-NH-, R^{30}-$N(R^{30})$-, R^{30}-C(O)-NH-, R^{30}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{30}-$S(O)_2$-NH-, R^{30}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{30}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{30}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{30}-NH-C(O)-, R^{30}-$N(R^{30})$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{30}-NH-$S(O)_2$-, R^{30}-$N(R^{30})$-$S(O)_2$-, NC-, O_2N- y Het^1. En otra realización, el grupo R^{22} es un grupo de fórmula II y el grupo R^{21} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, R^{30}, HO-, R^{30}-O-, R^{30}-C(O)-O-, R^{30}-$S(O)_2$-O-, R^{30}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{30}-NH-, R^{30}-$N(R^{30})$-, R^{30}-C(O)-NH-, R^{30}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{30}-$S(O)_2$-NH-, R^{30}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{30}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{30}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{30}-NH-C(O)-, R^{30}-$N(R^{30})$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{30}-NH-$S(O)_2$-, R^{30}-$N(R^{30})$-$S(O)_2$-, NC-, O_2N- y Het^1.

En una realización de la invención, aquel de los grupos R^{21} y R^{22} que no es un grupo de fórmula II, se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, R^{30}, R^{30}-O-, R^{30}-C(O)-O-, R^{30}-S(O)$_m$-, H_2N-, R^{30}-NH-, R^{30}-N(R^{30})-, R^{30}-C(O)-NH-, R^{30}-C(O)- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O)$_m$-, H_2N-, alquil (C_1-C_4)-NH-, di(alquil (C_1-C_4))N-, alquil (C_1-C_4)-C(O)- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquil (C_1-C_4), HO-alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O)$_m$-, alquil (C_1-C_4)-C(O)- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O)$_m$-, H_2N-, alquil (C_1-C_4)-NH-, di(alquil (C_1-C_4))N-, alquil (C_1-C_4)-C(O)- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en alquil (C_1-C_4), HO-alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O)$_m$-, H_2N-, alquil (C_1-C_4)-NH-, di(alquil (C_1-C_4))N-, alquil (C_1-C_4)-C(O)- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4), HO-alquilo (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O)$_m$-, alquil (C_1-C_4)-NH-, di(alquil (C_1-C_4))N- y alquil (C_1-C_4)-C(O)-. En una realización de la invención, aquel de los grupos R^{21} y R^{22} que no es un grupo de fórmula II, se selecciona de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O)$_m$-, alquil (C_1-C_4)-NH- y di(alquil (C_1-C_4))N-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y alquil (C_1-C_4)-S(O)$_m$-, en otra realización de la serie que consiste en alquil (C_1-C_4)-O- y alquil (C_1-C_4)-S(O)$_m$-. En otra realización, aquel de los grupos R^{21} y R^{22} que no es un grupo de fórmula II, se selecciona de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4), HO-alquilo (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)-O- y alquil (C_1-C_4)-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en alquil (C_1-C_4), HO-alquil (C_1-C_4)- y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización de la serie que consiste en alquil (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-. En otra realización, aquel de los grupos R^{21} y R^{22} que no es un grupo de fórmula II, es alquil (C_1-C_4)-O-, por ejemplo metoxi o etoxi.

En una realización de la invención, en el caso de que el grupo R^{21} sea un grupo de fórmula II, el grupo R^{22} se selecciona de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-, y en otra realización es alquil (C_1-C_4)-O-, y en caso de que el grupo

R^{22} sea un grupo de fórmula II, el grupo R^{21} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, R^{30}, HO-, R^{30}-O-, R^{30}-C(O)-O-, R^{30}-$S(O)_2$-O-, R^{30}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{30}-NH-, R^{30}-$N(R^{30})$-, R^{30}-C(O)-NH-, R^{30}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{30}-$S(O)_2$-NH-, R^{30}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{30}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{30}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{30}-NH-C(O)-, R^{30}-$N(R^{30})$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{30}-NH-$S(O)_2$-, R^{30}-$N(R^{30})$-$S(O)_2$-, NC-, O_2N- y Het^1, o se define como en cualquiera de las realizaciones u otras definiciones de R^{21} especificadas en la presente memoria.

El número de miembros de cadena en una cadena que representa R^{23} puede ser 1, 2, 3, 4 ó 5. En una realización de la invención, el grupo divalente R^{23} es un enlace directo, es decir, el grupo R^{24} está directamente unido al anillo que comprende los grupos Y y Z que está representado en la fórmula I. En otra realización, R^{23} es un enlace directo o una cadena que consiste en 1, 2, 3 ó 4 miembros de cadena. En otra realización, R^{23} es un enlace directo o una cadena que consiste en 2, 3 ó 4 miembros de cadena, en otra realización un enlace directo o una cadena que consiste en 2 ó 3 miembros de cadena, en otra realización un enlace directo o una cadena que consiste en 3 miembros de cadena, donde en estas realizaciones los miembros de cadena se definen como anteriormente o como a continuación. En otra realización, R^{23} es una cadena que consiste en 1, 2, 3, 4 ó 5 miembros de cadena, en otra realización una cadena que consiste en 1, 2, 3 ó 4 miembros de cadena, en otra realización una cadena que consiste en 2, 3 ó 4 miembros de cadena, en otra realización una cadena que consiste en 2 ó 3 miembros de cadena, en otra realización una cadena que consiste en 3 miembros de cadena, donde en estas realizaciones los miembros de cadena se definen como anteriormente o como a continuación. En una realización de la invención, cero o uno de los miembros de la cadena, de una cadena que representa R^{23}, es un miembro de cadena hetero, y en otra realización uno de los miembros de la cadena, en una cadena que representa R^{23}, es un miembro de cadena hetero, donde en estas realizaciones los miembros de cadena hetero se definen como anteriormente o como a continuación. En otra realización de la invención, ninguno de los miembros de la cadena en una cadena que representa R^{23} es un miembro de cadena hetero. En una realización de la invención, los miembros de la cadena hetero en una cadena que representa R^{23} se

seleccionan de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O, S y $S(O)_2$. En otra realización de la invención, los miembros de la cadena hetero en una cadena que representa R^{23} se seleccionan de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y S, en otra realización de la serie que consiste en $N(R^{25})$ y O, en otra realización de la serie que consiste en O y S, en otra realización de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y $S(O)_2$, en otra realización de la serie que consiste en $N(R^{25})$ y $S(O)_2$, en otra realización de la serie que consiste en O y $S(O)_2$. En otra realización de la invención, los miembros de cadena hetero que pueden estar presentes en una cadena que representa R^{23} son O (oxígeno), y en otra realización los miembros de la cadena hetero que pueden estar presentes en una cadena que representa R^{23} son $N(R^{25})$. En otra realización de la invención, cero o un miembro de cadena hetero está presente en una cadena que representa R^{23} que es O (oxígeno), y en otra realización está presente un miembro de cadena hetero que es O. En otra realización de la invención, cero o un miembro de cadena hetero está presente en una cadena que representa R^{23} que es $N(R^{25})$, y en otra realización está presente un miembro de cadena hetero que es $N(R^{25})$.

Los miembros de cadena hetero en una cadena que representa R^{23} pueden estar presentes en cualesquiera posiciones de la cadena, siempre que el resto resultante cumpla con los pre-requisitos especificados anteriormente con respecto a R^{23} y los compuestos de la invención en general. En caso de que dos grupos adyacentes $C(R^{26})(R^{26})$ en una cadena que representa R^{23} estén conectados entre sí por un doble enlace o un triple enlace, en una realización de la invención, los miembros de cadena hetero no están presentes en posiciones adyacentes a dicho doble enlace o triple enlace. Los miembros de cadena hetero pueden estar presentes en cualquiera de los extremos o en ambos extremos de la cadena y pueden, por lo tanto, estar directamente unidos al grupo R^{24} y/o al anillo que comprende los grupos Y y Z que está representado en la fórmula I, y/o dentro de la cadena. En el caso de que uno dos miembros de cadena hetero estén presentes en una cadena que representa R^{23}, en una realización de la invención por lo menos uno de los miembros de la cadena lateral es un miembro de cadena hetero, y en otra realización el miembro de la cadena terminal que está unido al grupo R^{24} es un miembro de cadena hetero, y en otra realización el miembro de cadena terminal unido al anillo que comprende los

grupos Y y Z es un miembro de cadena hetero. En una realización de la invención, uno de los miembros de cadena en una cadena que representa R^{23} es un miembro de cadena hetero y este miembro de cadena hetero es el miembro de la cadena terminal unido al grupo R^{24}. En otra realización, uno de los miembros de cadena en una cadena que representa R^{23} es un miembro de cadena hetero, y este miembro de cadena hetero es el miembro de la cadena terminal unido al anillo que comprende los grupos Y y Z que está representado en la fórmula I.

Si dos grupos adyacentes $C(R^{26})(R^{26})$ dentro de una cadena que representa R^{23} están conectados entre sí por un doble enlace o un triple enlace, entonces la cadena comprende un grupo divalente insaturado de fórmula $-C(R^{26})=C(R^{26})-$, donde R^{26} se define como anteriormente y en una realización de la invención se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), o un grupo insaturado de fórmula -C≡C-. Los miembros de cadena que no están conectados entre sí por un doble enlace o triple enlace están conectados entre sí por un enlace sencillo. Si está presente un doble enlace entre dos grupos adyacentes $C(R^{26})(R^{26})$, uno de los grupos R^{26} en cada uno de los dos grupos adyacentes $C(R^{26})(R^{26})$ puede considerarse un enlace libre, los dos enlaces libres juntos forman entonces un segundo enlace entre los átomos de carbono respectivos. Si está presente un triple enlace entre dos grupos adyacentes $C(R^{26})(R^{26})$, ambos grupos R^{26} en cada uno de los dos grupos adyacentes $C(R^{26})(R^{26})$ puede considerarse un enlace libre, los dos pares de enlaces libres juntos forman entonces un tercer enlace entre los átomos de carbono respectivos. En una realización de la invención, dicho grupo insaturado está presente no más de una vez en una cadena que representa R^{23}. Dicho grupo insaturado puede estar presente en cualquier posición de una cadena que representa R^{23} y estar presente en cualquier extremo de la cadena y pueden, por lo tanto, estar directamente unidos al grupo R^{24} y/o al anillo que comprende los grupos Y y Z que está representado en la fórmula I, o estar dentro de la cadena. En una realización de la invención, dicho grupo insaturado no es adyacente a un miembro de cadena hetero. En una realización de la invención, una cadena que representa R^{23} no contiene un doble enlace o un triple enlace. En otra realización, es posible que dos grupos adyacentes $C(R^{26})(R^{26})$ estén conectados entre sí por un doble

enlace. En otra realización, es posible que dos grupos adyacentes $C(R^{26})(R^{26})$ estén conectados entre sí por un triple enlace. En otra realización, dos grupos adyacentes $C(R^{26})(R^{26})$ están conectados entre sí por un triple enlace, es decir, en esta realización una cadena que representa R^{23} comprende un triple enlace. En otra realización, el grupo R^{23} es un grupo de fórmula -C≡C-.

En una realización de la invención, R^{23} se selecciona de un enlace directo y de cualquiera de una o más de las cadenas que están presentes en los siguientes ejemplos de grupos de fórmula II, donde los grupos están unidos al anillo que comprende los grupos Y y Z que están representados en la fórmula I por el enlace libre representado por el guión terminal, y de donde los grupos de fórmula II, los grupos R^{23} propiamente dichos, se obtienen eliminando el grupo R^{24}:

R^{24}-$C(R^{26})(R^{26})$-,
R^{24}-C≡C-,
R^{24}-$C(R^{26})(R^{26})$-S-,
R^{24}-$S(O)_2$-O-,
R^{24}-$C(R^{26})$=$C(R^{26})$-$C(R^{26})(R^{26})$-,
R^{24}-O-$C(R^{26})(R^{26})$-$C(R^{26})(R^{26})$-,
R^{24}-$C(R^{26})(R^{26})$-$C(R^{26})(R^{26})$-S-,
R^{24}-S-$C(R^{26})(R^{26})$-$C(R^{26})(R^{26})$-,
R^{24}-$C(R^{26})(R^{26})$-$C(R^{26})(R^{26})$-$C(R^{26})(R^{26})$-,
R^{24}-$C(R^{26})(R^{26})$-O-,
R^{24}-$C(R^{26})(R^{26})$-N(R^{25})-,
R^{24}-$C(R^{26})(R^{26})$-$C(R^{26})(R^{26})$-$C(R^{26})(R^{26})$-,
R^{24}-$C(R^{26})(R^{26})$-$C(R^{26})(R^{26})$-O-,
R^{24}-$C(R^{26})(R^{26})$-O-$C(R^{26})(R^{26})$-,
R^{24}-$C(R^{26})(R^{26})$-S-$C(R^{26})(R^{26})$-,
R^{24}-$C(R^{26})(R^{26})$-$C(R^{26})(R^{26})$-N(R^{25})-,

donde en estos grupos de fórmula II, los grupos R^{24}, R^{25} y R^{26} se definen como anteriormente o como a continuación.

En una realización de la invención, R^{24} se selecciona de la serie que consiste en R^{31}, R^{31}-O-, R^{31}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{31}-NH-, R^{31}-N(R^{31})-, R^{31}-C(O)-NH-, R^{31}-C(O)-N(R^{71})-, HO-C(O)-, R^{31}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{31}-NH-C(O)-, R^{31}-N(R^{31})-C(O)-, NC- y un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 a 10 miembros, en otra realización de la serie que consiste en R^{31}, R^{31}-O-, R^{31}-$S(O)_m$-, NC- y un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 a 10 miembros, en otra realización de la serie que consiste en R^{31}, R^{31}-O- y un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 a 10 miembros, en otra

realización de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O- y un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 a 10 miembros, donde en todas esas realizaciones el anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 a 10 miembros se define como anteriormente o como a continuación y está saturado o insaturado y contiene 0, 1, 2 ó 3 miembros de anillo hetero idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, N(R^{32}), O, S, S(O) y $S(O)_2$ y está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-C(O)-O-, R^{33}-$S(O)_2$-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-N(R^{33})-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-N(R^{71})-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-N(R^{71})-, H_2N-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-N(R^{33})-$S(O)_2$-NH-, H_2N-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^{33}-N(R^{33})-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^{33}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-N(R^{33})-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-, R^{33}-N(R^{33})-$S(O)_2$-, NC-, O_2N-, oxo, fenil y Het, o tiene cualquiera de sus otros significados indicados en esta memoria. En otra realización de la invención R^{24} es un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 a 10 miembros definido como anteriormente o como a continuación, y está saturado o insaturado y contiene 0, 1, 2 ó 3 miembros de anillo hetero idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, N(R^{32}), O, S, S(O) y $S(O)_2$, donde el anillo está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-C(O)-O-, R^{33}-$S(O)_2$-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-N(R^{33})-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-N(R^{71})-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-N(R^{71})-, H_2N-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-N(R^{33})-$S(O)_2$-NH-, H_2N-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^{33}-N(R^{33})-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^{33}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-N(R^{33})-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-, R^{33}-N(R^{33})-$S(O)_2$-, NC-, O_2N-, oxo, fenilo y Het, o tiene cualquiera de sus otros significados indicados en la presente memoria.

En una realización de la invención, un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 10 miembros que representa R^{24} es un anillo monocíclico o bicíclico, y en otra realización es un anillo monocíclico, donde los anillos están todos opcionalmente sustituidos como se indicó anteriormente o como se indicará a continuación. En una

realización de la invención, un anillo monocíclico que representa R^{24} tiene 3 a 7 miembros, en otra realización 3 ó 5 a 7 miembros, en otra realización 3, 5 ó 6 miembros, en otra realización 5 ó 6 miembros, en otra realización 6 miembros, donde los anillos están todos opcionalmente sustituidos como se indicó anteriormente o se indicará a continuación. En una realización de la invención, un anillo bicíclico o tricíclico que representa R^{24} tiene 7 a 10 miembros, donde los anillos están todos opcionalmente sustituidos como se indicó anteriormente o se indicará a continuación. En una realización de la invención, un anillo que representa R^{24} es un anillo saturado o insaturado que incluye un anillo parcialmente insaturado, es decir, no aromático, que contiene cero, uno, dos o tres, por ejemplo cero, uno o dos dobles enlaces dentro del anillo, o un anillo aromático, donde los anillos están todos opcionalmente sustituidos como se indicó anteriormente o se indicará a continuación. En otra realización, un anillo que representa R^{24} es un anillo saturado o un anillo parcialmente insaturado que contiene cero, uno, dos o tres, por ejemplo cero, uno o dos dobles enlaces dentro del anillo, donde los anillos están todos opcionalmente sustituidos como se indicó anteriormente o se indicará a continuación. En otra realización de la invención, un anillo que representa R^{24} es un anillo aromático, en otra realización un anillo aromático seleccionado entre heterociclos monocíclicos de 5 y 6 miembros aromáticos, benceno, heterociclos bicíclicos de 9 y 10 miembros aromáticos y naftaleno, en otra realización un anillo aromático seleccionado entre heterociclos monocíclicos de 5 y 6 miembros aromáticos y benceno, en otra realización un anillo aromático seleccionado entre benceno y tiofeno, donde todos los anillos están opcionalmente sustituidos como se indicó anteriormente o se indicará a continuación. En otra realización, un anillo que representa R^{24} es un anillo benceno que está opcionalmente sustituido como se indicó anteriormente o se indicará a continuación, es decir, por los sustituyentes especificados anteriormente o a continuación con respecto al anillo de 3 a 10 miembros que representa R^{24}. En términos de residuos, en esta última realización R^{24} es un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido como se indicó anteriormente o se indicará a continuación, es decir, por los sustituyentes especificados anteriormente o a continuación con respecto al anillo de 3 a 10 miembros que representa R^{24}.

En una realización de la invención, el número de miembros de anillo hetero que pueden estar presentes en un anillo de 3 a 10 miembros que representa R^{24} es 0, 1 ó 2, en otra realización de la invención el número de miembros de anillo hetero es 0 ó 1, y en otra realización de la invención el número de miembros de anillo hetero es 0 (cero), es decir, en esta última realización, un anillo de 3 a 10 miembros que representa R^{24} es un anillo carbocíclico, donde los anillos están todos opcionalmente sustituidos como se indicó anteriormente o se indicará a continuación. En una realización de la invención, los miembros de anillo hetero que pueden estar presentes en un anillo de 3 a 10 miembros que representa R^{24} se seleccionan de N, $N(R^{32})$, O, S y $S(O)_2$, en otra realización de N, $N(R^{32})$, O y S, en otra realización de N, O y S, en otra realización de $N(R^{32})$, O y S, en otra realización de N y S.

En una realización de la invención, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en los átomos de carbono del anillo en un anillo de 3 a 10 miembros que representa R^{24} es 1, 2, 3, 4 ó 5, en otra realización el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en los átomos de carbono del anillo es 1, 2, 3 ó 4, en otra realización el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en los átomos de carbono del anillo es 1, 2 ó 3, en otra realización el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en los átomos de carbono del anillo es 1 ó 2.

En una realización de la invención, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en los átomos de carbono del anillo en un anillo de 3 a 10 miembros que representa R^{24}, incluyendo un anillo benceno o un grupo fenilo, respectivamente, que representa R^{24}, se seleccionan de la serie que consiste en halógeno, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, H_2N-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-NH-, H_2N-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)-, NC-, oxo, fenil y Het, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-

$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, H_2N-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-NH-, H_2N-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, H_2N-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-NH-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, H_2N-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-NH-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, R^{33}, R^{33}-O-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, R^{33}, R^{33}-O- y NC-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, R^{33} y R^{33}-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y R^{33}, donde en todas estas realizaciones R^{33} y R^{71} se definen como se indicó anteriormente o se indicará a continuación y R^{33} está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R^{70} idénticos o diferentes. En una realización de la invención, los grupos R^{33} en estos sustituyentes en un anillo que representa R^{24} se seleccionan, independientemente unos de otros, de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_4), en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6)- y cicloalquil (C_3-C_6)-

alquilo (C_1-C_2), en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) y cicloalquil (C_3-C_6)-CH_2-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), ciclopropilo y ciclopropil-CH_2-, por ejemplo de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo y ciclopropil-CH_2-, por ejemplo de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4). En una realización de la invención, el número de sustituyentes R^{70}, que están opcionalmente presentes en estos grupos R^{33} además de cualquier sustituyente flúor y, en el caso de grupos cicloalquilo, cualquier sustituyente alquilo (C_1-C_4) es, independientemente unos de otros, 0, 1, 2 ó 3, en otra realización 0, 1 ó 2, en otra realización 0 ó 1, en otra realización 0. En una realización de la invención, los sustituyentes R^{70} en estos grupos R^{33} se seleccionan, independientemente unos de otros, de la serie que consiste en HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, H_2N-, R^{71}-NH-, R^{71}-$N(R^{71})$-, R^{71}-C(O)-NH-, R^{71}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{71}-$S(O)_2$-NH- y R^{71}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, en otra realización de la serie que consiste en HO-, R^{71}-C(O)-O-, H_2N-, R^{71}-C(O)-NH- y R^{71}-$S(O)_2$-NH-, en otra realización de la serie que consiste en HO-, R^{71}-C(O)-O- y R^{71}-C(O)-NH-, en otra realización de la serie que consiste en HO- y R^{71}-C(O)-NH-, en otra realización de la serie que consiste en HO- y R^{71}-O-, y en otra realización de la invención los sustituyentes R^{70} en estos grupos R^{33} son HO-. En una realización de la invención, los grupos R^{71} presentes en estos grupos R^{33} son independientemente entre sí elegidos de la serie que consiste en alquilo(C_1-C_4), ciclopropilo y ciclopropil-, en otra realización de la serie que consiste en alquilo(C_1-C_4) y ciclopropilo, en otra realización de la serie que consiste en alquilo(C_1-C_4). En una realización de la invención, R^{24} es un anillo benceno o un anillo tiofeno, por ejemplo un anillo benceno o, en términos de los residuos respectivos, R^{24} es un grupo fenilo o un grupo tiofenilo (tienilo), por ejemplo un grupo fenilo, todos opcionalmente sustituidos como se indicó anteriormente.

Los ejemplos de residuos específicos de anillos benceno y tiofeno, es decir grupos fenilo y tiofenilo específicos, que representan R^{24}, de cualquiera de uno o más de cuyos ejemplos se selecciona el grupo R^{24} en una realización de la invención, son fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,5-dicloro-

fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 3,4,5-trifluoro-fenilo, 3-metil-fenilo (m-tolilo), 3-etil-fenilo, 3-isopropil-fenilo, 3-ciclopropil-fenilo, 3-terc-butil-5-metil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3-(2-hidroxietil)-fenilo, 3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenilo, 3-(2-acetilaminoetil)-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 3-cloro-2-metil-fenilo, 5-cloro-2-metil-fenilo, 5-cloro-2-fluoro-3-metil-fenilo, 2-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 5-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-4-trifluorometil-fenilo, 5-cloro-2-trifluorometil-fenilo, 5-cloro-3-trifluorometil-fenilo, 3-etoxi-fenilo, 2-propoxi-fenilo, 3-isopropoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 5-fluoro-3-isopropoxi-fenilo, 2-fluoro-3-trifluorometoxi-fenilo, 4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo, 3-metoxi-5-trifluorometil-fenilo, 3-metilsulfanil-fenilo, 3-etilsulfanil-fenilo, 3-trifluorometilsulfanil-fenilo, 3-etanosulfonil-fenilo, 3-acetilamino-fenilo, 3-metanosulfonilamino-fenilo, 3-dimetilaminosulfonilamino-fenilo, 3-ciano-fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 4-metil-2-tienilo, 5-metil-3-tienilo.

En una realización de la invención, el número total de átomos C, N, O y S que está presente en los dos grupos R^{23} y R^{24}, es decir, en el grupo sustituyente R^{24}-R^{23}- en el anillo que comprende los grupos Y y Z que está representado en la fórmula I, es por lo menos 6, en otra realización por lo menos 7, en otra realización por lo menos 8, en otra realización por lo menos 9.

En una realización de la invención, R^{25} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, en otra realización R^{25} es hidrógeno. En otra realización de la invención, R^{25} es alquilo (C_1-C_4), por ejemplo metilo.

En una realización de la invención, R^{26}, independientemente de cada grupo R^{26}, se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, flúor, metilo y HO-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_4), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y metilo, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y flúor, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización R^{26} es hidrógeno, o en todas estas realizaciones, dos grupos R^{26} unidos al mismo átomo de carbono son oxo, o

dos de los grupos R^{26} o un grupo R^{25} y un grupo R^{26}, junto con los miembros de cadena comprendidos, forman un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado, que contiene 0, 1 ó 2 miembros de anillo hetero idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, N(R^{34}), O, S, S(O) y S(O)$_2$, donde el anillo está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4). En otra realización de la invención, R^{26}, independientemente de cada grupo R^{26}, se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, flúor, metilo y HO-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_4), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y metilo, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y flúor, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización R^{26} es hidrógeno, o en todas estas realizaciones, dos grupos R^{26} unidos al mismo átomo de carbono son oxo, o dos de los grupos R^{26} o un grupo R^{25} y un grupo R^{26}, junto con los miembros de cadena comprendidos, forman un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado, que contiene 0, 1 ó 2 miembros de anillo hetero idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, N(R^{34}), O, S, S(O) y S(O)$_2$, donde el anillo está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4). En otra realización de la invención, R^{26}, independientemente de cada grupo R^{26}, se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, flúor, metilo y HO-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_4), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y metilo, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y flúor, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización todos los grupos R^{26} son hidrógeno.

En una realización de la invención, el número de grupos R^{26} en una cadena que representa R^{23} que son HO-, es cero, uno o dos, en otra realización cero o uno, en otra realización cero, en otra realización uno. En una realización de la invención, un grupo HO- que representa R^{26} no está presente en un átomo de carbono que es adyacente a un miembro de la cadena hetero que representa R^{23}. En otra

realización, un grupo HO- que representa R^{26} no está unido a un átomo de carbono que está conectado a un grupo adyacente $C(R^{26})(R^{26})$ por un doble enlace. En una realización de la invención, el número de grupos R^{26} en una cadena que representa R^{23}, que son alquilo (C_1-C_4) tal como metilo, es cero, uno o dos, en otra realización cero o uno, en otra realización cero, en otra realización uno, en otra realización dos. En una realización de la invención, el número de grupos R^{26} en una cadena que representa R^{23}, que son flúor, es cero, uno, dos, tres o cuatro, en otra realización cero, uno, dos o tres, en otra realización cero, uno o dos, en otra realización cero o uno, en otra realización cero, en otra realización uno, en otra realización dos. En una realización de la invención, el número de sustituyentes oxo, en una cadena que representa R^{23}, que están formados por dos grupos R^{26} unidos al mismo átomo de carbono, es cero, uno o dos, en otra realización cero o uno, en otra realización cero, en otra realización uno. En una realización de la invención, un sustituyente oxo en una cadena que representa R^{23} no está presente en un átomo de carbono que es adyacente a un miembro de cadena hetero de la serie que consiste en S(O) y $S(O)_2$, en otra realización de la serie que consiste en S, S(O) y $S(O)_2$, en otra realización de la serie que consiste en O, S, S(O) y $S(O)_2$.

En una realización de la invención, el número de anillos formados por dos de los grupos R^{26} o un grupo R^{25} y un grupo R^{26}, junto con los miembros de cadena comprendidos, es cero, uno o dos, en otra realización cero o uno, en otra realización uno, en otra realización cero. En una realización de la invención, un anillo formado por dos de los grupos R^{26} o un grupo R^{25} y un grupo R^{26}, junto con los miembros de cadena comprendidos, es un anillo de 3, 4, 5 ó 6 miembros, en otra realización un anillo de 3, 5 ó 6 miembros, en otra realización un anillo de 3 miembros, en otra realización un anillo de 5 ó 6 miembros. En una realización de la invención, es posible que dos de los grupos R^{26}, junto con los miembros de cadena comprendidos, formen un anillo, pero no solamente un grupo R^{25} y un grupo R^{26}. En una realización de la invención, el número de miembros de cadena comprendido por un anillo que está formado por dos de los grupos R^{26} o un grupo R^{25} y un grupo R^{26} es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización es uno, dos o tres, en otra realización es uno o dos, en otra realización es uno. En el caso de que dicho anillo comprenda solamente un

miembro de cadena, dos de los grupos R^{26} que forman el anillo están unidos al mismo átomo de carbono del anillo en la cadena y dicho miembro de cadena es el átomo de carbono que porta los dos grupos R^{26}. Los ejemplos de anillos, que están formados por dos grupos R^{26} unidos al mismo átomo de carbono y el miembro de cadena comprendido son anillos cicloalcano tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano, y anillos heterocíclicos tales como tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azetidina, pirrolidina o piperidina, por ejemplo ciclopropano, que portan cualquier miembro de cadena adyacente de una cadena que representa R^{23} y/o el grupo R^{24} y/o el anillo que comprende los grupos Y y Z que está representado en la fórmula I, en el mismo átomo de carbono del anillo, y donde los anillos pueden estar todos sustituidos como se indica. En caso de que un anillo formado por dos de los grupos R^{26} o un grupo R^{25} y un grupo R^{26}, junto con los miembros de cadena comprendidos, comprenda dos miembros de cadena, los dos grupos R^{26} que forman el anillo están unidos a dos átomos de carbono adyacentes en la cadena o el grupo R^{26} está unido a un átomo de carbono adyacente al grupo $N(R^{25})$, respectivamente. Los ejemplos de anillos, formados en dicho caso, son asimismo anillos cicloalcano tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano, y anillos heterocíclicos tales como tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azetidina, pirrolidina o piperidina, por ejemplo ciclopropano, que portan cualquier miembro de cadena adyacente de una cadena que representa R^{23} y/o el grupo R^{24} y/o el anillo que comprende los grupos Y y Z que está representado en la fórmula I, en dos átomos de carbono del anillo adyacente o en el átomo de nitrógeno del anillo y un átomo de carbono del anillo adyacente, y donde los anillos pueden estar todos sustituidos como se indica.

En el caso de que un anillo formado por dos de los grupos R^{26} o un grupo R^{25} y un grupo R^{26}, junto con los miembros de cadena comprendidos, comprenda más de un miembro de cadena, además de por lo menos un grupo $C(R^{26})(R^{26})$, los miembros de cadena comprendidos pueden también ser miembros de cadena hetero, incluyendo el grupo $N(R^{25})$ que entonces son miembros de anillo hetero del anillo formado. En una realización de la invención, el número total de miembros de anillo hetero en

dicho anillo es cero, uno o dos, en otra realización cero o uno, en otra realización cero, en otra realización uno. En una realización de la invención, los miembros de anillo hetero en dicho anillo se seleccionan de la serie que consiste en N, N(R^{34}), O y S, en otra realización de la serie que consiste en N, N(R^{34}) y O, en otra realización de la serie que consiste en N y N(R^{34}), en otra realización de la serie que consiste en N(R^{34}) y O, en otra realización de la serie que consiste en N(R^{34}), y en otra realización los miembros de anillo hetero en dicho anillo son N, e incluso en otra realización los miembros de anillo hetero en dicho anillo son O, donde un miembro de anillo hetero N en un anillo formado por dos de los grupos R^{26} o un grupo R^{25} y un grupo R^{26}, junto con los miembros de cadena comprendidos, es el átomo de nitrógeno de un miembro de cadena hetero N(R^{25}).

En una realización de la invención, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un anillo formado por dos de los grupos R^{26} o un grupo R^{25} y un grupo R^{26}, junto con los miembros de cadena comprendidos, es 0, 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 0, 1, 2 ó 3 , en otra realización 0, 1 ó 2, en otra realización 0 ó 1, en otra realización 0. En una realización de la invención, los sustituyentes alquilo (C_1-C_4) que están presentes en un anillo formado por dos de los grupos R^{26} o un grupo R^{25} y un grupo R^{26}, junto con los miembros de cadena comprendidos, son metilo. En una realización de la invención, los sustituyentes presentes en un anillo formado por dos de los grupos R^{26} o un grupo R^{25} y un grupo R^{26}, junto con los miembros de cadena comprendidos, son flúor, en otra realización son grupos alquilo (C_1-C_4) idénticos o diferentes, por ejemplo metilo.

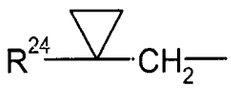
Ejemplos de grupos específicos R^{23} incluyendo grupos específicos R^{26} contenidos en ellos se exponen en los siguientes ejemplos de grupos de fórmula II, donde los grupos están unidos al anillo que comprende los grupos Y y Z, que está representado en la fórmula I, por el enlace libre representado por el guión terminal o la línea terminal en la fórmula estructural, y de donde se obtienen los grupos de fórmula II, los grupos R^{23} propiamente dichos, eliminando el grupo R^{24} en donde en estos grupos de fórmula II el grupo R^{24} se define como anteriormente o más adelante:

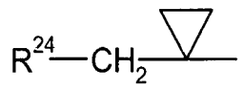
R^{24}-CH_2-,

R^{24}-CF_2-,

R^{24}-CH_2-CH_2-,

,


,


,

R^{24}-C≡C-,

R^{24}-CH_2-O-,

R^{24}-CF_2-O-,

R^{24}-CH_2-S-,

R^{24}-CH_2-NH-,

R^{24}-CH_2-N(CH_3)-,

R^{24}-C(O)-NH-,

R^{24}-$S(O)_2$-O-,

R^{24}-CH_2-CH_2-CH_2-,

R^{24}-CH_2-CH_2-CF_2-,

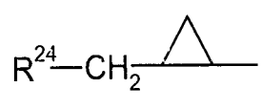
R^{24}-CF_2-CH_2-CH_2-,

R^{24}-CH(OH)-CH_2-CH_2-,

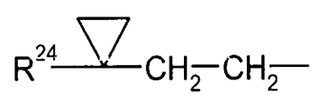
R^{24}-CH_2-CH_2-CH(OH)-,

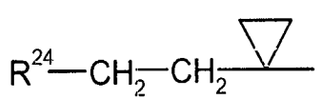
R^{24}-CH_2-CH_2-$C(CH_3)_2$-,

R^{24}-$C(CH_3)_2$-CH_2-CH_2-,


,


,


,


,

R^{24}-CH=CH-CH_2-,

R^{24}-CH=CH-CH(OH)-,

R^{24}-CH_2-CH_2-O-,

R^{24}-CH_2-CF_2-O-,

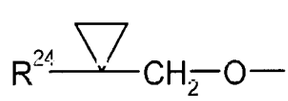
R^{24}-CH(F)-CH_2-O-,

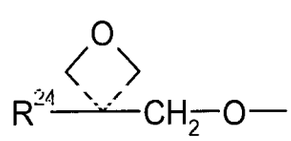
R^{24}-CF_2-CH_2-O-,

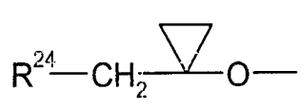
R^{24}-CF_2-CF_2-O-,

R^{24}-$CH(CH_3)$-CH_2-O-,

R^{24}-$C(CH_3)_2$-CH_2-O-,


,


,

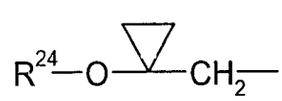

,

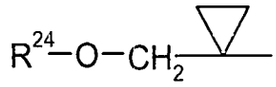
R^{24}-O-CH_2-CH_2-,

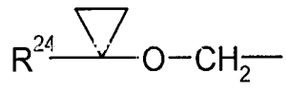
R^{24}-O-CF_2-CH_2-,

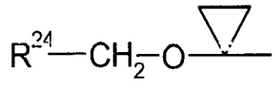
R^{24}-O-CH_2-CF_2-,

R^{24}-O-CF_2-CF_2-,


,







R^{24}-CH_2-O-CH_2-,

R^{24}-CF_2-O-CH_2-,

R^{24}-CH_2-O-CF_2-,

R^{24}-CH_2-CH_2-S-,

R^{24}-CH_2-S-CH_2-,

R^{24}-S-CH_2-CH_2-,

R^{24}-CH_2-CH_2-NH-,

R^{24}-CH_2-CH_2-N(CH_3)-,

R^{24}-CH_2-C(O)-NH-.

En una realización de la invención, R^{23} se selecciona de un enlace directo y cualquiera de una o más de las cadenas R^{23} en los ejemplos precedentes de grupos de fórmula II y, asimismo, el grupo de fórmula II se selecciona del grupo R^{24} y cualquiera de uno o más de los ejemplos precedentes de los grupos de fórmula II.

En una realización de la invención, el número de sustituyentes R^{70} que están opcionalmente presentes en el grupo R^{31} es cero, uno, dos o tres, en otra realización cero, uno o dos, en otra realización cero o uno, en otra realización cero. En una realización de la invención, R^{31} se selecciona de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4), que están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{70} idénticos o diferentes.

En una realización de la invención, R^{32} y R^{34} se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno, R^{35}, R^{35}-C(O)-, R^{35}-O-C(O)-, fenilo y Het, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, R^{35}, R^{35}-C(O)-, R^{35}-O-C(O)-, fenilo y Het^2, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, R^{35}, R^{35}-C(O)-, R^{35}-O-C(O)- y fenilo, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, R^{35}, R^{35}-C(O)- y R^{35}-O-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, R^{35} y R^{35}-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, R^{35}, fenilo y Het, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, R^{35}, fenilo y Het^2, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, R^{35} y fenilo, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y

R^{35}, donde en estas realizaciones un grupo Het o Het^2 que ocurre en R^{32} y R^{34} en una realización de la invención se selecciona entre piridinilo y tiofenilo. En una realización de la invención, los grupos R^{35} que ocurren en R^{32} y R^{34} se seleccionan, independiente unos de otros, entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_4), en otra realización entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_2), en otra realización entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-CH_2-, en otra realización entre alquilo (C_1-C_6)y cicloalquilo (C_3-C_7), en otra realización entre alquilo (C_1-C_6), en otra realización entre alquilo (C_1-C_4), todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{70} idénticos o diferentes y donde en estos grupos, además de cualquier sustituyente R^{70}, uno o más sustituyentes flúor están opcionalmente presentes, y en los grupos cicloalquilo, uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) están opcionalmente presentes como se aplica a los grupos alquilo y cicloalquilo en general.

En una realización de la invención, el número de sustituyentes R^{70} que están opcionalmente presentes en un grupo R^{35} que ocurre en R^{32} y R^{34} además de cualquier sustituyente flúor y, en el caso de un grupo cicloalquilo, el sustituyente alquilo es, independientemente de cualquier otro grupo, 0, 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 0, 1, 2 ó 3, en otra realización 0, 1 ó 2, en otra realización 0 ó 1, en otra realización 0. En una realización de la invención, los sustituyentes R^{70} que están opcionalmente presentes en un grupo R^{35} que ocurre en R^{32} y R^{34} se seleccionan, independientemente de cualquier otro grupo, de la serie que consiste en HO-, R^{71}-O-, NC-, fenilo y Het^2, en otra realización de la serie que consiste en fenilo y Het^2, en otra realización de la serie que consiste en fenilo, donde fenilo y Het^2 se definen y están opcionalmente sustituidos como se indica.

En una realización de la invención, R^{50} se selecciona entre R^{51}-O- y R^{52}-NH-, en otra realización entre R^{51}-O- y H_2N-. En otra realización, R^{50} es R^{51}-O-.

En una realización de la invención, R^{51} es hidrógeno. En otra realización de la invención, R^{51} es R^{54}.

En una realización de la invención, R^{52} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, R^{55} y R^{56}-$S(O)_2$-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{70} idénticos o diferentes, y R^{56}-$S(O)_2$-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) no sustituido y R^{56}-$S(O)_2$-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, metilo no sustituido y R^{56}-$S(O)_2$-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{70} idénticos o diferentes, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4) no sustituido, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo no sustituido. En otra realización de la invención, R^{52} es hidrógeno.

En una realización de la invención, R^{53} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{70} idénticos o diferentes, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4) no sustituido, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y metilo no sustituido. En otra realización de la invención, R^{53} es hidrógeno.

En una realización de la invención, R^{54} se selecciona entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_3), en otra realización entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_2), en otra realización entre alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-CH_2-, en otra realización entre alquilo (C_1-C_6) y cicloalquilo (C_3-C_7), en otra realización entre alquilo (C_1-C_6), en otra realización entre alquilo (C_1-C_4), en otra realización entre alquilo (C_1-C_3), donde todos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes R^{70} idénticos o diferentes, donde en estos grupos, además de cualquier sustituyente R^{70}, uno o más sustituyentes flúor están opcionalmente presentes y, en los grupos cicloalquilo, uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) están opcionalmente presentes tal como se aplica a los grupos alquilo y cicloalquilo en general. En una realización de la invención, el número de sustituyentes R^{70} que están opcionalmente presentes en un grupo R^{54} además de cualquier sustituyente

flúor y, en el caso de un grupo cicloalquilo, cualquier sustituyente alquilo, es 0, 1 ó 2, en otra realización 0 ó 1, en otra realización 1, en otra realización 0. En otra realización de la invención, un grupo R^{54} no está sustituido por R^{70} ni por sustituyentes flúor ni, en el caso de un grupo cicloalquilo, por sustituyentes alquilo, y R^{54} en esta realización, por lo tanto, se selecciona, por ejemplo, de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_4), o de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-CH_2-, o de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), o de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4), o de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_3), que están todos no sustituidos. En una realización de la invención, los sustituyentes R^{70} que están opcionalmente presentes en un grupo R^{54} se seleccionan, independientemente unos de otros, de la serie que consiste en HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, HO-C(O)- y R^{71}-O-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en HO-, R^{71}-O- y R^{71}-C(O)-O-, en otra realización de la serie que consiste en HO- y R^{71}-C(O)-O-.

En una realización de la invención, R^{56} se selecciona de la serie que consiste en fenilo que está opcionalmente sustituido como se indicó anteriormente o se indicará a continuación, y alquilo (C_1-C_4) no sustituido, en otra realización de la serie que consiste en fenilo que está opcionalmente sustituido como se indicó anteriormente o se indicará a continuación, y metilo no sustituido, en otra realización de alquilo (C_1-C_4) no sustituido, en otra realización de alquilo (C_1-C_3) no sustituido. En otra realización, R^{56} es metilo no sustituido, en otra realización fenilo que está opcionalmente sustituido como se indica.

En una realización de la invención, R^{60} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y metilo. En otra realización, R^{60} es hidrógeno. En otra realización, R^{60} es alquilo (C_1-C_4), por ejemplo metilo.

En una realización de la invención, un grupo R^{70}, en cualquier caso en que ocurra, se selecciona, independientemente de los grupos R^{70} en otros casos en los que ocurra y a menos que se especifique lo contrario, de la serie que consiste en HO-,

R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, R^{71}-S(O)$_m$-, H_2N-, R^{71}-NH-, R^{71}-N(R^{71})-, R^{71}-C(O)-NH-, R^{71}-C(O)-N(R^{71})-, R^{71}-S(O)$_2$-NH-, R^{71}-S(O)$_2$-N(R^{71})-, HO-C(O)-, R^{71}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{71}-NH-C(O)-, R^{71}-N(R^{17})-C(O)-, NC-, oxo, fenilo y Het^2, en otra realización de la serie que consiste en HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, R^{71}-S(O)$_m$-, H_2N-, R^{71}-NH-, R^{71}-N(R^{71})-, R^{71}-C(O)-NH-, R^{71}-S(O)$_2$-NH-, HO-C(O)-, R^{71}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{71}-NH-C(O)-, R^{71}-N(R^{17})-C(O)-, NC-, oxo, fenilo y Het^2, en otra realización de la serie que consiste en HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, R^{71}-S(O)$_m$-, HO-C(O)-, R^{71}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{71}-NH-C(O)-, R^{71}-N(R^{17})-C(O)-, NC-, oxo, fenilo y Het^2, en otra realización de la serie que consiste en HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, R^{71}-S(O)$_m$-, H_2N-, R^{71}-NH-, R^{71}-N(R^{71})-, R^{71}-C(O)-NH-, R^{71}-S(O)$_2$-NH-, NC-, oxo, fenilo y Het^2, en otra realización de la serie que consiste en HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, R^{71}-S(O)$_m$-, NC-, oxo, fenilo y Het^2, en otra realización de la serie que consiste en HO-, R^{71}-O-, R^{71}-S(O)$_m$-, NC-, oxo, fenilo y Het^2, en otra realización de la serie que consiste en HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, R^{71}-S(O)$_m$-, NC-, fenilo y Het^2, en otra realización de la serie que consiste en HO-, R^{71}-O-, NC-, fenilo y Het^2, en otra realización de la serie que consiste en HO-, R^{71}-O-, fenilo y Het^2, en otra realización de la serie que consiste en HO-, R^{71}-O- y fenilo, en otra realización de la serie que consiste en HO- y R^{71}-O-, en otra realización de la serie que consiste en HO- y R^{71}-C(O)-O-, en otra realización de la serie que consiste en fenilo y Het^2, en otra realización de la serie que consiste en fenilo, en otra realización de la serie que consiste en HO-C(O)-, R^{71}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{71}-NH-C(O)-, R^{71}-N(R^{17})-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en HO-C(O)- y R^{71}-O-C(O)-, y en otra realización R^{70} es HO-, donde R^{71}, fenilo y Het^2 se definen y están opcionalmente sustituidos como se indicó anteriormente o como se indicará a continuación. En esta última realización, en la que R^{70} es HO-, un grupo alquilo (C_1-C_6), por ejemplo, que está opcionalmente sustituido por dicho R^{70} puede, entre otros, ser un grupo tal como alquilo (C_1-C_6), HO-alquilo (C_1-C_6), es decir hidroxi-alquilo (C_1-C_6), (HO)$_2$-alquilo (C_2-C_6), es decir dihidroxi-alquilo (C_2-C_6), y un grupo alquilo (C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido por R^{70} puede, entre otros, ser un grupo tal como alquilo (C_1-C_4), HO-alquilo (C_1-C_4), es decir hidroxi-alquilo (C_1-C_4), (HO)$_2$-alquilo (C_2-C_4), es decir dihidroxi-alquilo (C_2-C_4), donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor. En una realización de la invención, un átomo de carbono no porta más de un grupo HO-.

En una realización de la invención, R^{71} se selecciona entre alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo y ciclopropil-CH_2-, en otra realización entre alquilo (C_1-C_4) y ciclopropilo, en otra realización entre alquilo (C_1-C_4), en otra realización entre alquilo (C_1-C_3), a menos que se especifique lo contrario.

Un sujeto de la invención son todos los compuestos de fórmula I, donde uno cualquiera o más elementos estructurales tales como los grupos, sustituyentes y números se definen como en cualquiera de las realizaciones o definiciones especificadas de los elementos o tienen uno o más de los significados específicos que se mencionan en esta memoria como ejemplos de los elementos, en los que todas las combinaciones de una o más realizaciones y/o definiciones especificadas y/o significados específicos de los elementos son sujeto de la presente invención. Además, con respecto a todos esos compuestos de fórmula I, todas sus formas estereoisómeras y mezclas de formas estereoisómeras en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos, son sujeto de la presente invención.

Asimismo, también con respecto a todos los compuestos específicos descritos en este documento, como los compuestos ilustrativos que representan realizaciones de la invención en donde diversos grupos y números en la definición general de los compuestos de fórmula I tienen los significados específicos presentes en el compuesto específico respectivo, se aplica que todas sus formas estereoisómeras y mezclas de formas esteroisoméricas en cualquier relación y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos, son sujeto de la presente invención. Un sujeto de la invención consiste también en todos los compuestos específicos descritos en la presente memoria, indistintamente de si se describen como un compuesto libre y/o como una sal específica, tanto en la forma del compuesto libre como en la forma de todas sus sales fisiológicamente aceptables y, si se describe una sal específica, también en la forma de esta sal específica y solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos. Por ejemplo, en el caso del compuesto específico ácido 2-{2-cloro-5-[2-(3-

cloro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico que se describe en la forma del compuesto libre, un sujeto de la invención consiste en ácido 2-{2-cloro-5-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico y sus sales fisiológicamente aceptables y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

Por lo tanto, un sujeto de la invención es también un compuesto de fórmula I que se selecciona de cualquiera de los compuestos específicos de fórmula I descritos en esta memoria, o es cualquiera de los compuestos específicos de fórmula I descritos en esta memoria, indistintamente de si se describen como compuesto libre y/o como una sal específica, por ejemplo un compuesto de fórmula I que se selecciona entre
ácido 2-[4-metilsulfanil-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[4-acetil-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[4-etil-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[4-etoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-{4-metoxi-3-[2-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)-etoxi]-benzoilamino}-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[4-metoxi-3-(1-m-tolil-ciclopropilmetoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-{3-[2-(3-ciano-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico,
ácido 5-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-5-carboxílico,
ácido 5-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-5-carboxílico,
ácido 2-{[5-acetil-4-(2-m-tolil-etoxi)-tiofeno-2-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[3-fluoro-4-metoxi-5-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-toliloxi-etil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[4-metoxi-3-(3-m-tolil-propil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
ácido 5-fluoro-2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-5,6-dimetil-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[4-ciano-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etilamino)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-{3-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-metil-benzoilamino}-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etilsulfanil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[3-(2-m-tolil-etoxi)-4-trifluorometil-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-{3-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-etoxi]-4-trifluorometil-benzoilamino}-indano-2-carboxílico,
ácido 2-(3-{2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etoxi}-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico,
ácido 2-{[6-metoxi-5-(2-m-tolil-etoxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[(3'-metanosulfonilamino-6-metoxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[(3'-dimetilaminosulfonilamino-6-metoxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[(6-metoxi-3'-trifluorometoxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[(3'-cianometil-6-metoxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[(3'-isopropil-6-metoxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[(3'-cloro-6-metoxi-2'-metil-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-{[5-(3-cloro-fenil)-6-metoxi-piridina-3-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico, y
ácido 2-[3-(2,2-difluoro-2-fenil-etoxi)-4-metoxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
o que es uno cualquiera de estos compuestos o su sal fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, donde el compuesto de fórmula I es un sujeto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, si corresponde.

Como ejemplo de compuestos de la invención que con respecto a cualquier elemento estructural se definen como realizaciones especificadas de la invención o definiciones de dichos elementos, se pueden mencionar los compuestos de fórmula I, en la que

el anillo A es un anillo ciclohexano, un anillo benceno, un anillo piridina, un anillo piridazina o un anillo tiofeno, donde el anillo ciclohexano está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4), y el anillo benceno, el anillo piridina, el anillo piridazina y el anillo tiofeno están opcionalmente sustituidos con uno o más

sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_2$-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-$N(R^1)$-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-$N(R^{71})$-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-$N(R^1)$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^1-NH-$S(O)_2$-, R^1-$N(R^1)$-$S(O)_2$-, NC- y O_2N-;

Y se selecciona de la serie que consiste en S, $C(R^{12})=C(R^{13})$ y $C(R^{15})=N$;

Z es $C(R^{16})$;

y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o las definiciones de los elementos estructurales, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar los compuestos de fórmula I en los que

el anillo A es un anillo benceno, un anillo piridina, un anillo pirazina o un anillo tiofeno, donde los anillos están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-;

Y se selecciona de la serie que consiste en S, $C(R^{12})=C(R^{13})$ y $C(R^{15})=N$;

Z es $C(R^{16})$;

R^3 y R^5 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^4 y R^6 son hidrógeno;

R^{12}, R^{13}, R^{15} y R^{16} se seleccionan, independientemente en cada caso, de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y NC-;

R^{20} es hidrógeno;

y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o las definiciones de los elementos estructurales, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, y

sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar los compuestos de fórmula I en los que

R^{21} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$-, H_2N-, alquil (C_1-C_4)-NH-, di(alquil (C_1-C_4))N-, alquil (C_1-C_4)-C(O)- y NC-;

R^{22} es un grupo de fórmula II;

$$R^{24}\text{-}R^{23}\text{-} \qquad \text{II}$$

R^{23} es un enlace directo o una cadena que consiste en 2, 3 ó 4 miembros de cadena de los cuales 0 ó 1 miembros de la cadena son miembros de cadena hetero de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O, S, S(O) y $S(O)_2$ y los otros miembros de la cadena son grupos $C(R^{26})(R^{26})$ idénticos o diferentes, donde dos grupos adyacentes $C(R^{26})(R^{26})$ pueden estar conectados entre sí por un doble enlace o un triple enlace; y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o las definiciones de los elementos estructurales, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar los compuestos de fórmula I en los que

R^{24} es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros o un anillo bicíclico de 7 a 10 miembros, donde los anillos están saturados o insaturados y contienen 0, 1 ó 2 miembros de anillo hetero idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, $N(R^{32})$, O, S, S(O) y $S(O)_2$, y donde los anillos están opcionalmente sustituidos en los átomos de carbono del anillo por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes de la serie que consiste en halógeno, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-

, R^{33}-NH-, R^{33}-N(R^{33})-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-N(R^{71})-, R^{33}-S(O)$_2$-NH-, R^{33}-S(O)$_2$-N(R^{71})-, H_2N-S(O)$_2$-NH-, R^{33}-NH-S(O)$_2$-NH-, R^{33}-N(R^{33})-S(O)$_2$-NH-, H_2N-S(O)$_2$-N(R^{71})-, R^{33}-NH-S(O)$_2$-N(R^{71})-, R^{33}-N(R^{33})-S(O)$_2$-N(R^{71})-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-N(R^{33})-C(O)-, NC-, oxo, fenilo y Het;

R^{32} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, R^{35}, R^{35}-C(O)-, R^{35}-O-C(O)- y fenilo;

y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o las definiciones de los elementos estructurales, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar los compuestos de fórmula I en los que

el anillo A es un anillo benceno, un anillo piridina, un anillo pirazina o un anillo tiofeno, donde los anillos están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-;

Y se selecciona de la serie que consiste en S, C(R^{12})=C(R^{13}) y C(R^{15})=N;

Z es C(R^{16});

R^3 y R^5 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^4 y R^6 son hidrógeno;

R^{12}, R^{13}, R^{15} y R^{16} se seleccionan, independientemente en cada caso, de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y NC-;

R^{20} es hidrógeno;

R^{21} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O)$_m$-, H_2N-, alquil (C_1-C_4)-NH-, di(alquil (C_1-C_4))N-, alquil (C_1-C_4)-C(O)- y NC-;

R^{22} es un grupo de fórmula II;

$$R^{24}\text{-}R^{23}\text{-} \qquad II$$

R^{23} es un enlace directo o una cadena que consiste en 2, 3 ó 4 miembros de cadena de los cuales 0 ó 1 miembros de la cadena son miembros de cadena hetero de la serie que consiste en N(R^{25}), O, S, S(O) y S(O)$_2$ y los otros miembros de la cadena son grupos C(R^{26})(R^{26}) idénticos o diferentes, donde dos grupos adyacentes C(R^{26})(R^{26}) pueden estar conectados entre sí por un doble enlace o un triple enlace;

R^{24} es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros o un anillo bicíclico de 7 a 10 miembros, donde los anillos están saturados o insaturados, y contiene 0, 1 ó 2 miembros de anillo idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, N(R^{32}), O, S, S(O) y S(O)$_2$, donde el anillo está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-S(O)$_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-N(R^{33})-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-N(R^{71})-, R^{33}-S(O)$_2$-NH-, R^{33}-S(O)$_2$-N(R^{71})-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-N(R^{33})-C(O)-, NC-, oxo, fenilo y Het;

R^{32} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, R^{35}, R^{35}-C(O)-, R^{35}-O-C(O)- y fenilo;

y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o las definiciones de los elementos estructurales, en cualquiera de sus formas

estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar los compuestos de fórmula I en los que

el anillo A es un anillo benceno que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-;

Y es $C(R^{12})=C(R^{13})$;

Z es $C(R^{16})$;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno;

R^{12}, R^{13} y R^{16} se seleccionan, independientemente unos de otros, de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y NC-;

R^{20} es hidrógeno;

R^{21} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-alquilo (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$-, alquil (C_1-C_4)-C(O)- y NC-;

R^{22} es un grupo de fórmula II;

$$R^{24}\text{-}R^{23}\text{-} \qquad \text{II}$$

R^{23} es un enlace directo o una cadena que consiste en 2, 3 ó 4 miembros de cadena de los cuales 0 ó 1 miembros de la cadena son miembros de cadena hetero

seleccionados de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O, S, S(O) y $S(O)_2$, y los otros miembros de cadena son grupos $C(R^{26})(R^{26})$ idénticos o diferentes;

R^{24} es un anillo benceno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)- y NC-;

siempre que el número total de átomos C, N, O y S presente en los dos grupos R^{23} y R^{24}, sea por lo menos 5;

R^{25} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^{26}, independientemente de cada grupo R^{26}, se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) y HO-, o dos de los grupos R^{26} que están unidos al mismo átomo de carbono en la cadena, junto con el átomo de carbono que los porta, forman un anillo ciclopropano;

R^{33} se selecciona, independientemente de cada grupo R^{33}, de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_2), que están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{70} idénticos o diferentes;

R^{50} se selecciona de la serie que consiste en R^{51}-O- y R^{52}-$N(R^{53})$-;

R^{51} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^{52} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^{53} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^{70} se selecciona de la serie que consiste en HO- y R^{71}-O-;

R^{71} es alquilo (C_1-C_4);

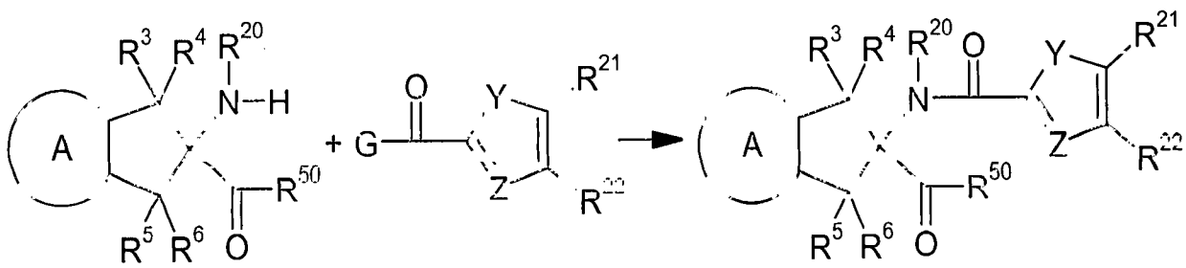
m, independientemente de cada número m, es un número entero seleccionado de la serie que consiste en 0 y 2;

cicloalquilo, independientemente de cada grupo cicloalquilo, e independientemente de cualquier otro sustituyente en el cicloalquilo, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de flúor y alquilo (C_1-C_4);

alquilo, independientemente de cada grupo alquilo, e independientemente de cualquier otros sustituyente en alquilo, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

Otro sujeto de la presente invención son los procedimientos para la preparación de los compuestos de fórmula I señalados a continuación y mediante los cuales se obtienen los compuestos. Por ejemplo, la preparación de los compuestos de fórmula I se puede llevar a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV con formación de un enlace amida.



III IV I

El anillo A y los grupos Y, Z, R^3 a R^6, R^{20} a R^{22} y R^{50} en los compuestos de las fórmulas III y IV se definen como en los compuestos de fórmula I y grupos adicionalmente funcionales pueden estar presentes en forma protegida en la forma de un grupo precursor que luego se convierte al grupo final. El grupo G en los compuestos de fórmula IV puede ser HO- (hidroxi), es decir, el compuesto de fórmula IV puede, por lo tanto, ser un ácido carboxílico, u otro grupo que puede reemplazarse por el grupo $N(R^{20})$ en el compuesto de fórmula III en una reacción de sustitución, por ejemplo un grupo ariloxi tal como un grupo fenoxi o alquiloxi opcionalmente sustituido, tal como un grupo alquil (C_1-C_4)-O-, por ejemplo un grupo alquil (C_1-C_3)-O- como metoxi o etoxi, o halógeno, por ejemplo cloro o bromo, y el compuesto de fórmula IV puede, por lo tanto, ser un éster reactivo como un éster arílico o éster alquílico, por ejemplo un éster metílico o éster etílico, o un haluro de ácido, por ejemplo un cloruro de ácido o un bromuro de ácido, del ácido carboxílico respectivo. Puede también emplearse el compuesto de fórmula III y/o el compuesto de fórmula IV, y obtenerse los compuestos de fórmula I, en la forma de una sal, por ejemplo una sal de adición de ácido tal como un hidrohaluro, por ejemplo un hidrocloruro, del compuesto de fórmula III y/o una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio, de un compuesto de fórmula IV en donde G es HO-. Asimismo, en todas las demás reacciones de la preparación de los compuestos de fórmula I, incluyendo la preparación de los compuestos de partida, pueden también emplearse los compuestos y/o los productos obtenidos en la forma de una sal.

En caso de que se emplee un compuesto de fórmula IV en el que G es HO-, el grupo ácido carboxílico HO-C(O)- en general se activa *in situ* mediante un reactivo de acoplamiento amida habitual o se convierte a un derivado de ácido carboxílico reactivo que puede prepararse *in situ* o aislarse. Por ejemplo, el compuesto de fórmula IV donde G e HO- puede transformarse en un haluro de ácido, p. ej., el compuesto de fórmula IV donde G es Cl o Br, por tratamiento con cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo o cloruro de oxalilo o tratarse con un cloroformiato de alquilo como cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo para dar un anhídrido mixto. Los reactivos de acoplamiento habituales que se pueden emplear son anhídrido propanofosfónico, N,N'-carbonildiazoles como N,N'-

carbonildiimidazol (CDI), carbodiimidas como 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), carbodiimidas junto con aditivos como 1-hidroxi-benzotriazol (HOBT) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT), reactivos de acoplamiento a base de uronio como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o tetrafluoroborato de O-(ciano(etoxicarbonil)metilenoamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU) y reactivos de acoplamiento a base de fosfonio como hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP).

Las condiciones de reacción para la preparación de los compuestos de fórmula I de los compuestos de las fórmulas III y IV dependen de condiciones particulares del caso específico, por ejemplo el significado del grupo G o el reactivo de acoplamiento empleado, que el experto en la técnica conoce muy bien en vista del conocimiento general de la técnica. Por ejemplo, en caso de que un compuesto de fórmula IV, en la que G es alquil-O-, como metoxi o etoxi, se haga reaccionar con un compuesto de fórmula III, en general la reacción se llevará a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter como tetrahidrofurano (THF), dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico o dimetoxietano (DME), o una mezcla de disolventes, a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 140°C, en particular a temperaturas entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 120°C, por ejemplo a aproximadamente la temperatura de ebullición del disolvente. En caso de que un compuesto de fórmula IV, en la que G es halógeno, como cloro o bromo, se haga reaccionar con un compuesto de fórmula III, en general, la reacción se llevará a cabo a su vez en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado o éter como los anteriormente mencionados, un éster como acetato de etilo o acetato de butilo, un nitrilo como acetonitrilo, o agua, o una mezcla de disolventes

que incluye una mezcla de agua y un disolvente orgánico miscible o no miscible con agua, a temperaturas entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 100°C, en particular a temperaturas entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 80°C, por ejemplo a aproximadamente temperatura ambiente. Favorablemente, la reacción de un compuesto de fórmula IV, en la que G es halógeno con un compuesto de fórmula III se lleva a cabo en presencia de una base tal como una amina terciaria, como trietilamina, etildiisopropilamina, N-metilmorfolina o piridina, o una base inorgánica tal como un hidróxido de metal alcalino, carbono o hidrógenocarbonato, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio o hidrógenocarbonato de sodio.

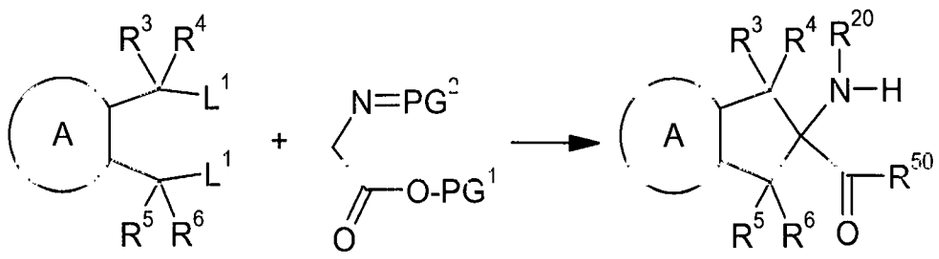
En caso de que un compuesto de fórmula IV, en la que G es HO- se haga reaccionar con un compuesto de fórmula III y el grupo ácido carboxílico se active mediante un reactivo de acoplamiento amida tal como, por ejemplo, una carbodiimida o TOTU, la reacción en general se llevará a cabo bajo condiciones anhidras en un disolvente aprótico inerte, por ejemplo un éter como THF, dioxano o DME, una amida como N,N-dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidona (NMP), a temperaturas entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 40°C, en particular a temperaturas entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 30°C en presencia de una base tal como una amina terciaria, como trietilamina, etildiisopropilamina o N-metilmorfolina. En caso de que el compuesto de fórmula III se emplee en la forma de una sal de adición de ácido en la reacción con el compuesto de fórmula IV, usualmente se añade una cantidad suficiente de una base para liberar el compuesto libre de fórmula III.

Como se indicó anteriormente, durante la formación del enlace amida entre los compuestos de las fórmulas III y IV, pueden estar presentes grupos funcionales en los compuestos de las fórmulas III y IV en forma protegida o en la forma de un grupo precursor. Dependiendo de las características particulares del caso específico, puede ser necesario o aconsejable, a fin de evitar un curso indeseado de la reacción o reacciones colaterales, bloquear transitoriamente cualquier grupo funcional por grupos protectores y eliminarlos posteriormente, o dejar que los grupos funcionales

estén presentes en la forma de un grupo protector que posteriormente se transforma en el grupo final deseado. Esto se aplica correspondientemente a todas las reacciones en el curso de la síntesis de los compuestos de fórmula I, incluyendo la síntesis de los intermedios señalados a continuación y la síntesis de compuestos de partida y bloques de construcción. Las estrategias sintéticas respectivas se utilizan comúnmente en la técnica. Los detalles de grupos protectores y su introducción y eliminación se hallan, por ejemplo, en P.G.M. Wuts y T. W. Green, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4a ed. (2007), John Wiley & Sons. Los ejemplos de grupos protectores que se pueden mencionar son grupos protectores bencilo que pueden ocurrir en la forma de éteres bencilo de grupos hidroxi y ésteres bencilo de grupos carboxílico de los cuales se puede eliminar el grupo bencilo por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio, grupos protectores terc-butilo que pueden ocurrir en la forma de ésteres terc-butílicos de grupos ácido carboxílico de los cuales se puede eliminar el grupo terc-butilo por tratamiento con ácido trifluoroacético, grupos protectores acilo que se pueden utilizar para proteger grupos hidroxi y grupos amino en la forma de ésteres y amidas y que pueden escindirse por hidrólisis ácida o básica, y grupos protectores alquiloxicarbonilo que pueden ocurrir en la forma de derivados terc-butoxicarbonilo de grupos amino que pueden escindirse por tratamiento con ácido trifluoroacético. Las reacciones indeseadas de grupos ácido carboxílico, por ejemplo el grupo ácido carboxílico presente en el compuesto de fórmula III en el caso de que R^{50} sea HO-, pueden también evitarse empleándolos en la reacción de los compuestos de las fórmulas III y IV en la forma de otros ésteres, por ejemplo en la forma de ésteres alquilo como éster metilo o etilo que pueden escindirse por hidrólisis, por ejemplo mediante un hidróxido de metal alcalino como hidróxido de sodio o hidróxido de litio. Los ejemplos de grupos precursores que se pueden mencionar son grupos nitro que pueden convertirse a grupos amino por hidrogenación catalítica o por reducción con ditionito de sodio, por ejemplo, y grupos ciano (NC-, N≡C-) que pueden convertirse a grupos carboxamida y grupos ácido carboxílico por hidrólisis. Otro ejemplo de un grupo precursor es un grupo oxo que representa los grupos R^3 y R^4 juntos o los dos grupos R^5 y R^6 juntos, y que puede estar inicialmente presente en el curso de la síntesis de los compuestos de fórmula I donde R^3 o R^5 es hidroxi. En una propuesta

para la síntesis de dichos compuestos de fórmula I, un compuesto de fórmula III en la que los grupos R^3 y R^4 juntos son oxo o los grupos R^5 y R^6 juntos son oxo, se puede obtener a partir del compuesto respectivo que contiene un átomo de bromo en lugar del grupo R^{20}-NH-, por reacción con azida de sodio y posteriormente con hidruro de tributilestaño como se describe en L. Benati et al., J. Org. Chem. 64 (1999), 7836-7841, el compuesto amino obtenido se hace reaccionar con un compuesto de fórmula IV, el grupo oxo se reduce, por ejemplo con un hidruro complejo tal como borohidruro de sodio, o se hace reaccionar con un compuesto organometálico, por ejemplo un compuesto Grignard, y finalmente se elimina cualquier otro grupo protector. Si algún grupo protector o grupo precursor está presente en los compuestos de las fórmulas III y IV, y el producto directo de la reacción de los compuestos de las fórmulas III y IV no es aún el compuesto final deseado, la eliminación del grupo protector o la conversión al compuesto deseado puede, en general, llevarse a cabo *in situ*.

Los compuestos de fórmula III se comercializan o se pueden obtener de acuerdo con, o análogamente a, los procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo por di-alquilación de un derivado de ácido aminoacético de fórmula VI con un compuesto de fórmula V análogamente a lo descrito en Kotha et al., J. Org. Chem. 65 (2000), 1359-1365, por ejemplo.



V VI III

El anillo A y los grupos R^3 a R^6 en el compuesto de fórmula V se definen como en los compuestos de fórmula I y pueden estar presentes grupos adicionalmente funcionales en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que posteriormente se transforma en el grupo final. Los grupos L^1 en el compuesto

alquilante de fórmula V son grupos salientes tales como halógeno, por ejemplo cloro o bromo, o grupos sulfoniloxi, por ejemplo metanosulfoniloxi o trifluorometanosulfoniloxi. El grupo PG^1 en el compuesto de fórmula VI es un grupo protector del grupo ácido carboxílico de ácido aminoacético y puede ser un grupo tal como alquilo (C_1-C_4), por ejemplo metilo, etilo o terc-butilo, o bencilo. El grupo PG^2 en el compuesto de fórmula VI es un grupo protector divalente del grupo amino de ácido aminoacético y puede ser un átomo de carbono, y el grupo -N=PG^2 ser por lo tanto el grupo isociano -N=C, o un átomo de carbono que porta dos grupos fenilo, y el grupo -N=PG^2 ser por lo tanto el grupo benzhidrilidenoamino -N=C(fenilo)$_2$, por ejemplo. La reacción de alquilación del compuesto de fórmula VI con el compuesto de fórmula V se lleva a cabo en presencia de una base, por ejemplo un alcóxido de metal alcalino tal como terc-butóxido de potasio, o un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, o un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio con adición de un catalizador de transferencia de fases tal como hidrógenosulfato de tetrabutilamonio bajo condiciones de transferencia de fases sólido-líquido, en un disolvente inerte tal como una amida como DMF o NMP o un nitrilo como acetonitrilo a temperaturas entre aproximadamente -40°C y aproximadamente 80 °C, dependiendo de las características particulares del caso específico. Después de la alquilación, el grupo protector PG^2 se escinde, por ejemplo por tratamiento con ácido clorhídrico en etanol en el caso de un grupo isociano o con ácido clorhídrico acuoso en el caso de un grupo benzhidrilidenoamino, opcionalmente con escisión concomitante del grupo protector PG^1, para dar un compuesto de fórmula III, en la que R^{50} es alquil (C_1-C_4)-O-, por ejemplo metoxi, etoxi o terc-butoxi, o benciloxi, o HO-, y R^{20} es hidrógeno. Los compuestos de fórmula III, en la que R^{20} es diferente de hidrógeno, pueden obtenerse de los compuestos en los que R^{20} es hidrógeno por alquilación o por acilación y posterior reducción de la amida obtenida a la amina. Si se desea, los compuestos de fórmula III, en la que R^{50} es HO- pueden obtenerse por hidrólisis ácida o básica de los compuestos en los que R^{50} es alquil (C_1-C_4)-O- o por hidrogenación de los compuestos en los que R^{50} es benciloxi, por ejemplo.

Los compuestos de partida de fórmula V pueden obtenerse a partir de los compuestos dihidroxi respectivos, que contienen grupos hidroxi en lugar de los grupos L^1, por tratamiento con un agente halogenante, por ejemplo cloruro de tionilo o tribromuro de fósforo, o un agente sulfonilante tal como cloruro de metanosulfonilo o anhídrido trifluorometanosulfónico, o a partir de los hidrocarburos respectivos que contienen átomos de hidrógeno en lugar de los grupos L^1, por bromación bencílica, por ejemplo con N-bromosuccinimida. Dichos compuestos dihidroxi pueden obtenerse a partir de los respectivos ácidos dicarboxílicos, que contienen grupos ácido carboxílico HO-C(O) en lugar de los grupos L^1-C(R^3)(R^4)- y L^1-C(R^5)(R^6)-, o grupos ácido carboxílico esterificados, por reducción, por ejemplo con hidruro de aluminio y litio, en caso de que los grupos R^3 y R^6 sean hidrógeno, o por reacción con un compuesto organometálico tal como un compuesto Grignard o un compuesto organolitio, por ejemplo metil-litio, y opcionalmente por reducción, en caso de que los grupos R^3 a R^6 sean diferentes de hidrógeno. Los compuestos de fórmula III en la que A es un anillo cicloalcano, pueden además obtenerse por hidrogenación en presencia de un catalizador de hidrogenación de un metal de transición tal como un catalizador de platino, por ejemplo, a partir de los compuestos respectivos en los que el anillo A es un anillo insaturado, en particular en el caso de los compuestos de fórmula III en la que A es un anillo ciclohexano, que pueden obtenerse a partir de los compuestos respectivos en los que A es un anillo benceno. En otro planteamiento, los compuestos de fórmula III pueden obtenerse a partir de las cetonas respectivas, es decir, los compuestos de fórmula III en la que los dos grupos R^{20}-NH- y R^{50}-C(O)- se reemplazan con un grupo oxo, de acuerdo con las rutas clásicas para la síntesis de aminoácidos como la síntesis de Strecker o la síntesis de Bucherer-Bergs. Todas esas reacciones son reacciones convencionales conocidas por el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula IV asimismo se comercializan o pueden obtenerse de acuerdo con, o análogamente a, los procedimientos descritos en la bibliografía. Habitualmente, en procedimientos sintéticos para la preparación de los compuestos de fórmula IV, se preparan compuestos en los que el grupo G en los compuestos de fórmula IV es un grupo como alquil (C_1-C_4)-O- y el grupo G-C(O)- es por lo tanto un

grupo éster de alquilo (C_1-C_4), o el grupo G-C(O)- es cualquier otro grupo éster tal como el éster bencílico fenil-CH_2-O-C(O)- y el grupo G es por lo tanto un grupo benciloxi. Los compuestos de fórmula IV, en la que G es HO-, pueden obtenerse a partir de dichos compuestos de fórmula IV por hidrólisis ácida o básica de ésteres alquilo o por hidrogenación de ésteres bencílicos bajo condiciones convencionales. Los compuestos de fórmula IV, en la que G es HO- pueden entonces transformarse en los compuestos de fórmula IV en los que G es halógeno, como se explicó anteriormente, que luego pueden transformarse en compuestos en los que G es ariloxi, por ejemplo por reacción con un hidroxiareno tal como fenol. A continuación se señalan a modo de ilustración, diversos procedimientos sintéticos para la preparación de los compuestos de fórmula IV, donde el grupo R^{23} en el grupo R^{24}-R^{23}-, es decir, en el grupo de fórmula II que representa uno de los grupos R^{21} y R^{22}, tiene diferentes significados.

En un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula IV, en la que el grupo R^{23} es una cadena en la cual el miembro de cadena terminal que está unido al anillo que comprende los grupos Y y , es un miembro de cadena hetero, se hace reaccionar un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII para dar un compuesto de fórmula IVa.



VII IVa

En los compuestos de las fórmulas IVa, VII y VIII, los grupos Y, Z y R^{24} se definen como en los compuestos de fórmula I. El grupo R^{80} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, R^{30}, HO-, R^{30}-O-, R^{30}-C(O)-O-, R^{30}-$S(O)_2$-O-, R^{30}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{30}-NH-, R^{30}-N(R^{30})-, R^{30}-C(O)-NH-, R^{30}-C(O)-N(R^{71})-, R^{30}-$S(O)_2$-NH-, R^{30}-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^{30}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{30}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{30}-NH-C(O)-, R^{30}-N(R^{30})-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{30}-NH-$S(O)_2$-, R^{30}-N(R^{30})-$S(O)_2$-, NC-, O_2N- y Het^1; es

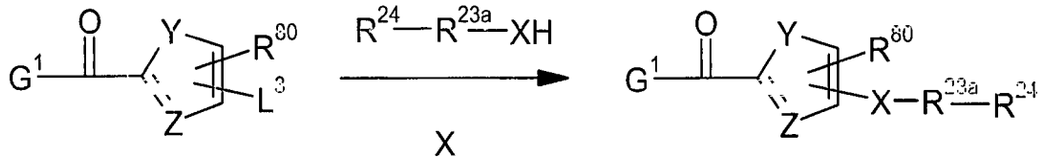
decir, tiene el significado de uno de los grupos R^{21} y R^{22} en los compuestos de fórmula I que no es un grupo de fórmula II. Además, los grupos funcionales en los compuestos de las fórmulas IVa, VII y VIII pueden estar presentes en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que luego se transforma en el grupo final. El grupo G^1-C(O)- es un grupo éster y el grupo G^1 un grupo tal como alquil (C_1-C_4)-O- o benciloxi. El grupo X es un miembro de cadena hetero como se especifica en la definición de R^{23}, es decir, un grupo seleccionado de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O, S, S(O) y $S(O)_2$, en particular de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y S. Los grupos R^{23a} y X juntos representan el grupo R^{23} como se especificó anteriormente, donde un miembro de cadena terminal que es un miembro de cadena hetero está unido al anillo que comprende los grupos Y y Z. R^{23a} es por lo tanto un enlace directo o una cadena que consiste en 1 a 4 miembros de cadena de los cuales 0 ó 1 miembro de cadena es un miembro de cadena hetero seleccionado de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O, S, S(O) y $S(O)_2$, siempre que el miembro de cadena terminal adyacente al grupo L^2 pueda ser solamente un miembro de cadena hetero que conduce a la formación de un compuesto de fórmula IVa, en la que uno del grupo X y dicho miembro de cadena terminal se selecciona de la serie que consiste en S(O) y $S(O)_2$ y el otro se selecciona de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y S, y los otros miembros de cadena son grupos $C(R^{26})(R^{26})$ idénticos o diferentes, en los que dos grupos $C(R^{26})(R^{26})$ adyacentes pueden estar conectados entre sí por un doble enlace o un triple enlace. Como se simboliza mediante los enlaces que conectan los grupos R^{80} y XH en los compuestos de fórmula VII, como también en los grupos R^{80} y X-R^{23a}-R^{24} de los compuestos de fórmula IVa, donde los enlaces no se dirigen hacia un átomo de carbono del anillo específico, cada uno de dichos dos grupos puede estar ubicado en cada una de las dos posiciones del resto C=C en el anillo que comprende los grupos Y y Z representados en las fórmulas. Es decir, R^{80} puede estar ubicado en el carbono del anillo adyacente al grupo Y y el otro de los dos grupos en el átomo de carbono del anillo adyacente al grupo Z, como también R^{80} puede estar ubicado en el carbono del anillo adyacente al grupo Z y el otro de los dos grupos en el átomo de carbono del anillo adyacente al grupo Y. Esto se aplica a todos los compuestos definidos a continuación que contienen un grupo R^{80} y un segundo grupo en el que los enlaces que conectan el grupo al anillo que

comprende los grupos Y y Z no están dirigidos a átomos de carbono del anillo específicos. El grupo L^2 en los compuestos de las fórmulas VIII es un grupo saliente que puede reemplazarse con el grupo X, tal como halógeno, por ejemplo cloro o bromo, un grupo sulfoniloxi, por ejemplo metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi, o hidroxi, por ejemplo.

La reacción de un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII es una reacción de sustitución nucleófila que puede llevarse a cabo bajo condiciones estándar para dichas reacciones conocidas por el experto en la técnica. En general, la reacción se realiza en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter como THF, dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico o DME, un alcohol como metanol, etanol o isopropanol, una cetona como acetona o butan-2-ona, un éter como acetato de etilo o acetato de butilo, un nitrilo como acetonitrilo, una amida como DMF o NMP, un sulfóxido como DMSO o una sulfona como sulfolano, o una mezcla de disolventes, a temperaturas entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 120°C, en particular a temperaturas entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C, dependiendo de las características particulares del caso específico. En muchos casos, es favorable para potenciar la nucleofilicidad del compuesto de fórmula VII y/o unir un ácido que se libera durante la reacción, añadir una base, por ejemplo una amina terciaria, tal como trietilamina, etildiisopropilamina o N-metilmorfolina, o una base inorgánica tal como un hidruro de metal alcalino, hidróxido, carbonato o hidrógenocarbonato como hidruro de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidrógenocarbonato de sodio, o un alcóxido o amida tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, amida de sodio o diisopropilamida de litio. Un compuesto de fórmula VII puede también tratarse con una base y transformarse a una sal en una etapa separada. Los compuestos de fórmula VIII, en los que el grupo L^2 es hidroxi, pueden favorablemente hacerse reaccionar con los compuestos de fórmula VII bajo las condiciones de la reacción Mitsunobu en presencia de un azodicarboxilato como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo y

una fosfina como trifenilfosfina o tributilfosfina en un disolvente aprótico inerte tal como un éter, por ejemplo THF o dioxano (cf. O. Mitsunobu, Synthesis (1981), 1-28).

En otro procedimiento, los compuestos de fórmula IVa pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IX con un compuesto de fórmula X.

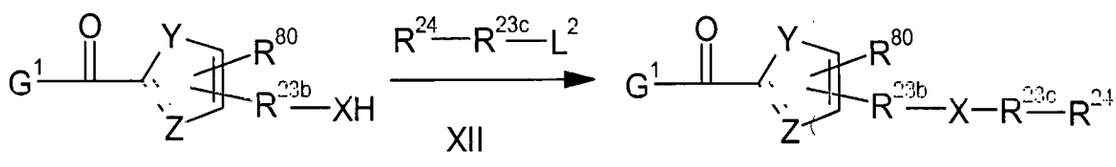


IX IVa

En los compuestos de las fórmulas IX y X, los grupos Y, Z y R^{24} se definen como en los compuestos de fórmula I. El grupo R^{80} se define como en los compuestos de las fórmulas IVa y VII, es decir, tiene el significado de uno de los grupos R^{21} y R^{22} en los compuestos de fórmula I que no es un grupo de fórmula II. Además, los grupos funcionales en los compuestos de las fórmulas IX y X pueden estar presentes en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que luego se transforma en el grupo final. El grupo G^1-C(O)- es un grupo éster y el grupo G^1 un grupo tal como alquil (C_1-C_4)-O- o benciloxi. El grupo X es un miembro de cadena hetero como se especifica en la definición de R^{23}, es decir, un grupo seleccionado de la serie que consiste en N(R^{25}), O, S, S(O) y $S(O)_2$, en particular de la serie que consiste en N(R^{25}), O y S. En el compuesto de fórmula X, los grupos R^{23a} y X juntos representan el grupo R^{23} como se especificó anteriormente, donde un miembro de cadena terminal que es un miembro de cadena hetero, está unido al anillo que comprende los grupos Y y Z en los compuestos obtenidos de fórmula IVa. R^{23a} es por lo tanto un enlace directo o una cadena que consiste en 1 a 4 miembros de cadena de los cuales 0 ó 1 miembro de cadena es un miembro de cadena hetero seleccionado de la serie que consiste en N(R^{25}), O, S, S(O) y $S(O)_2$, siempre que el miembro de cadena terminal adyacente al grupo X pueda ser solamente un miembro de cadena hetero, si uno del grupo X y dicho miembro de cadena terminal se selecciona de la serie que consiste en S(O) y $S(O)_2$ y el otro se selecciona de la serie que consiste en

$N(R^{25})$, O y S, y los otros miembros de cadena son grupos $C(R^{26})(R^{26})$ idénticos o diferentes, donde dos grupos $C(R^{26})(R^{26})$ adyacentes pueden estar conectados entre sí por un doble enlace o un triple enlace. El grupo L^3 en los compuestos de las fórmulas IX es un grupo saliente que puede reemplazarse con el grupo X, tal como halógeno, por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo, un grupo sulfoniloxi, por ejemplo metanosulfoniloxi o trifluorometanosulfoniloxi. La reacción de un compuesto de fórmula IX con un compuesto de fórmula X formalmente es una reacción de sustitución nucleófila en el anillo que comprende los grupos Y y Z que, en particular, se realiza en caso de compuestos de las fórmulas IX que son susceptibles a dicha reacción debido a la presencia de sustituyentes que retiran electrones o heteroátomos de anillo. La reacción se puede llevar a cabo bajo condiciones convencionales para dichas reacciones, que conocen los expertos en la técnica. Las explicaciones sobre las condiciones de reacción, tales como disolventes o bases que favorablemente se añaden, las cuales se han expuesto anteriormente con respecto a la reacción de un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII, se aplican correspondientemente a la reacción de un compuesto de fórmula IX con un compuesto de fórmula X.

Las explicaciones sobre la reacción de un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII también se aplican correspondientemente a las reacciones para la preparación de compuestos de fórmula I, en la que el miembro de cadena hetero en el grupo R^{23} no está presente en la posición terminal de la cadena que es adyacente al anillo que comprende los grupos Y y Z, pero se separa de dicho anillo por uno o más grupos $C(R^{26})(R^{26})$, donde las reacciones son del mismo tipo que las reacciones señaladas previamente. Como ejemplo, se puede ilustrar la preparación de un compuesto de fórmula IVb a partir de un compuesto de fórmula XI y un compuesto de fórmula XII.

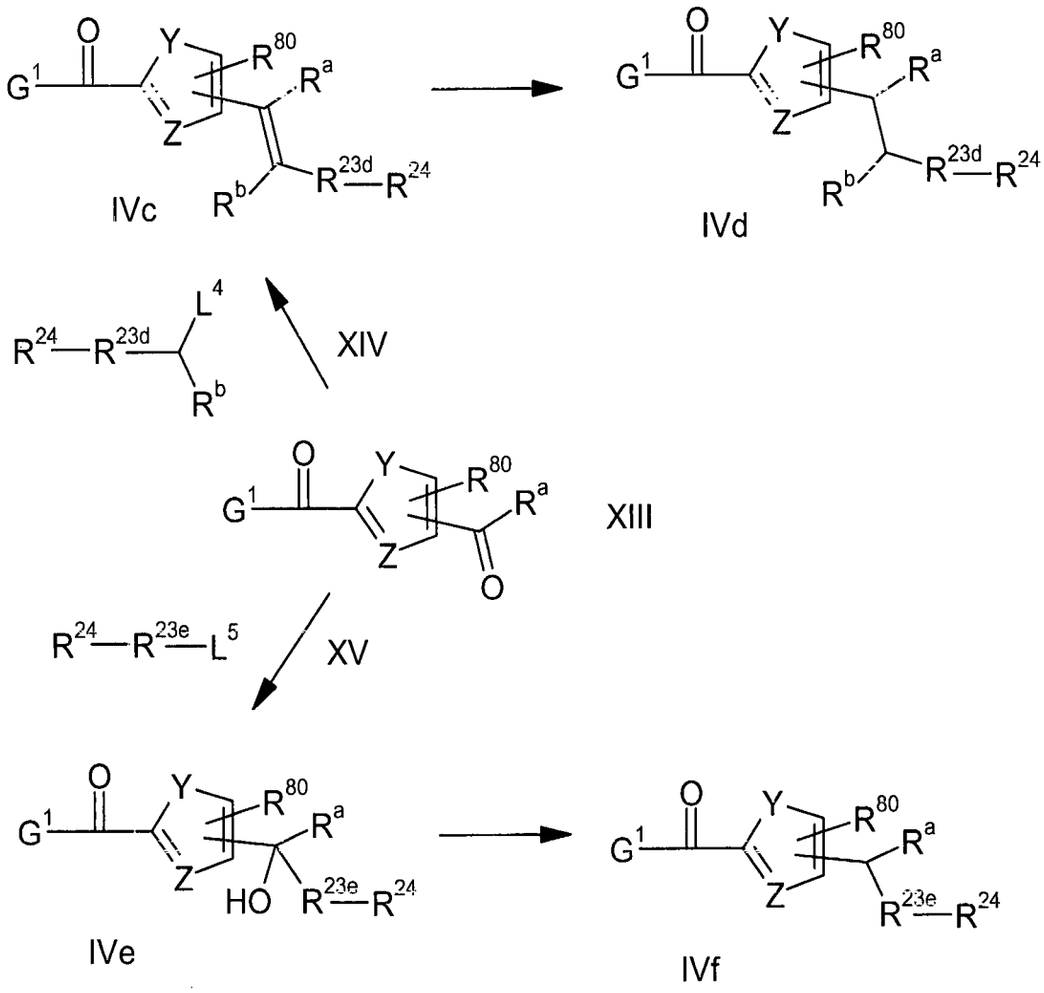


XI IVb

En los compuestos de las fórmulas IVb, XI y XII, los grupos Y, Z y R^{24} se definen como en los compuestos de fórmula I. El grupo R^{80} se define como en los compuestos de las fórmulas IVa y VII, es decir, tiene el significado de uno de los grupos R^{21} y R^{22} en los compuestos de fórmula I que no es un grupo de fórmula II. Además, los grupos funcionales en los compuestos de las fórmulas IX y X pueden estar presentes en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que luego se transforma en el grupo final. Además, los grupos funcionales en los compuestos de las fórmulas IVb, XI y XII pueden estar presentes en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que luego se transforma en el grupo final. El grupo G^1-C(O)- es un grupo éster y el grupo G^1 un grupo tal como alquil (C_1-C_4)-O- o benciloxi. El grupo X es un miembro de cadena hetero tal como se especifica en la definición de R^{23}, es decir, un grupo seleccionado de la serie que consiste en N(R^{25}), O, S, S(O) y $S(O)_2$, en particular de la serie que consiste en N(R^{25}), O y S. Los grupos R^{23b}, R^{23c} y X en los compuestos de las fórmulas IVb juntos representan el grupo R^{23} como se ha especificado anteriormente, donde X es dicho miembro de cadena hetero. En caso de que R^{23} comprenda solamente un miembro de cadena hetero, el grupo R^{23b} en los compuestos de las fórmulas IVb y XI es una cadena que consiste en 1 a 4 grupos C(R^{26})(R^{26}) idénticos o diferentes y el grupo R^{23c} en los compuestos de las fórmulas IVb y XII es un enlace directo o una cadena que consiste en 1 a 3 grupos C(R^{26})(R^{26}) idénticos o diferentes, siempre que el número total de grupos C(R^{26})(R^{26}) no sea mayor que 4, donde dos grupos C(R^{26})(R^{26}) adyacentes pueden estar conectados entre sí por un doble enlace o un triple enlace. En el grupo R^{23c} en los compuestos de las fórmulas IVb y XII, puede estar presente un miembro de cadena hetero adicional seleccionado de la serie que consiste en N(R^{25}), O, S, S(O) y $S(O)_2$ en lugar de uno de los grupos C(R^{26})(R^{26}), siempre que dicho miembro de cadena hetero adicional pueda solamente estar presente en la posición terminal adyacente al grupo L^2 si uno del grupo X y dicho miembro de cadena en la posición terminal se selecciona de la serie que consiste en S(O) y $S(O)_2$ y el otro se selecciona de la serie que consiste en N(R^{25}), O y S. El grupo saliente L^2 en los compuestos de fórmula XII se define como en los compuestos de fórmula VIII. Correspondientemente, como se señaló anteriormente con respecto a la síntesis de

los compuestos de fórmula IVa, que pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII, como también haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IX con un compuesto de fórmula X, los compuestos de fórmula IVb pueden también prepararse haciendo reaccionar un compuesto que se define como el compuesto de fórmula XI pero que contiene un grupo L^2 en lugar del grupo XH, con un compuesto que se define como el compuesto de fórmula XII pero que contiene un grupo XH en lugar del grupo L^2.

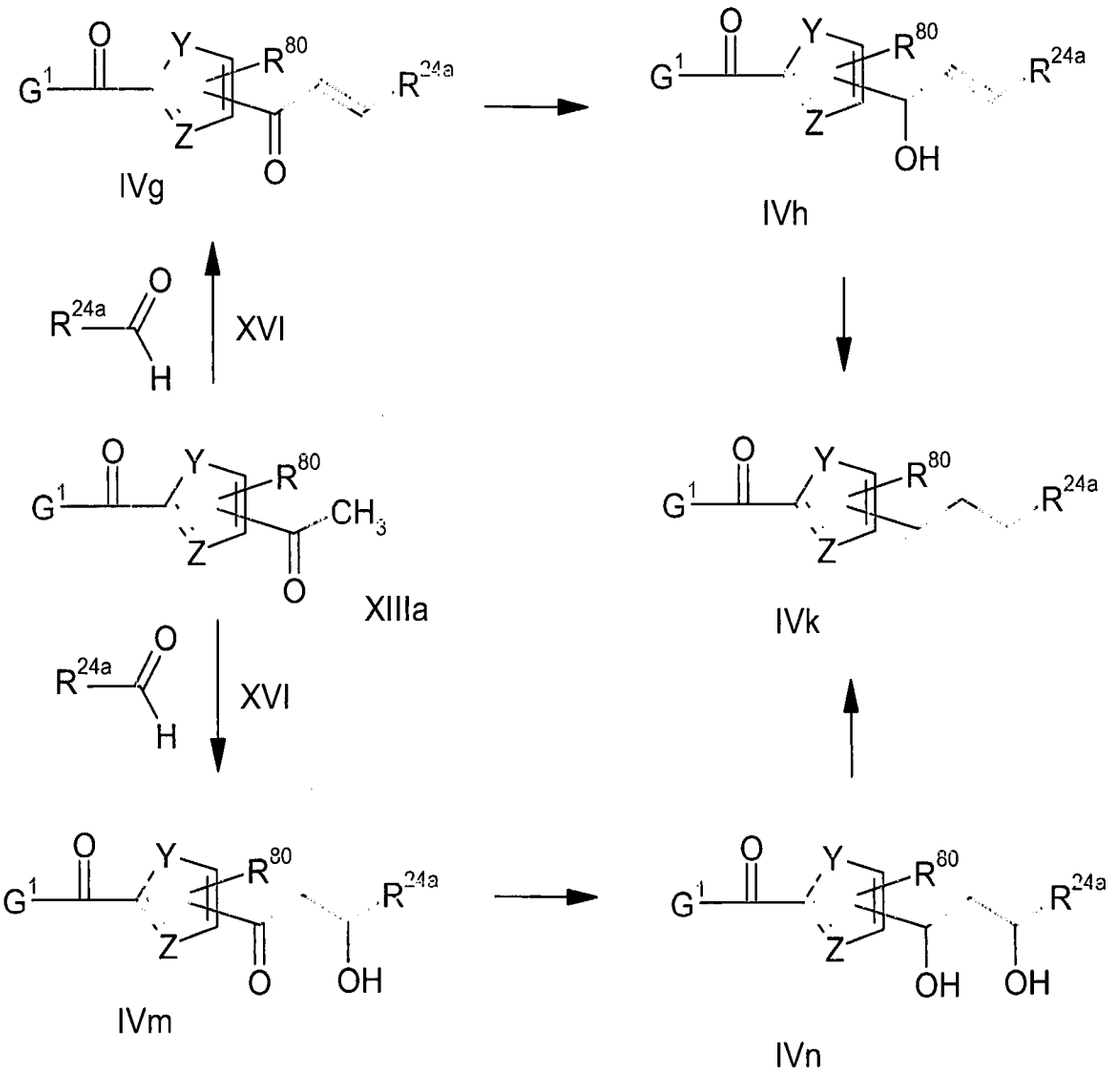
En un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula IV donde el grupo R^{23} es una cadena que no comprende ningún miembro de cadena hetero, un compuesto carbonilo de fórmula XIII se condensa con un compuesto de fórmula XIV para dar una olefina de fórmula IVc que puede posteriormente hidrogenarse para dar un compuesto de fórmula IVd, respectivamente, o hacerse reaccionar con un compuesto organometálico de fórmula XV para dar un alcohol de fórmula IVe que a su vez puede posteriormente hidrogenarse para dar un compuesto de fórmula IVf.



En los compuestos de las fórmulas IVc a IVf, XIII, XIV y XV, los grupos Y, Z y R^{24} se definen como en los compuestos de fórmula I. El grupo R^{80} se define como en los compuestos de las fórmulas IVa y VII, es decir, tiene el significado de uno de los grupos R^{21} y R^{22} en los compuestos de fórmula I que no es un grupo de fórmula II. Además, los grupos funcionales en los compuestos de las fórmulas IVc a IVf, XIII, XIV y XV pueden estar presentes en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que luego se transforma en el grupo final. El grupo G^1-C(O)- es un grupo éster y el grupo G^1 un grupo tal como alquil (C_1-C_4)-O- o benciloxi. Los grupos R^a y R^b se seleccionan, independientemente uno del otro, entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4). El grupo R^{23d} es un enlace directo o una cadena que consiste en 1 a 3 grupos $C(R^{26})(R^{26})$ idénticos o diferentes, siendo el grupo R^{23e} un enlace directo o una cadena que consiste en 1 a 4 grupos $C(R^{26})(R^{26})$ idénticos o diferentes. El grupo L^4 en los compuestos de fórmula XIV es un grupo que posibilita la formación de un doble enlace entre el átomo de carbono que porta el grupo L^4 y el átomo de carbono

del grupo aldehído o grupo cetona que porta el grupo R^a en el compuesto de fórmula XIII en una reacción de condensación. Los ejemplos de reacciones de condensación adecuadas son la reacción Wittig y la reacción Wittig-Horner, y los ejemplos de grupos L^4 adecuados, por lo tanto, son grupos fosfonio trisustituidos, tales como el grupo trifenilfosfonio, que tiene un anión, como un anión de haluro, como contraión, y grupos di(alquil (C_1-C_4))fosfonilo, tales como el grupo dietilfosfonilo. El grupo L^5 en los compuestos de fórmula XV es un metal tal como el grupo haluro de litio o magnesio, como MgCl, MgBr o MgI, y el compuesto de fórmula XV, por lo tanto, es un compuesto organolitio o un compuesto de Grignard. La reacción Wittig y la reacción Wittig-Horner y la adición del compuesto organometálico de fórmula XV al compuesto de fórmula XIII se pueden llevar a cabo bajo condiciones convencionales en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo, por ejemplo benceno o tolueno o un éter como éter dietílico, THF, dioxano o DME. La reacción Wittig y la reacción Wittig-Horner se llevan a cabo en presencia de una base tal como hidruro, por ejemplo hidruro de sodio, una amida como amida de sodio o diisopropilamida de litio, o un alcóxido como terc-butóxido de potasio. Dependiendo del caso en particular, en lugar de emplear una sal fosfonio y desprotonarla, también se pueden emplear iluros de fósforo estables directamente en la reacción. La hidrogenación del doble enlace en los compuestos de fórmula IVc para dar los compuestos de las fórmulas IVd, o el grupo hidroxi bencílico en los compuestos de las fórmulas IVe para dar los compuestos de las fórmulas IVf, se puede realizar en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como paladio sobre carbono.

Dependiendo de las características particulares del caso específico, se pueden usar diversas otras reacciones para preparar los compuestos de fórmula IV. Como ejemplo de la preparación de los compuestos en los que el grupo R^{23} es una cadena que comprende tres grupos $C(R^{26})(R^{26})$ y ningún miembro de cadena hetero, se puede mencionar una reacción de tipo aldol de un compuesto de fórmula XIIIa, que es un compuesto de fórmula XIII en la que el grupo R^a es metilo, con un aldehído de fórmula XVI que conduce a un compuesto de fórmula IVg o la fórmula IVm que puede reducirse a un compuesto de fórmula IVh, IVk o IVn, por ejemplo.



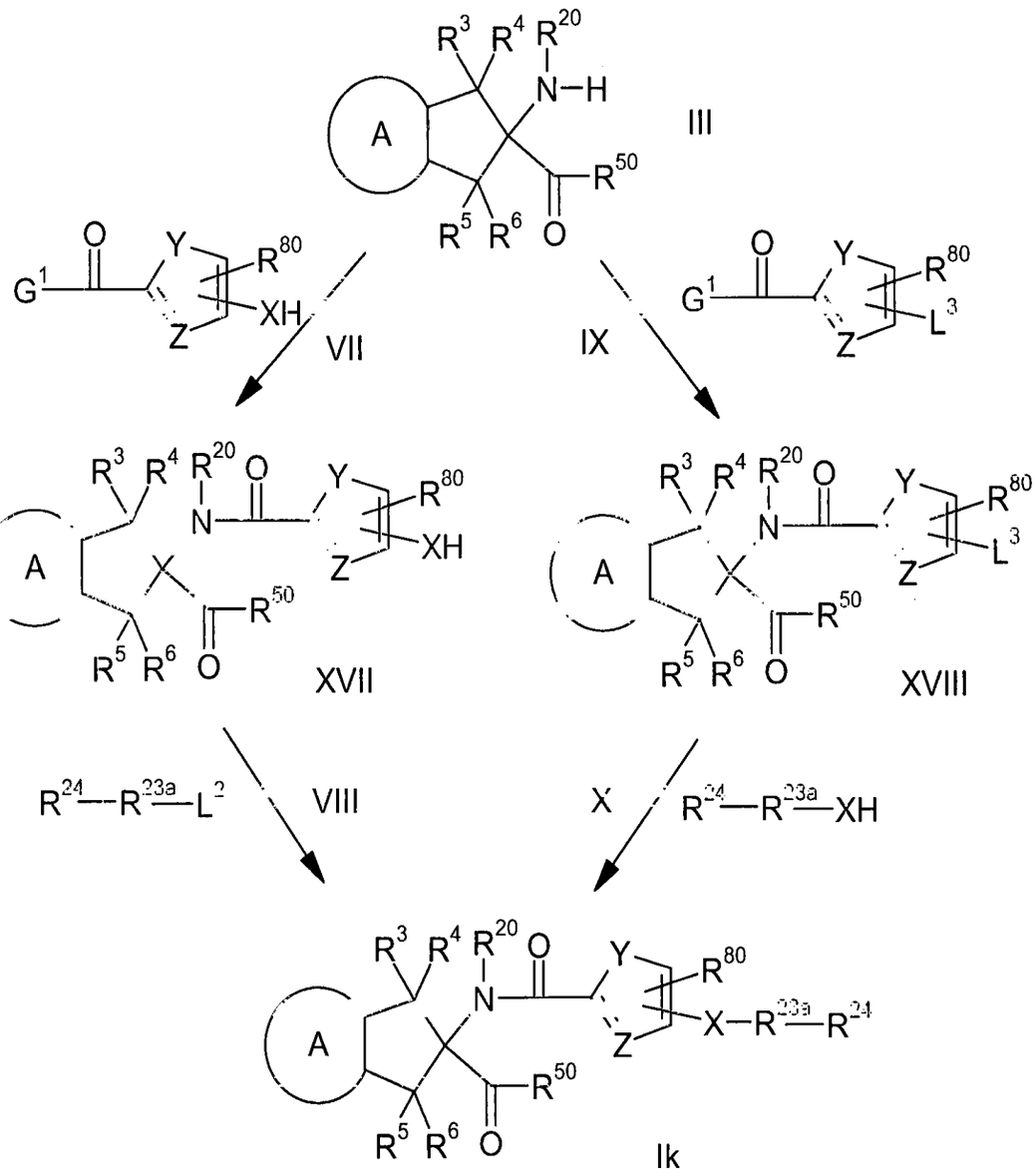
En los compuestos de las fórmulas IVg a IVn y XIIIa, los grupos Y y Z se definen como en los compuestos de fórmula I. El grupo R^{24a} en los compuestos de las fórmulas IVg a IVn y XVI es un grupo R^{31} o un anillo de 3 a 10 miembros, ya que puede representar el grupo R^{24} en los compuestos de fórmula I que está unida por un átomo de carbono del anillo, en particular un anillo aromático tal como un fenilo, naftilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. El grupo R^{80} se define como en los compuestos de las fórmulas IVa y VII, es decir, tiene el significado de uno de los grupos R^{21} y R^{22} en los compuestos de fórmula I que no es un grupo de fórmula II. Además, los grupos funcionales en los compuestos de las fórmulas IVg a IVn, XIIIa y XVI pueden estar presentes en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que luego se transforma en el grupo final. El grupo G^1-C(O)- es un grupo éster y el grupo G^1 un grupo tal como alquil (C_1-C_4)-O- o benciloxi.

La reacción de un compuesto de fórmula XIIIa con un compuesto de fórmula XIV para dar un producto de adición aldol de fórmula IVm o un producto de condensación de fórmula IVg se puede llevar a cabo bajo condiciones convencionales para la reacción de aldol en presencia de una base, tal como hidróxido de metal alcalino, como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, un alcóxido como metóxido de sodio o etóxido de sodio o una amida como diisopropilamida de litio, en un disolvente tal como un alcohol, por ejemplo metanol o etanol, o un éter como éter dietílico, THF o dioxano. A temperaturas inferiores, por ejemplo a temperaturas entre aproximadamente -80°C y aproximadamente -30°C, se puede obtener el compuesto de fórmula IVm, a temperaturas superiores, por ejemplo a temperaturas entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 60°C, o por tratamiento del compuesto de fórmula IVm con un ácido, el compuesto de fórmula IVg. La función cetona en los compuestos de las fórmulas IVg y IVm puede reducirse a una función alcohol, por ejemplo con un hidruro complejo tal como un borohidruro, por ejemplo borohidruro de litio o borohidruro de sodio, para dar un compuesto de fórmula IVh o IVn, respectivamente, que puede transformarse en un compuesto de fórmula IVk por deshidratación en presencia de un ácido y/o hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono, por ejemplo.

Como otro ejemplo de reacciones que se pueden usar para preparar compuestos de fórmula IV, se pueden mencionar reacciones de acoplamiento C-C catalizadas con metales de transición mediante las cuales se pueden obtener los compuestos, donde el grupo R^{23} es un enlace directo o comprende una cadena de dos grupos $C(R^{26})(R^{26})$, que se conectan entre sí por un triple enlace, es decir, un grupo de fórmula -C≡C-, en una posición adyacente al anillo que comprende los grupos Y y Z. Dichos compuestos se pueden obtener a partir de un compuesto de fórmula IX y un ácido borónico, por ejemplo un ácido fenilborónico opcionalmente sustituido, ácido cicloalquilborónico o ácido heteroarilborónico, o un etino, por ejemplo un feniletino opcionalmente sustituido. Como catalizador en dichas reacciones, se puede utilizar un compuesto de paladio tal como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) o tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y un compuesto de yoduro de cobre (I). Se

encuentran más detalles sobre dichas reacciones en N. Miyaura et al., Chem. Rev. 95 (1995), 2457-2483; y R. Chinchilla et al., Chem. Rev. 107 (2007), 874-922, por ejemplo.

El orden en que se introducen los grupos en el curso de la síntesis de un compuesto de fórmula I puede además ser diferente de los mencionados anteriormente. Por ejemplo, en lugar de preparar primero un compuesto de fórmula IVa a partir de un compuesto de fórmula VII y un compuesto de fórmula VIII o a partir de un compuesto de fórmula IX y un compuesto de fórmula X y luego hacer reaccionar el compuesto de fórmula IVa con un compuesto de fórmula III para dar un compuesto de fórmula I, puede hacerse reaccionar también un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula VII o un compuesto de fórmula IX y el compuesto obtenido de fórmula XVII o XVIII hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula VIII o X, respectivamente, para dar un compuesto de fórmula Ik.



En los compuestos de las fórmulas Ik, XVII y XVIII, el anillo A y los grupos Y, Z, R^3 a R^6, R^{20}, R^{24} y R^{50} se definen como en los compuestos de fórmula I. Los grupos X, R^{23a} y R^{80} se definen como en los compuestos de fórmula IVa. Por lo tanto, R^{80} tiene el significado de uno de los grupos R^{21} y R^{22} en los compuestos de fórmula I que no es un grupo de fórmula II. El grupo X es un miembro de cadena hetero como se especifica en la definición de R^{23}, es decir, un grupo seleccionado de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O, S, S(O) y $S(O)_2$, en particular de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y S. Los grupos R^{23a} y X juntos representan el grupo R^{23} como se ha especificado anteriormente, donde un miembro de cadena terminal, que es un miembro de cadena hetero, está unido al anillo que comprende los grupos Y y Z.

R^{23a} es, por lo tanto, un enlace directo o una cadena que consiste en 1 a 4 miembros de cadena, de los cuales 0 ó 1 miembro de cadena es un miembro de cadena hetero seleccionado de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O, S, S(O) y $S(O)_2$, siempre que el miembro de cadena terminal adyacente al grupo X pueda ser solamente un miembro de cadena hetero si uno del grupo X, y dicho miembro de cadena terminal se selecciona de la serie que consiste en S(O) y $S(O)_2$ y el otro se selecciona de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y S, y los otros miembros de cadena son grupos $C(R^{26})(R^{26})$ idénticos o diferentes, en los que dos grupos $C(R^{26})(R^{26})$ adyacentes pueden conectarse entre sí por un doble enlace o un triple enlace. Además, los grupos funcionales en los compuestos de las fórmulas Ik, XVII y XVIII pueden estar presentes en forma protegida o en la forma de un grupo precursor que luego se transforma en el grupo final. Como se indicó anteriormente y como se aplica a todos los compuestos que contienen un grupo R^{80} y otro grupo que están conectados al anillo que comprende los grupos Y y Z por enlaces que no están dirigidos a un átomo de carbono del anillo específico, los grupos R^{80} y X en los compuestos de fórmula XVII, los grupos R^{80} y L^3 en los compuestos de fórmula XVIII y los grupos R^{80} y $X\text{-}R^{23a}\text{-}R^{24}$ en los compuestos de fórmula Ik pueden estar ubicados en cada una de las dos posiciones del resto C=C en el anillo que comprende los grupos Y y Z. Las explicaciones expuestas anteriormente con respecto a la reacción de un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV, la reacción de un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII y la reacción de un compuesto de fórmula IX con un compuesto de fórmula X se aplican correspondientemente a la reacción de un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula VII o un compuesto de fórmula IX, la reacción de un compuesto de fórmula XVII con un compuesto de fórmula VIII y la reacción de un compuesto de fórmula XVIII con un compuesto de fórmula X. El orden en que se introducen los grupos en el curso de la síntesis de un compuesto de fórmula I puede además ser diferente con respecto a otras reacciones. Por ejemplo, un compuesto de fórmula XVIII puede emplearse en una reacción de acoplamiento C-C catalizada con metales de transición como se mencionó anteriormente, o un compuesto de fórmula XIIIa puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula III y el

compuesto obtenido modificado en el grupo CH_3-C(O)- para dar un compuesto de fórmula I.

Los compuestos de inicio y los bloques de construcción para la síntesis de los compuestos de fórmula I se comercializan o pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía, o análogamente a dichos procedimientos. Como ejemplos de preparación de compuestos de fórmula VIII en la que R^{24} es un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido, R^{23a} es un grupo CH_2CH_2 opcionalmente sustituido con alquilo y L^2 es un grupo hidroxi, se pueden mencionar aquellos en los que se hace uso del procedimiento para el acoplamiento de haluros de arilo con enolatos de éster descritos por M. Jørgensen et al., J. Am. Chem. Soc. 124 (2002), 12557-12565. En dicho procedimiento, se desprotona un éster del ácido acético opcionalmente sustituido con alquilo, por ejemplo éster terc-butílico de ácido acético o éster metílico de ácido isobutírico, con una base tal como diciclohexilamida de litio, y se hace reaccionar con un bromuro de arilo opcionalmente sustituido en presencia de un compuesto de paladio tal como bis(dibencilidenoacetona)paladio o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio y tri(terc-butil)fosfina para dar un éster de ácido 2-(arilo opcionalmente sustituido)acético que está opcionalmente sustituido con alquilo en la posición 2 del resto ácido acético. La reducción de la función éster bajo condiciones convencionales, por ejemplo con hidruro de aluminio y litio, produce entonces el 2-(arilo opcionalmente sustituido)etanol que está opcionalmente sustituido con alquilo en la posición 2.

Para obtener otros compuestos de fórmula I, se pueden llevar a cabo diversas transformaciones de grupos funcionales bajo condiciones convencionales en compuestos de fórmula I o intermedios o compuestos de partida en la síntesis de los compuestos de fórmula I. Por ejemplo, un grupo hidroxi se puede esterificar para dar un éster de ácido carboxílico o un éster de ácido sulfónico, o eterificar. Las eterificaciones de grupos hidroxi pueden realizarse favorablemente por alquilación con el compuesto halógeno respectivo, por ejemplo un bromuro o yoduro, en presencia de una base tal como carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato de potasio o carbonato de cesio en un disolvente inerte tal como una amida, por

ejemplo DMF o NMP o una cetona como acetona o butan-2-ona, o con el alcohol respectivo bajo las condiciones de reacción Mitsunobu a las que se hizo referencia previamente. Un grupo hidroxi puede transformarse en un haluro por tratamiento con un agente halogenante. Un átomo de halógeno puede reemplazarse con una diversidad de grupos en una reacción de sustitución que puede también ser una reacción catalizada por metales de transición. Un grupo nitro puede reducirse a un grupo amino, por ejemplo por hidrogenación catalítica. Un grupo amino puede modificarse bajo condiciones convencionales para alquilación, por ejemplo por reacción con un compuesto de halógeno o por aminación reductora de un compuesto carbonilo, o para acilación o sulfonilación, por ejemplo por reacción con un ácido carboxílico activado o un derivado de ácido carboxílico, por ejemplo un cloruro de ácido o anhídrido o un cloruro de ácido sulfónico. Un grupo éster carboxílico puede hidrolizarse bajo condiciones ácidas o básicas para dar un ácido carboxílico. Un grupo ácido carboxílico puede activarse o convertirse a un derivado reactivo, como se señaló anteriormente con respecto a los compuestos de fórmula IX, y hacerse reaccionar con una amina o amoniaco para dar un éster o amida. Una amida primaria puede deshidratarse para dar un nitrilo. Un átomo de azufre en un grupo alquil-S- o en un anillo heterocíclico o átomo de azufre que ocurre en una cadena que representa el grupo R^{23} puede oxidarse con un peróxido como peróxido de hidrógeno o un perácido para dar un resto sulfóxido S(O)- o un resto sulfona $S(O)_2$. Un grupo ácido carboxílico, un grupo éster de ácido carboxílico y un grupo cetona puede reducirse a un alcohol, por ejemplo con un hidruro complejo tal como hidruro de aluminio y litio, borohidruro de litio o borohidruro de sodio. Todas las reacciones realizadas en la preparación de los compuestos de fórmula I se conocen per se y pueden llevarse a cabo en un modo familiar para la persona con experiencia en la técnica, de acuerdo con o por analogía a los procedimientos descritos en la bibliografía convencional, por ejemplo, en Houben-Weil, Methods of Organic Chemistry, Thieme; o Organic Reactions, John Wiley & Sons; o R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2. ed. (1999), John Wiley & Sons, y referencias allí citadas. Asimismo, aparte de las técnica de química de solución, los compuestos de fórmula I pueden también obtenerse por química en fase sólida.

Otro sujeto de la presente invención son los nuevos compuestos de partida e intermedios que ocurren en la síntesis de los compuestos de fórmula I, incluyendo los compuestos de las fórmulas III, IV, IV, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, IVk, IVm, IVn, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII y XVIII, donde el anillo A y los grupos G, G^1, L^1, L^2, L^3, PG^1, PG^2, X, Y, Z, R^3 a R^6, R^{20} a R^{23}, R^{23a}, R^{23b}, R^{23c}, R^{24}, R^{24a}, R^{50}, R^{80}, R^a y R^b se definen como anteriormente, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, y sales y solvatos de cualquiera de ellos, y su uso como intermedios sintéticos o compuestos de partida. Todas las explicaciones generales, especificaciones de realización y definiciones de números y grupos que se expusieron anteriormente con respecto a los compuestos de fórmula I se aplican correspondientemente a dichos intermedios y compuestos de partida. Un sujeto de la invención consiste, en particular, en los nuevos compuestos de partida e intermedios específicos descritos en esta memoria. Independientemente de si se describen como un compuesto libre y/o como una sal específica, son sujeto de la invención tanto en la forma de los compuestos libres como en la forma de sus sales, y si se describe una sal específica, también en la forma de esta sal específica.

Los compuestos de fórmula I inhiben el receptor Edg-2 (receptor LPA_1) como puede demostrarse en el ensayo farmacológico descrito a continuación y en otros ensayos conocidos por el experto en la técnica. Los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos son, en consecuencia, valiosos compuestos activos farmacéuticos. Los compuestos de fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como insuficiencia cardiaca que incluye insuficiencia cardiaca sistólica, insuficiencia cardiaca diastólica, insuficiencia cardiaca diabética e insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada, cardiomiopatía, infarto de miocardio, remodelación de miocardio que incluye remodelación de miocardio después de un infarto y después de una cirugía cardiaca, remodelación vascular que incluye rigidez vascular, hipertensión que incluye hipertensión pulmonar, hipertensión portal e hipertensión sistólica, aterosclerosis, enfermedad oclusiva

arterial periférica (PAOD), restenosis, trombosis o trastornos de permeabilidad vascular, para cardioprotección tal como cardioprotección después de un infarto de miocardio o después de una cirugía cardiaca, para renoprotección, o para el tratamiento de inflamación o enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoidea, artrosis, enfermedades renales tales como necrosis papilar renal o insuficiencia renal que incluye insuficiencia renal después de isquemia/reperfusión, enfermedades pulmonares tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma o distrés respiratorio agudo (ARDS), enfermedades inmunológicas, enfermedades alérgicas, tumores, metástasis, enfermedades metabólicas, enfermedades fibróticas tales como fibrosis pulmonar que incluye fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis cardiaca, fibrosis vascular, fibrosis perivascular, fibrosis renal que incluye fibrosis tubulointersticial renal, fibrosis hepática, afecciones dérmicas fibrosantes que incluyen formación de queloides, colagenosis, escleroderma, esclerosis sistémica progresiva y dermopatía fibrosante nefrogénica, u otros tipos de fibrosis que incluyen contractura de Dupuytren, psoriasis, dolor tal como dolor neuropático, dolor diabético o dolor inflamatorio, prurito, daño por reperfusión/isquemia retinal, degeneración macular, trastornos psiquiátricos, enfermedades neurodegenerativas, trastornos nerviosos cerebrales, trastornos nerviosos periféricos, trastornos endocrinos tales como hipertiroidismo, trastornos de cicatrización o trastornos de curación de heridas, por ejemplo. El significado de tratamiento de enfermedades se ha de entender como la terapia de cambios patológicos existentes o malfuncionamiento del organismo o síntomas existentes con el objetivo de alivio, mejora o cura, y la profilaxis o prevención de cambios patológicos o malfuncionamiento del organismo o de síntomas en seres humanos o animales que son susceptibles a ello y necesitan dicha profilaxis o prevención, con el objetivo de una prevención o supresión de su aparición o de una atenuación en el caso de su aparición. Por ejemplo, en pacientes que en función de sus antecedentes son susceptibles a un infarto de miocardio, mediante tratamiento medicinal profiláctico o preventivo, puede prevenirse la aparición o reaparición de un infarto de miocardio o disminuirse su grado o secuelas, o en pacientes que son susceptibles a trastornos de cicatrización de heridas, mediante el tratamiento medicinal profiláctico o preventivo se puede influir favorablemente en la cicatrización de heridas después

de una cirugía. El tratamiento de enfermedades puede ocurrir tanto en casos agudos como en casos crónicos. La eficacia de los compuestos de fórmula I puede demostrarse en los ensayos farmacológicos descrito a continuación y en otros ensayos conocidos por el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables se pueden usar, por tanto, en animales, en particular en mamíferos específicamente en seres humanos, como producto farmacéutico o medicamento por sí mismos, mezclados entre sí o en forma de composiciones farmacéuticas. Un objeto de la presente invención son también los compuestos de fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para uso como productos farmacéuticos, como también las composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden una dosis eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula I y/o su sal y/o su solvato fisiológicamente aceptables como ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir, uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente inocuos o no perjudiciales, y opcionalmente uno o más de otros compuestos activos farmacéuticos. Un sujeto de la presente invención consiste además en los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos para uso en el tratamiento de las enfermedades precedentemente mencionadas o que se mencionarán a continuación, incluyendo el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo insuficiencia cardiaca o enfermedades fibróticas tales como fibrosis pulmonar, fibrosis cardiaca, fibrosis vascular, fibrosis perivascular, fibrosis renal, fibrosis hepática o dermopatías fibrosantes, el uso de los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o que se mencionarán a continuación, incluyendo el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo insuficiencia cardiaca o enfermedades fibróticas tales como fibrosis pulmonar, fibrosis cardiaca, fibrosis vascular, fibrosis perivascular, fibrosis renal, fibrosis hepática o dermopatías fibrosantes, donde el tratamiento de enfermedades comprende la terapia y profilaxis como se mencionó anteriormente, como también su uso para la preparación de un medicamento para la inhibición del receptor Edg-2

(receptor LPA_1). También son objeto de la invención los métodos para el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas o que se mencionarán a continuación, incluyendo el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo insuficiencia cardiaca o enfermedades fibróticas tales como fibrosis pulmonar, fibrosis cardiaca, fibrosis vascular, fibrosis perivascular, fibrosis renal, fibrosis hepática o dermopatías fibrosantes, que comprende administrar una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula I y/o una sal y/o solvato del mismo fisiológicamente aceptables a un ser humano o animal que lo necesita. Los compuestos de fórmula I y las composiciones farmacéuticas y los medicamentos que los comprenden pueden administrarse por administración enteral, por ejemplo oral, bucal, sublingual o rectal, por administración parenteral, por ejemplo inyección o infusión intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal, o por otro tipo de administración, por ejemplo administración tópica, percutánea, transdérmica, intra-articular, intranasal o intraocular.

Los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y sus solvatos se pueden utilizar también combinados con otros compuestos activos farmacéuticos, donde en dicha combinación, el uso de los compuestos de fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o sus solvatos y uno o más de otros compuestos activos farmacéuticos pueden estar presentes en una y en la misma composición farmacéutica o en dos o más composiciones farmacéuticas para administración separada, simultánea o secuencial. Los ejemplos de dichos otros compuestos activos farmacéuticos son inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), ramipril, antagonistas del receptor de angiotensina II del subtipo 1 (AT1), irbesartan, antiarrítmicos, dronedarona, activadores del receptor activado por el proliferador de peroxisoma alfa (PPAR-α), activadores del receptor activado por el proliferador de peroxisoma gamma (PPAR-γ), pioglitazona, rosiglitazona, prostanoides, antagonistas del receptor de endotelina, bosentan, inhibidores de elastasa, antagonistas del calcio, betabloqueantes, diuréticos, antagonistas del receptor de aldosterona, eplerenona, inhibidores de renina, inhibidores de cinasa rho, activadores de guanilato ciclasa soluble (sGC), sensibilizadores sGC, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE), inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5

(PDE5), donantes NO, fármacos digitalis, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP), estatinas, inhibidores de recaptación de ácido biliar, antagonistas del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), antagonistas de vasopresina, acuaréticos, inhibidores del intercambiador de hidrógeno y sodio del subtipo 1 (NHE1), antagonistas del factor II/factor IIa, antagonistas del factor IX/factor IXa, antagonistas del factor X/factor Xa, antagonistas del factor XIII/factor XIIIa, anticoagulantes, antitrombóticos, inhibidores de plaquetas, profibrinolíticos, inhibidores de fibrinólisis activable por trombina (TAFI), inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI 1), cumarinas, heparinas, antagonistas de tromboxano, antagonistas de serotonina, inhibidores de ciclooxigenasa, ácido acetilsalicílico, anticuerpos terapéuticos, antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) que incluyen abciximab, inhibidores de quimasa, citoestáticos, taxanos, paclitaxel, docetaxel, inhibidores de aromatasa, antagonistas del receptor de estrógenos, moduladores del receptor de estrógenos selectivo (SERM), inhibidores de tirosina cinasa, imatinib, inhibidores del receptor de tirosina cinasa, inhibidores de RAF cinasa, inhibidores de la proteína cinasa activada por mitógenos p38 (p38 MAPK), pirfenidona, inhibidores de multicinassa y sorafenib. Un sujeto de la presente invención es también dicho uso combinado de cualquiera de uno o más de los compuestos de fórmula I descritos en esta memoria y sus sales fisiológicamente aceptables y sus solvatos, con uno cualquiera o más, por ejemplo uno o dos, de los otros compuestos activos farmacéuticos mencionados.

Las composiciones farmacéuticas y medicamentos de acuerdo con la invención normalmente contienen entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 90 por ciento en peso de los compuestos de fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o sus solvatos, y una cantidad de ingrediente activo de fórmula I y/o su sal fisiológicamente aceptable y/o su solvato que en general oscila entre aproximadamente 0,2 mg y aproximadamente 1000 mg, en particular entre aproximadamente 0,2 mg y aproximadamente 500 mg, por ejemplo entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 300 mg, por dosis unitaria. Dependiendo de la clase de la composición farmacéutica y otras características del caso específico, la cantidad puede desviarse de las indicadas. La producción de las

composiciones farmacéuticas y medicamentos se puede llevar a cabo en un modo conocido por sí mismo. Para esto, los compuestos de fórmula I y/o su sales fisiológicamente aceptables y/o sus solvatos se mezclan junto con uno o más vehículos sólidos o líquidos y/o excipientes, si se desea también combinados con uno o más de otros compuestos activos farmacéuticos, por ejemplo aquellos anteriormente mencionados, y se llevan a una forma farmacéutica adecuada para dosificación y administración, que después se puede usar en medicina humana o medicina veterinaria.

Como vehículos que también se pueden utilizar como diluyentes o agentes de carga y excipientes, se pueden utilizar sustancias orgánicas e inorgánicas adecuadas que no reaccionen en un modo indeseado con los compuestos de fórmula I. Como ejemplos de los tipos de excipientes o aditivos, que pueden estar contenidos en las composiciones farmacéuticas y medicamentos, se pueden mencionar lubricantes, conservantes, espesantes, estabilizantes, disgregantes, agentes humectantes, agentes para alcanzar un efecto de depósito, emulsionantes, sales, por ejemplo para influir en la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, saborizantes y sustancias aromáticas. Los ejemplos de vehículos y excipientes que se pueden mencionar son agua, aceites vegetales, ceras, alcoholes tales como etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, alcoholes de bencilo o glicerol, polioles, polietilenglicoles o polipropilenglicoles, triacetato de glicerol, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa, hidratos de carbono tales como lactosa o almidón tal como almidón de maíz, cloruro de sodio, ácido esteárico y sus sales tales como estearato magnésico, talco, lanolina, vaselina o mezclas de los mismos, por ejemplo solución salina o mezclas de agua con uno o más disolventes orgánicos, tales como mezclas de agua con alcoholes. Para uso oral y rectal se pueden usar formas farmacéuticas tales como, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios, disoluciones que incluyen disoluciones oleosas, alcohólicas o acuosas, jarabes, jugos o gotas, además de suspensiones y emulsiones. Para uso parenteral, por ejemplo por inyección o infusión pueden emplearse formas farmacéuticas tales como disoluciones, por ejemplo disoluciones acuosas. Para uso tópico pueden

emplearse formas farmacéuticas tales como pomadas, cremas, pastas, lociones, geles, pulverizaciones, espumas, aerosoles, disoluciones y polvos. Otras formas farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, implantes y parches, y formas adaptadas para inhalación. Los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables también se pueden liofilizar, y los liofilizados resultantes se pueden usar, por ejemplo, para producir composiciones inyectables. En particular para su aplicación tópica son también adecuadas las composiciones liposomales. Las composiciones farmacéuticas y medicamentos, si se desea, también pueden contener otros principios activos y/o, por ejemplo una o más vitaminas.

Como es usual, la dosificación de los compuestos de fórmula I depende de las circunstancias del caso específico y el médico la ajusta según normas y procedimientos habituales. Depende, por ejemplo, del compuesto de fórmula I administrado, su potencia y duración de acción, la naturaleza y gravedad del síndrome individual, del sexo, edad, peso y respuesta individual del ser humano o animal que se va a tratar, de si el tratamiento es agudo, crónico o profiláctico, o de si se administran otros compuestos activos farmacéuticos además de un compuesto de fórmula I. Normalmente, en el caso de administración a un adulto que pesa aproximadamente 75 kg, es suficiente una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por kg por día, en particular aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg por kg por día (en cada caso en mg por kg de peso corporal). La dosis diaria se puede administrar, por ejemplo, en forma de una sola dosis o dividida en una serie de dosis individuales, por ejemplo dos, tres o cuatro dosis individuales. La administración puede también llevarse a cabo en forma continua, por ejemplo, por inyección o infusión continua. Dependiendo de la conducta individual de un caso específico, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de las dosificaciones indicadas.

Además de como compuesto activo farmacéutico en medicina humana y medicina veterinaria, los compuestos de fórmula I también se pueden usar como ayuda o herramienta científica en investigaciones bioquímicas o para fines diagnósticos, por ejemplo en diagnósticos *in vitro* de muestras biológicas, si se pretende una inhibición

del receptor Edg-2. Los compuestos de fórmula I y sus sales también se pueden usar como productos intermedios para preparar otras sustancias activas farmacéuticas.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

Abreviaturas

ACN	acetonitrilo
DCM	diclorometano
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIC	1,3-diisopropilcarbodiimida
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
EA	acetato de etilo
EDIA	N-etildiisopropilamina
EDC	Hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
FMOC	fluoren-9-ilmetoxicarbonilo
HEP	heptano
HOBT	1-hidroxi-benzotriazol
NMM	N-metil-morfolina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

En general, las reacciones se llevaron a cabo en argón. Si los compuestos de los ejemplos que contienen un grupo básico se purificaron por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) en un material de columna de fase inversa (RP) y, como es habitual, el eluyente fue una mezcla en gradiente de agua y acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético, se obtuvieron, en parte, en la forma de sus sales de adición de ácido con ácido trifluoroacético, dependiendo de los detalles del tratamiento tal como las condiciones de evaporación o liofilización. En los nombres de los compuestos

ejemplificados y sus fórmulas estructurales, no se especifica dicho ácido trifluoroacético contenido.

Los compuestos preparados en general se caracterizaron por datos espectroscópicos y datos cromatográficos, en particular espectros de masas (MS) y tiempos de retención de HPLC (T.r.; en min) que se obtuvieron por combinación de HPLC analítica/caracterización MS (LC/MS), y/o espectros de resonancia magnética nuclear (NMR). A menos que se especifique algo diferente, los espectros ^{1}H-NMR se registraron a 500 MHz en DMSO-D_6 como el disolvente a 298 K. En la caracterización NMR, se exponen el desplazamiento químico δ (en ppm), el número de átomos de hidrógeno (H) y la multiplicidad (s: singulete, d: doblete, dd: doble de dobletes, t: triplete, dt: doble de tripletes, q: cuartete, m: multiplete; br: ancho) de los picos según lo determinado en las impresiones. En la caracterización MS, se indica en general el número másico (m/z) del pico del ión molecular [M], p. ej. [M^+], o de un ión relacionado tal como el ión [M+1], p. ej. [$(M+1)^+$], es decir, el ión molecular protonado [$(M+H)^+$] abreviado como [MH^+], o el ión [M-1], p. ej. [$(M-1)^-$], es decir, el ión molecular desprotonado [$(M-H)^-$], que se formó dependiendo del método de ionización utilizado. En general, el método de ionización fue ionización por electropulverización (ESI) o ionización química por presión atmosférica (APCI). Los detalles de los métodos LC/MS empleados son los siguientes:

Método LC1

Columna: YMC J'sphere H80, 20x2,1 mm, 4 µm; 30°C; caudal: 1,0 ml/min.; eluyente A: ACN; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: de 4 % A + 96 % B a 95 % A + 5 % B en 2,4 min, luego a 4 % A + 96 % B en 0,05 min, luego 4 % A + 96 % B durante 0,05 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC2

Columna: YMC J'sphere H80, 20x2,1 mm, 4 µm; 30°C; caudal: 1,0 ml/min.; eluyente A: ACN; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: de 4 % A + 96 % B a 95 % A + 5 % B en 2,4 min, luego a 4 % A + 96 % B en 0,05 min, luego 4 % A + 96 % B durante 0,05 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC3

Columna: YMC J'sphere H80, 33x2,1 mm, 4 µm; caudal: 1.3 ml/min; eluyente A: ACN + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: de 5% A + 95% B a 95% A + 5% B en 2,5 min, luego 95% A + 5% B durante 0,5 min; luego a 5% A + 95% B en 0,2 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC4

Columna: YMC J'sphere H80, 33x2,1 mm, 4 µm; caudal: 1,0 ml/min.; eluyente A: ACN + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: de 5 % A + 95 % B a 95 % A + 5 % B en 3,4 min, luego 95 % A + 5 % B durante 1,0 min, luego a 5 % A + 95 % B en 0,2 min, luego 5 % A + 95 % B durante 0,5 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC5

Columna: YMC J'sphere H80, 33x2,1 mm, 4 µm; caudal: 1.3 ml/min; eluyente A: ACN + ácido fórmico al 0,08%; Eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: de 5% A + 95% B a 95% A + 5% B en 2,5 min, luego 95% A + 5% B durante 0,5 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC6

Columna: YMC J'sphere H80, 33x2,1 mm, 4 µm; caudal: 1.3 ml/min; eluyente A: ACN + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: de 5% A + 95% B a 95% A + 5% B en 2,5 min, luego a 5% A + 95% B en 0,5 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC7

Columna: Thermo Javelin C18, 40x2,1 mm, 5 µm; caudal: 1,0 ml/min.; eluyente A: ACN + TFA al 0,1%; Eluyente B: agua + TFA al 0,1%; gradiente: de 2 % A + 98 % B a 80 % A + 20 % B en 7,0 min, luego a 100 % A + 0 % B en 0,2 min, luego 100 % A + 0 % B durante 1,0 min, luego a 2 % A + 98 % B en 0,3 min, luego 2 % A + 98 % B en 0,5 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC8

Columna: Thermo Javelin C18, 40x2,1 mm, 5 µm; caudal: 1,0 ml/min.; eluyente A: ACN + TFA al 0,1%; Eluyente B: agua + TFA al 0,1%; gradiente: de 2 % A + 98 % B a 80 % A + 20 % B en 5,0 min, luego a 100 % A + 0 % B en 0,2 min, luego 100 % A + 0 % B durante 1,0 min, luego a 2 % A + 98 % B en 0,3 min, luego 2 % A + 98 % B durante 0,5 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC9

Columna: HP Waters Atlantis dC18, 50x2,1 mm, 5 µm; caudal: 0.6 ml/min; eluyente A: ACN + TFA al 0,1%; Eluyente B: agua + TFA al 0,1%; gradiente: de 2 % A + 98 % B a 80 % A + 20 % B en 5,0 min, luego a 100 % A + 0 % B en 0,2 min, luego 100 % A + 0 % B durante 1,0 min, luego a 2 % A + 98 % B en 0,3 min, luego 2 % A + 98 % B durante 0,5 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC10

Columna: YMC J'sphere H80, 33x2,1 mm, 4 µm; caudal: 1.3 ml/min; eluyente A: ACN + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: 5 % A + 95 % B durante 0,5 min, luego a 95 % A + 5 % B en 3,0 min, luego a 5 % A + 95 % B en 0,5 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC11

Columna: YMC J'sphere H80, 33x2,1 mm, 4 µm; caudal: 1.3 ml/min; eluyente A: ACN + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: de 5% A + 95% B a 95% A + 5% B en 2,5 min, luego 95% A + 5% B durante 0,5 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC12

Columna: YMC J'sphere H80, 33x2,1 mm, 4 µm; caudal: 1 ml/min; eluyente A: ACN + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: 2% A + 98% B durante 1 min, luego de 95% A + 5% B a 4% B en 95 min, luego 5% B durante 1,25 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC13

Columna: YMC J'sphere H80, 33x2,1 mm, 4 µm; caudal: 1.3 ml/min; eluyente A: ACN + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: 5% A + 95% B durante 0,5 min, luego de 95% A + 5% B a 3% B en 95 min, luego 5% B durante 0,5 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC14

Columna: Waters XBridge C18, 50x4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,3 ml/min, 50 °C; eluyente A: ACN + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: 5% A + 95% B durante 0,3 min, luego de 95% A + 5% B a 3,2% B en 95 min, luego 5% B durante 0,5 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC15

Columna: Waters XBridge C18, 50x4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,3 ml/min, 50 °C; eluyente A: ACN + ácido fórmico al 0,1%; Eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: de 3 % A + 97 % B a 60 % A + 40 % B en 3,5 min, luego a 98 % A + 2 % B en 0,5 min, luego 98 % A + 2 % B durante 1 min, luego a 3 % A + 97 % B en 0,2 min, luego 3 % A + 97 % B durante 1,3 min; método de ionización MS: $APCI^+$

Método LC16

Columna: Waters XBridge C18, 50x4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,3 ml/min, eluyente A: ACN + ácido fórmico al 0,08%; Eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: de 3 % A + 97 % B a 60 % A + 40 % B en 3,5 min, luego a 98 % A + 2 % B en 0,5 min, luego 98 % A + 2 % B durante 1 min, luego a 3 % A + 97 % B en 0,2 min, luego 3 % A + 97 % B durante 1,3 min; método de ionización MS: ESI^-

Método LC17

Columna: Waters XBridge C18, 50x4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,3 ml/min, eluyente A: ACN + ácido fórmico al 0,08%; Eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: de 3 % A + 97 % B a 60 % A + 40 % B en 3,5 min, luego a 98 % A + 2 % B en 0,5

min, luego 98 % A + 2 % B durante 1 min, luego a 3 % A + 97 % B en 0,2 min, luego 3 % A + 97 % B durante 1,3 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC18

Columna: Waters XBridge C18, 50x4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,7 ml/min, 50 °C, eluyente A: ACN + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: 5 % A + 95 % B durante 0,2 min, luego a 95 % A + 5 % B en 2,2 min, luego 95 % A + 5 % B durante 1,1 min, luego a 5 % A + 95 % B en 0,1 min, luego 5 % A + 95 % B durante 0,9 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC19

Columna: Waters XBridge C18, 50x4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,3 ml/min, 50 °C, eluyente A: ACN + ácido fórmico al 0,1%; Eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: de 3 % A + 97 % B a 60 % A + 40 % B en 3,5 min, luego a 98 % A + 2 % B en 0,5 min, luego 98 % A + 2 % B durante 1 min, luego a 3 % A + 97 % B en 0,2 min, luego 3 % A + 97 % B durante 1,3 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC20

Columna: Waters XBridge C18, 50x4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,3 ml/min, eluyente A: ACN + ácido fórmico al 0,08%; Eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: de 3 % A + 97 % B a 98 % A + 2 % B en 18 min, luego 98 % A + 2 % B durante 1 min, luego a 3 % A + 97 % B en 0,5 min, luego 3 % A + 97 % B durante 0,5 min; método de ionización MS: ESI+

Método LC21

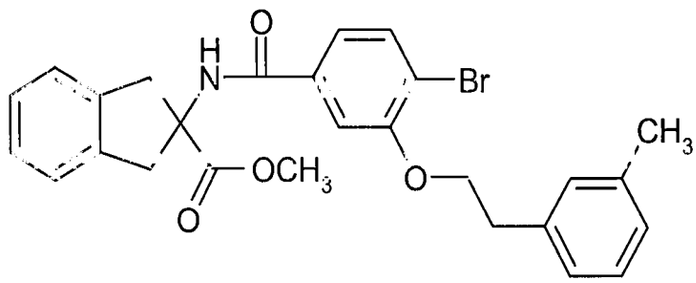
Columna: Waters XBridge C18, 50x4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,3 ml/min, 50 °C, eluyente A: ACN + ácido fórmico al 0,1%; Eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: de 3 % A + 97 % B a 60 % A + 40 % B en 3,5 min, luego a 98 % A + 2 % B en 0,5 min, luego 98 % A + 2 % B durante 1 min, luego a 3 % A + 97 % B en 0,2 min, luego 3 % A + 97 % B durante 1,3 min; método de ionización MS: ESI-

Método LC22

Columna: YMC J'sphere H80, 33x2,1 mm, 4 µm; caudal: 1 ml/min; eluyente A: ACN + TFA al 0,05%; Eluyente B: agua + TFA al 0,05%; gradiente: de 5 % A + 95 % B a 95 % A + 5 % B en 3,7 min; método de ionización MS: ESI+

Ejemplo 1

Éster metílico de ácido 2-[4-bromo-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster metílico de ácido 4-bromo-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico

Se disolvieron éster metílico de ácido 4-bromo-3-hidroxi-benzoico (1,00 g, 4,32 mmol) y trifenilfosfina (1,36 g, 5,19 mmol) en THF. Se añadió 2-(3-metilfenil)-etanol (2-m-tolil-etanol) (0,707 g, 5,19 mmol), la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente DIAD (1,05 g, 5,19 mmol) con agitación. El baño de hielo se eliminó y se siguió agitando durante una noche a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente HEP/EA) para dar 1,55 g del compuesto del título.

Etapa 2: Ácido 4-bromo-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico

El compuesto de la etapa 1 (0,50 g, 1,43 mmol) se disolvió en dioxano (5 ml), se añadió hidróxido de litio (7,1 ml de una solución acuosa 1 M (es decir, 1 mol por litro)), y la mezcla se hizo reaccionar durante una noche. La mezcla se repartió entre ácido clorhídrico 2 N y EA, la fase acuosa se extrajo con EA y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad a vacío para dar 0,414 g del compuesto del título.

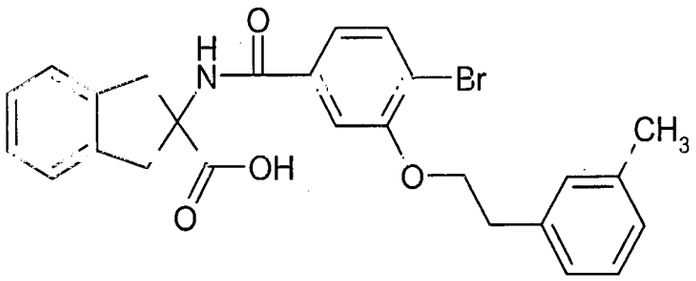
^{1}H-NMR: δ = 13,2 (br s, 1H); 7,7 (d, 1H); 7,52 (d, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,22-7,11 (m, 3H); 7,02 (d, 1H), 4,30 (t, 2H); 3,03 (t, 2H); 2,29 (s, 3H).

Etapa 3: Éster metílico de ácido 2-[4-bromo-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 2 (0,410 g, 1,22 mmol) se disolvió en DMF (5 ml) y se añadieron EDIA (0,790 g, 6,12 mmol), HOBT (33 mg, 0,244 mmol) e hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico (0,246 g, 1,47 mmol), la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió EDC (352 mg, 1,84 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. Los volátiles se evaporaron a vacío, la mezcla se repartió entre ácido clorhídrico 2 N y EA, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente HEP/EA) para dar 0,56 g del compuesto del título.
LC/MS (método LC1): T.r. = 1,98 min; m/z = 508,1/510,1 [MH^+]

Ejemplo 2

Ácido 2-[4-bromo-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

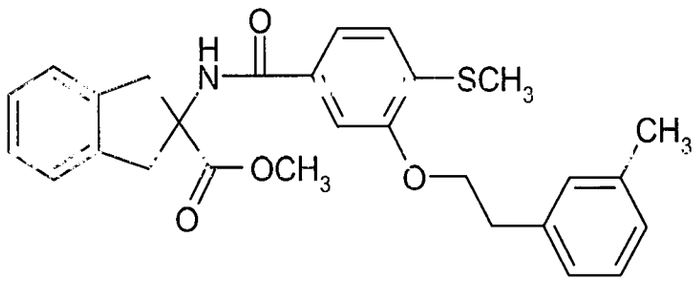


El compuesto del ejemplo 1 (60 mg, 0,118 mmol) se disolvió en dioxano (1,5 ml), se añadió hidróxido de litio (0,59 ml de una solución acuosa 1M) y la mezcla se hizo reaccionar durante 20 min a 60° C. La mezcla se repartió entre ácido clorhídrico 2 N y EA, la fase acuosa se extrajo con EA y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad a vacío. El residuo se agitó durante una noche con una mezcla de éter dietílico y HEP, se filtró, y el sólido se secó a vacío para dar 43 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 12,45 (br s, 1H); 8,87 (s, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,37 (dd, 1H); 7,25-7,11 (m, 7H); 7,02 (d, 1H), 4,27 (t, 2H); 3,60 (d, 2H); 3,37 (d, 2H); 3,02 (t, 2H); 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 3

Éster metílico de ácido 2-[4-metilsulfanil-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster metílico de ácido 4-nitro-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico

Se hicieron reaccionar éster metílico de ácido 3-hidroxi-4-nitro-benzoico (1,00 g, 5,07 mmol) y 2-(3-metilfenil)-etanol (0,829 g, 6,09 mmol) en analogía a la etapa 1 del ejemplo 1 para dar 1,39 g del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 7,96 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,63 (d, 1H), 7,18 (t, 1H); 7,11 (s, 1H); 7,08 (d, 1H), 7,03 (d, 1H); 4,41 (t, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,01 (t, 2H); 2,28 (s, 3H).

Etapa 2: Éster metílico de ácido 4-metilsulfanilo-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico

El compuesto de la etapa 1 (900 mg, 2,85 mmol) se disolvió en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (6 ml) y se añadió metanotiolato de sodio (0,23 g, 3,29 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 60 h, después se repartió entre una solución saturada de cloruro de sodio y EA, y la fase acuosa se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente HEP/EA) para dar 600 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 7,56 (d, 1H); 7,39 (s, 1H), 7,23 (d, 1H); 7,21-7,12 (m, 3H); 7,02 (d, 1H), 4,25 (t, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,01 (t, 2H); 2,41 (s, 3H); 2,29 (s, 3H).

Etapa 3: Ácido 4-metilsulfanil-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico

El compuesto de la etapa 2 (450 mg, 1,42 mmol) se hidrolizó en analogía al ejemplo 2 para dar 395 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 12,8 (br s, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,23-7,10 (m, 4H); 7,02 (d, 1H), 4,25 (t, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,00 (t, 2H); 2,41 (s, 3H); 2,29 (s, 3H).

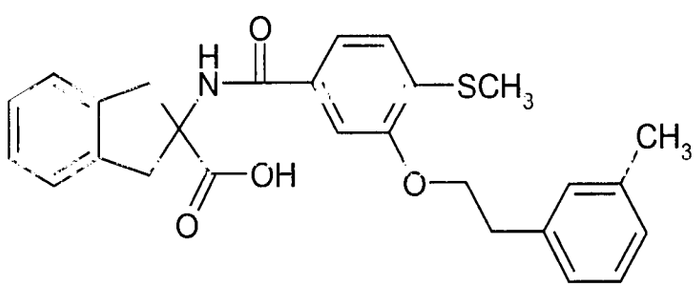
Etapa 4: Éster metílico de ácido 2-[4-metilsulfanil-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 3 (395 mg, 1,31 mmol) se disolvió en DCM (5 ml). Se añadieron DMF (29 mg, 0,39 mmol) y cloruro de oxalilo (3,9 ml de una solución 2 M en DCM) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 60 min, se evaporó a sequedad a vacío, se disolvió en dioxano y se evaporó nuevamente. El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y la solución se añadió lentamente agitando a una mezcla enfriada con hielo de hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico (5,42 g, 23,8 mmol), EA y un exceso de solución saturada, acuosa de hidrógenocarbonato de sodio. Después de 2 horas, la capa orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró a sequedad. Se obtuvieron 582 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 8,86 (s, 1H); 7,5 (dd, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,25-7,11 (m, 8H); 7,02 (d, 1H), 4,23 (t, 2H); 3,61 (d, 2H); 3,60 (s, 3H); 3,37 (d, 2H); 3,01 (t, 2H); 2,39 (s, 3H); 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 4

Ácido 2-[4-metilsulfanil-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

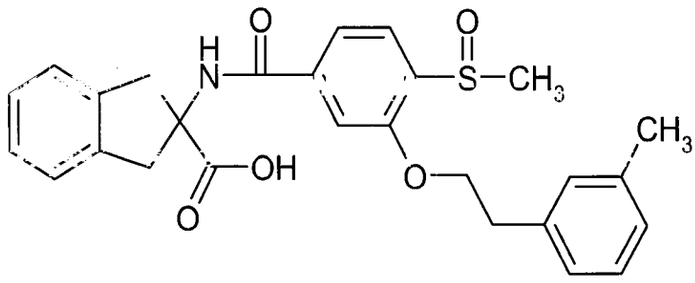


El compuesto del ejemplo 3 (580 mg, 1,22 mmol) se hidrolizó en analogía al ejemplo 2 para dar 480 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 12,4 (br s, 1H); 8,73 (s, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,24-7,11 (m, 8H); 7,02 (d, 1H), 4,24 (t, 2H); 3,59 (d, 2H); 3,37 (d, 2H); 3,01 (t, 2H); 2,39 (s, 3H); 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 5

Ácido 2-[4-metanosulfinil-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

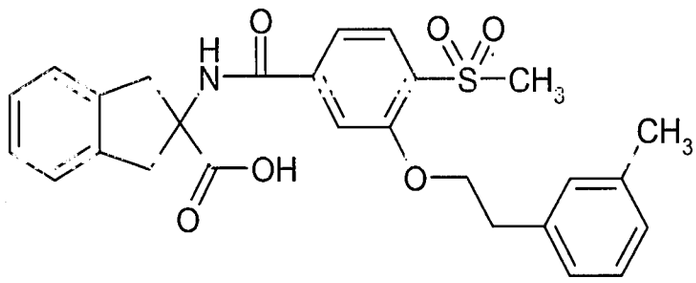


El compuesto del ejemplo 4 (100 mg, 0,216 mmol) se disolvió en ácido acético (7,5 ml), se añadió peróxido de hidrógeno (74 mg de una solución al 30 % en agua, 0,65 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 9 h. La mezcla se repartió entre EA y una solución de sulfito sódico acuoso al 1%, la fase acuosa se extrajo con EA y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se agitó con éter dietílico, se filtró y se secó a vacío para dar 79 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,48 min; m/z = 478,2 [MH^+]

Ejemplo 6

Ácido 2-[4-metanosulfonil-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

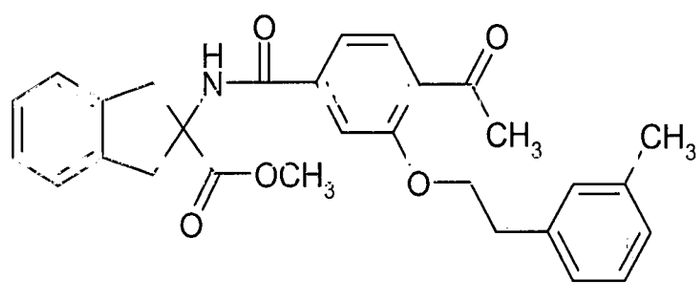


El compuesto del ejemplo 4 (140 mg, 0,30 mmol) se disolvió en ácido acético (7,5 ml), se añadió peróxido de hidrógeno (103 mg de una solución al 30 % en agua, 0,91 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a 70° C durante 8 h. La mezcla se repartió entre EA y una solución de sulfito sódico acuoso al 1%, la fase acuosa se extrajo con EA y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se agitó con éter dietílico, se filtró y se secó a vacío para dar 143 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,55 min; m/z = 494,0 [MH^+]

Ejemplo 7

Éster metílico de ácido 2-[4-acetil-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

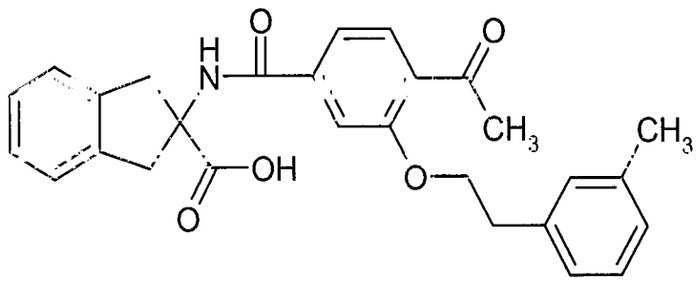


Se hizo reaccionar ácido 4-acetil-3-hidroxi-benzoico (M. E. Zwaagstra et. al., J. Med. Chem. 40 (1997), 1075-1089) con hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico en analogía a la etapa 3 del ejemplo 1. A partir del éster metílico de ácido 2-[4-acetil-3-hidroxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico obtenido, se obtuvo el compuesto del título por reacción con 2-(3-metilfenil)-etanol en analogía a la etapa 1 del ejemplo 1.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,83 min; m/z = 472,2 [MH^+]

Ejemplo 8

Ácido 2-[4-acetil-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

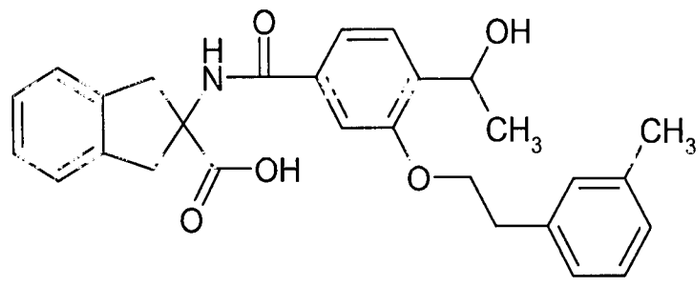


A partir del compuesto del ejemplo 7, se obtuvo el compuesto del título por hidrólisis con hidróxido de litio en analogía al ejemplo 2.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,67 min; m/z = 458,0 [MH^+]

Ejemplo 9

Ácido 2-[4-(1-hidroxi-etil)-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



El compuesto del ejemplo 7 (300 mg, 0,636 mmol) se disolvió en 3 ml de etanol, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió borohidruro de sodio (24,1 mg, 0,636 mmol). La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se siguió agitando durante 4 h. La mezcla se repartió entre EA y una solución saturada, acuosa de hidrógenocarbonato sódico, la fase acuosa se extrajo con EA y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN)

para dar una mezcla de éster metílico de ácido 2-[4-(1-hidroxi-etil)-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico y éster etílico de ácido 2-[4-(1-hidroxi-etil)-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,70 min; m/z = 474,2 [MH^+] éster metílico de ácido (2-[4-(1-hidroxi-etil)-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico)

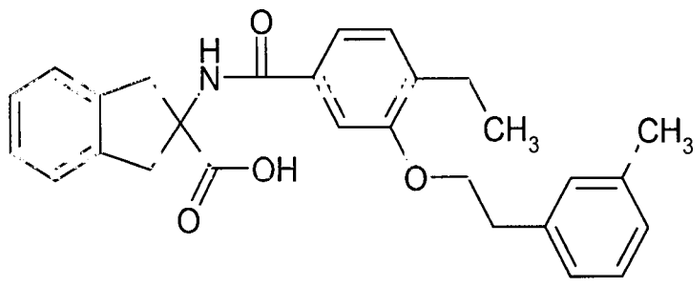
LC/MS (método LC1): T.r. = 1,76 min; m/z = 488,2 [MH^+] éster etílico de ácido (2-[4-(1-hidroxi-etil)-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico)

A partir de la mezcla de éster metílico y éster etílico, se obtuvo el compuesto del título por hidrólisis con hidróxido de litio, en analogía al ejemplo 2.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,54 min; m/z = 460,2 [MH^+]

Ejemplo 10

Ácido 2-[4-etil-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

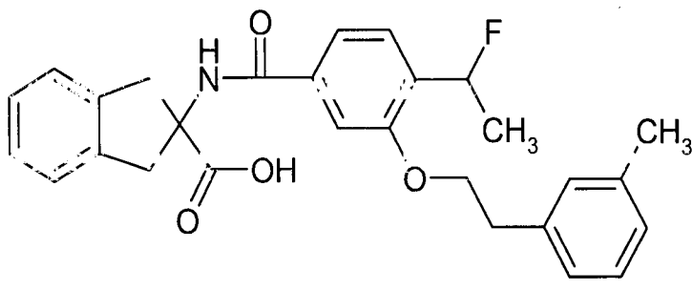


El compuesto del ejemplo 9 (80 mg, 0,174 mmol) se disolvió en metanol y se hidrogenó en un reactor de hidrogenación H-cube™ (ThalesNano, Budapest, Hungría) a una presión de hidrógeno de 100 bar sobre paladio al 10 % sobre un cartucho de carbono. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN).

^{1}H-NMR: δ = 12,3 (br s, 1H); 8,72 (s, 1H); 7,40-7,33 (m, 2H); 7,25-7,12 (m, 7H); 7,10 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,20 (t, 2H); 3,59 (d, 2H); 3,37 (d, 2H); 3,02 (t, 2H); 2,56-2,51 (m, 2H); 2.27 (s, 3H); 1,02 (t, 3H)

Ejemplo 11

Ácido 2-[4-(1-fluoro-etil)-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

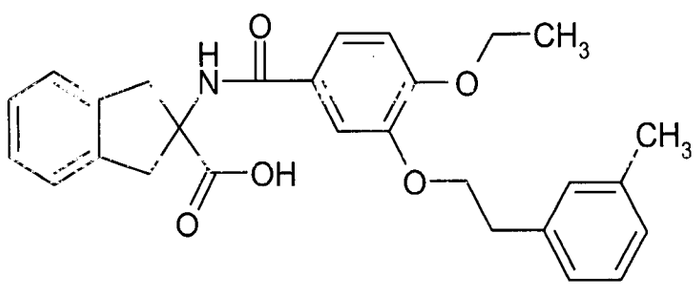


La mezcla de éster metílico de ácido 2-[4-(1-hidroxi-etil)-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico y éster etílico de ácido 2-[4-(1-hidroxi-etil)-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico obtenida en el ejemplo 9 (50 mg) se disolvió en DCM, y se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (33 mg, 0,204 mmol) en dos porciones (segunda porción después de 3,5 h). Después de completar la conversión según lo detectado por HPLC, la mezcla se repartió entre EA y una solución saturada, acuosa de hidrógenocarbonato sódico, y la fase acuosa se extrajo con EA. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se agitó con una mezcla de HEP/éter dietílico, se filtró y se secó a vacío. El éster obtenido se hidrolizó en analogía al ejemplo 2 para dar 12 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 12,4 (br s, 1H); 8,82 (s, 1H); 7,49 (d, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,25-7,12 (m, 6H); 7,10 (d, 1H), 7,03 (d, 1H); 5,83/5,74 (dq, 1H); 4,26 (t, 2H); 3,58 (d, 2H), 3,39 (d, 2H); 3,02 (d, 2H); 2,27 (s, 3H); 1,40/1,35 (dd, 3H)

Ejemplo 12

Ácido 2-[4-etoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster etílico de ácido 4-etoxi-3-hidroxi-benzoico

Se suspendió éster etílico de ácido 3,4-dihidroxibenzoico (3,00 g, 16,0 mmol) en DMF (10 ml), se añadió carbonato de potasio (2,21 g, 16,0 mmol), la mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente y luego se añadió yodoetano (2,49 g, 16,0 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, se repitió la adición de carbonato de potasio y yodoetano, y la mezcla se agitó nuevamente durante una noche. La mezcla se repartió entre ácido clorhídrico 2 N y EA, la fase acuosa se extrajo con EA, y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente HEP/EA).

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,28 min; m/z = 211,1 [MH^+]

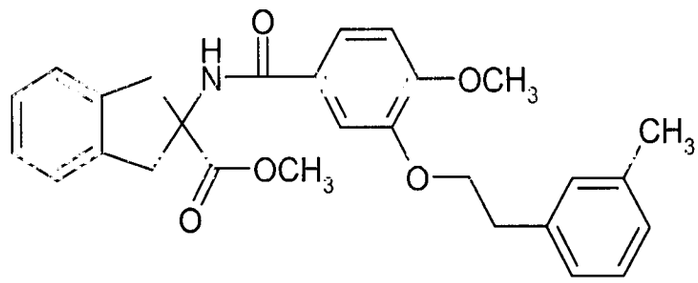
Etapa 2: Ácido 2-[4-etoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

A partir del compuesto de la etapa 1, se obtuvo el compuesto del título por reacción con 2-(3-metilfenil)-etanol en analogía a la etapa 1 del ejemplo 1, la hidrólisis del grupo éster en analogía al ejemplo 2, la reacción del ácido carboxílico obtenido con hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico en analogía a la etapa 1 del ejemplo 15, e hidrólisis del grupo éster en analogía al ejemplo 2.

^{1}H-NMR: δ = 12,4 (br s, 1H); 8,64 (s, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,22-7,10 (m, 7H); 7,02 (d, 1H), 6,99 (d, 1H); 4,16 (t, 2H); 4,04 (q, 2H); 3,53 (d, 2H); 3,3-3,4 (2H); 2,98 (t, 2H); 2,28 (s, 3H), 1,32 (t, 3H)

Ejemplo 13

Éster metílico de ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Ácido 4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico

A partir de éser metílico de ácido 3-hidroxi-4-metoxi-benzoico, se obtuvo el compuesto del título por reacción con 2-(3-metilfenil)-etanol en analogía a la etapa 1 del ejemplo 1 e hidrólisis del grupo éster en analogía al ejemplo 2.

^{1}H-NMR: δ = 12,65 (br s, 1H); 7,56 (dd, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,19 (t, 1H); 7,17-7,15 (m, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,06-7,02 (m, 2H); 4,19 (t, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,01 (t, 2H); 2,29 (s, 3H).

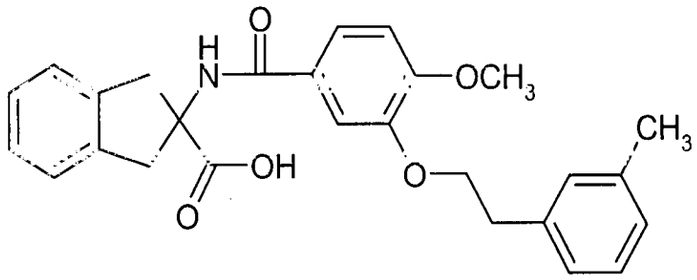
Etapa 2: Éster metílico de ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 1 (1,98 g, 6,91 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (10 ml) y se agitó durante 20 min a 60 °C. La solución se evaporó a sequedad a vacío y el residuo se evaporó dos veces con dioxano a vacío. El residuo se disolvió en un poco de DCM y se añadió a una mezcla bien agitada de hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico (1,50 g, 6,58 mmol) en EA y un exceso de solución saturada, acuosa de hidrógenocarbonato sódico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con EA, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad. Este residuo se agitó con éter dietílico durante una noche, se filtró y se secó a vacío para dar 1,92 g del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 8,78 (s, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,24-7,14 (m, 6H); 7,11 (d, 1H), 7,03 (d, 1H); 7,01 (d, 1H); 4,17 (t, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,59 (d, 2H); 3,59 (s, 3H); 3,36 (d, 2H); 3,00 (t, 2H); 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 14

Ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

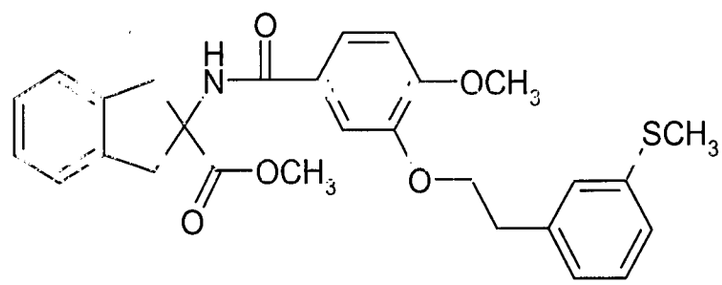


El compuesto del ejemplo 13 (1,92 mg, 4,18 mmol) se disolvió en dioxano (40 ml), se añadió hidróxido de litio (10 ml de una solución acuosa 1M) y la mezcla se agitó durante 30 min a 60° C. La mezcla se repartió entre ácido clorhídrico 2 N y EA, la fase acuosa se extrajo con EA y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se agitó durante una noche en EA, se filtró y los cristales se secaron a vacío para dar 1,35 g del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 12,36 (br s, 1H); 8,63 (s, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,23-7,13 (m, 6H); 7,11 (d, 1H), 7,03 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 4,17 (t, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,58 (d, 2H), 3,37 (d, 2H); 3,00 (t, 2H); 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 15

Éster metílico de ácido 2-{4-metoxi-3-[2-(3-metilsulfanil-fenil)-etoxi]-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster metílico de ácido 2-(3-acetoxi-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

Se disolvió ácido 3-acetoxi-4-metoxi-benzoico (5,00 g, 23,8 mmol) en DCM (50 ml). Se añadieron DMF (167 mg, 2,38 mmol) y cloruro de oxalilo (35,6 ml de una solución 2 M en DCM) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 20 min, se evaporó a sequedad a vacío, el residuo se redisolvió en DCM y se evaporó nuevamente. El residuo se disolvió en DCM lentamente y se añadió a una mezcla bien agitada de hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico (5,42 g, 23,8 mmol) en EA y un exceso de solución saturada, acuosa de hidrógenocarbonato sódico. Después de 90 min, la capa orgánica se separó y se lavó con una solución saturada de hidrógenocarbonato sódico, ácido clorhídrico 2 M y una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 8,95 g del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 8,88 (s, 1H); 7,80 (dd, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,28-7,13 (m, 5H); 3,81 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,58 (d, 2H), 3,37 (d, 2H); 2,27 (s, 3H).

Etapa 2: Éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 1 (3,44 mg, 8,97 µmol) se disolvió en metanol (50 ml), se añadió carbonato de potasio (248 mg, 1,79 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó a sequedad, el residuo se repartió entre EA y ácido clorhídrico 1 N, y la fase acuosa se extrajo con EA. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad para dar 2,80 g del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 9,14 (s, 1H); 8,71 (s, 1H); 7,32 (dd, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,24-7,20 (m, 2H); 7,19-7,13 (m, 2H); 6,93 (d, 2H), 3,80 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,56 (d, 2H); 3,38 (d, 2H)

Etapa 3: Éster metílico de ácido 2-{4-metoxi-3-[2-(3-metilsulfanil-fenil)-etoxi]-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

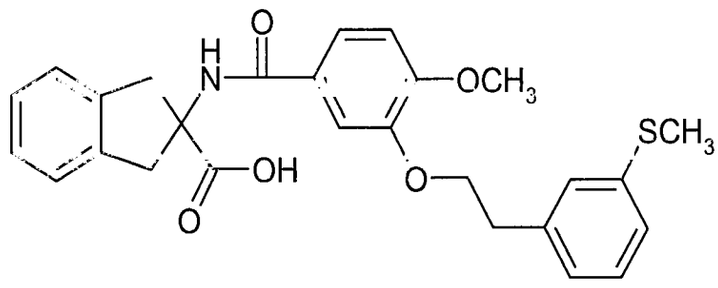
Se disolvieron el compuesto de la etapa 2 (0,380 g, 1,11 mmol) y trifenilfosfina (0,461 g, 1,67 mmol) en THF. Se añadieron 2-(3-metilsulfanil-fenil)-etanol (0,281 g,

1,67 mmol) y DIAD (0,359 g, 1,67 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los volátiles se evaporaron a vacío y el residuo se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN) para dar 0,217 g del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 8,78 (s, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,28-7,20 (m, 4H); 7,20-7,13 (m, 2H); 7,13-7,08 (m, 2H); 7,00 (d, 1H); 4,18 (t, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,62-3,55 (m, 5H); 3,38 (d, 2H); 3,01 (t, 2H); 2,45 (s, 3H).

Ejemplo 16

Ácido 2-{4-metoxi-3-[2-(3-metilsulfanil-fenil)-etoxi]-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

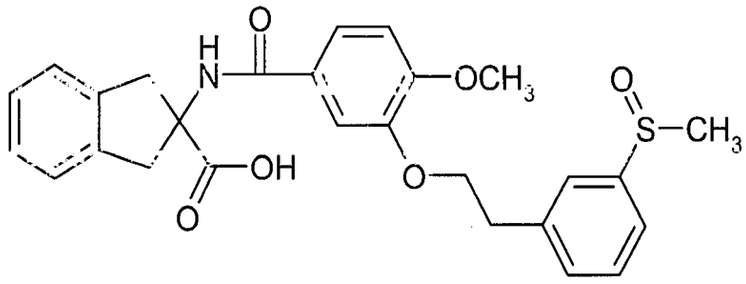


El compuesto del ejemplo 15 (195 mg, 0,397 mmol) se disolvió en dioxano (2 ml), se añadió hidróxido de litio (1.99 ml de una solución acuosa 1 M, 1,99 mmol), y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla se repartió entre ácido clorhídrico 2 N y EA, la fase acuosa se extrajo con EA, y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad para dar 180 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 12,37 (br s, 1H); 8,65 (s, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,29-7,18 (m, 4H); 7,18-7,08 (m, 4H); 7,01 (d, 1H); 4,17 (t, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,54 (d, 2H); 3,37 (d, 2H); 3,01 (t, 2H); 2,45 (s, 3H).

Ejemplo 17

Ácido 2-{3-[2-(3-metanosulfinil-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

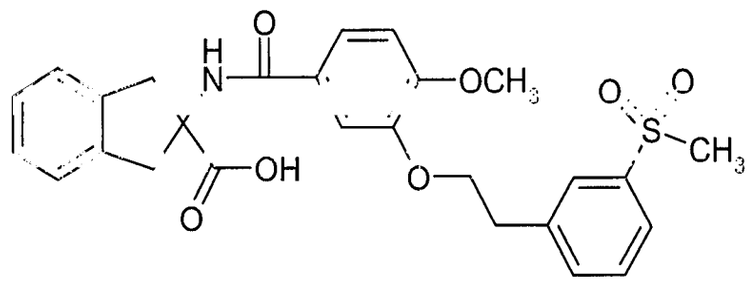


El compuesto del ejemplo 16 (35 mg, 0,078 mmol) se disolvió en ácido acético (2,5 ml), se añadió peróxido de hidrógeno (43 mg de una solución al 30% en agua, 0,38 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla se repartió entre EA y una solución acuosa al 1% de sulfito de sodio, la fase acuosa se extrajo con EA, y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad para dar 36 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 12,3 (br s, 1H); 8,62 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,56-7,47 (m, 4H); 7,43 (d, 1H); 7,23-7,19 (m, 2H); 7,17-7,12 (m, 2H); 7,00 (d, 1H); 4,24 (t, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,57 (d, 2H); 3,38 (d, 2H); 3,14 (t, 2H); 2,72 (s, 3H).

Ejemplo 18

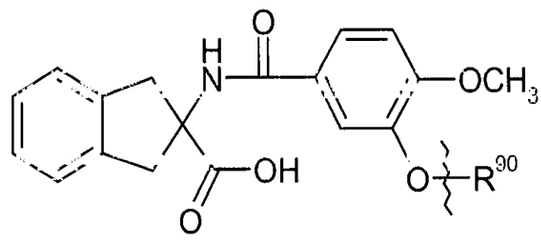
Ácido 2-{3-[2-(3-metanosulfonil-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó en analogía al ejemplo 17, excepto que la temperatura de reacción fue 70 °C. Rendimiento: 36 mg.

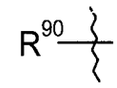
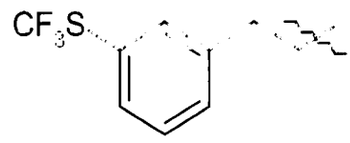
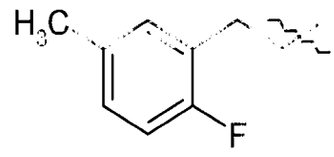
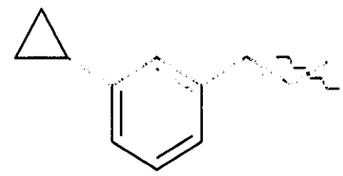
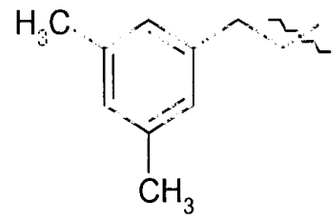
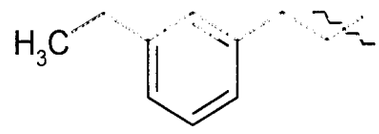
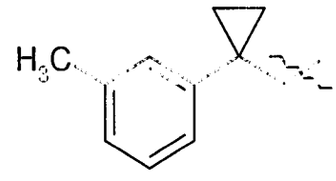
^{1}H-NMR: δ = 12,35 (br s, 1H); 8,64 (s, 1H); 7,92 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,70 (d, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,49 (dd, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,22-7,19 (m, 2H); 7,18-7,12 (m, 2H); 7,00 (d, 1H); 4,24 (t, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,56 (d, 2H); 3,37 (d, 2H); 3,19 (s, 3H); 3,18 (t, 2H)

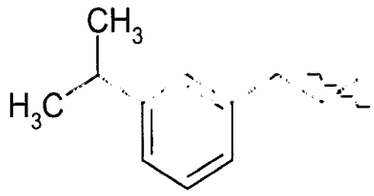
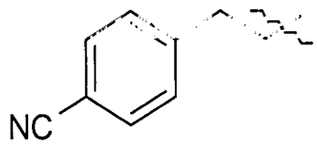
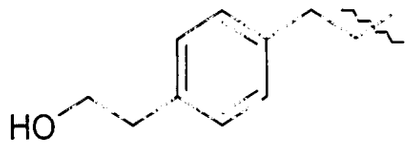
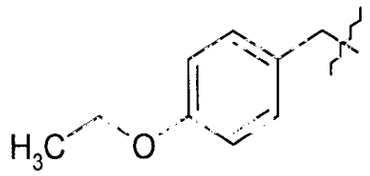
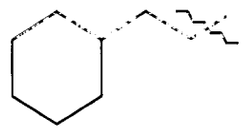
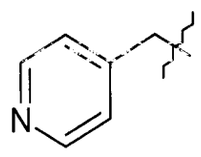
En analogía a los ejemplos anteriores, se prepararon los compuestos ilustrativos de fórmula Im enumerados en la tabla 1. En las fórmulas de los grupos R^{90} de la tabla 1, la línea cruzada con el símbolo representa el enlace libre vía el cual el grupo R^{90} está unido al átomo de oxígeno que está unido a la posición 3 del grupo benzoílo representado en la fórmula Im. Es decir, en la fórmula de la molécula completa, el valor terminal de la línea cruzada con dicho símbolo finaliza en el átomo de oxígeno unido a la posición 3 del grupo benzoílo. Los compuestos se pueden denominar ácido 2-[3-(R^{90}-oxi)-4-metoxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico, por ejemplo ácido 2-{3-[2-(3-ciclopropil-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico en el caso del ejemplo 21.

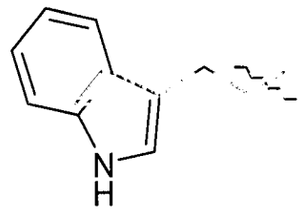
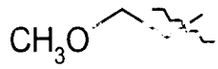
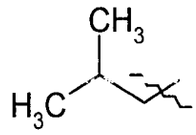
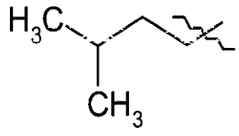
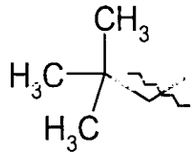
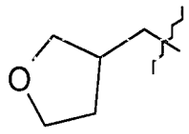
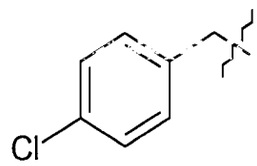


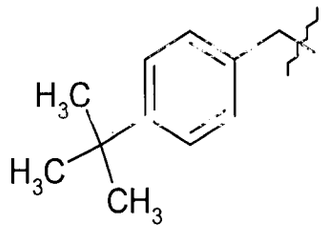
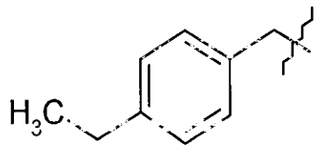
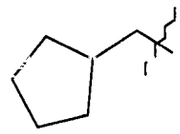
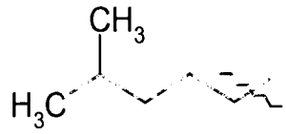
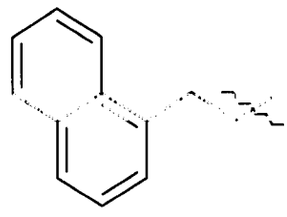
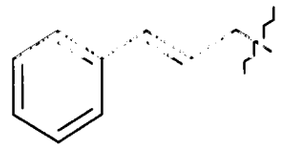
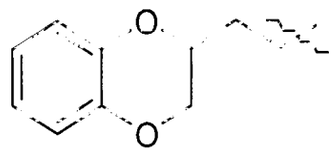
Im

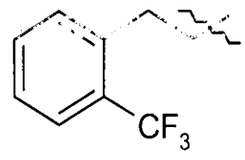
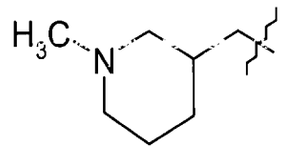
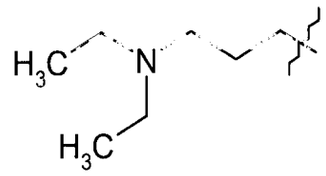
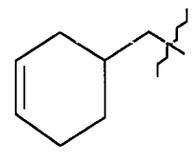
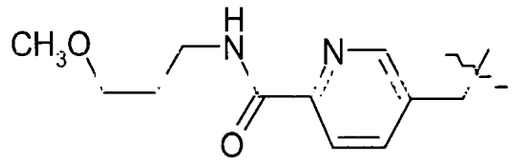
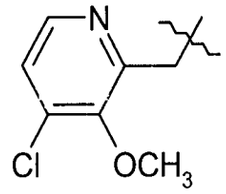
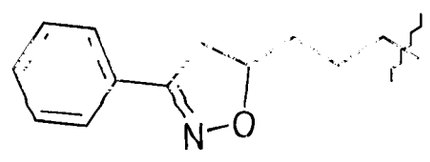
Tabla 1. Compuestos de ejemplo de fórmula Im

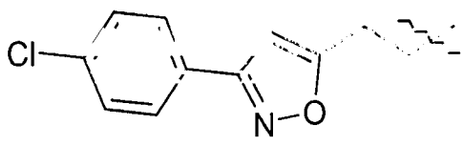
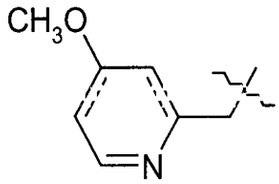
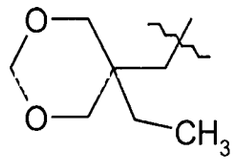
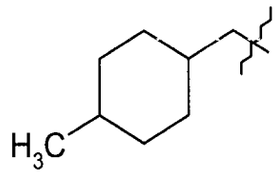
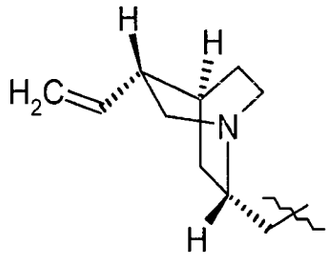
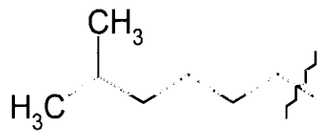
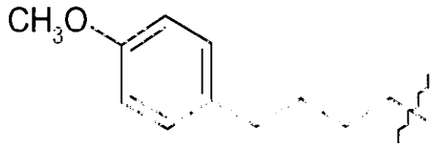
Ejemplo		Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
19		LC3	532,09	2,04
20		LC1	464,20	1,62
21		LC1	472,2	1,68
22		LC1	460,2	1,70
23		LC1	460,2	1,65
24		LC1	472,2	1,70

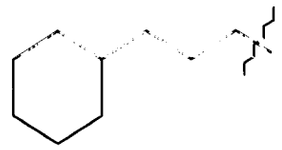
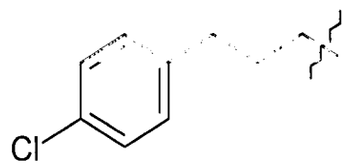
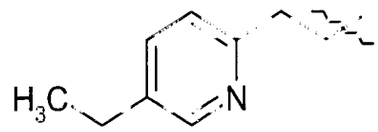
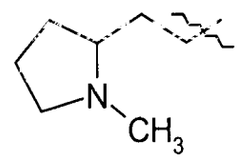
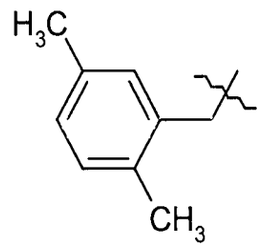
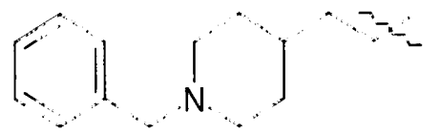
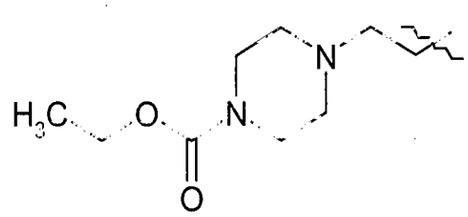
Ejemplo	R^{90}	Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
25		LC1	474,2	1,75
26		LC2	457,1	1,48
27		LC1	476,2	1,35
28		LC3	430,3	1,41
29		LC3	462,35	1,82
30		LC3	438,36	2,04
31		LC3	419,28	1,15

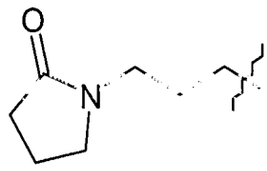
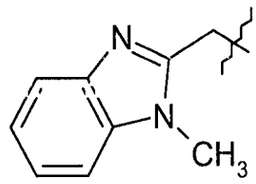
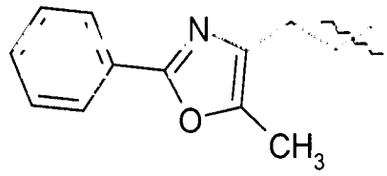
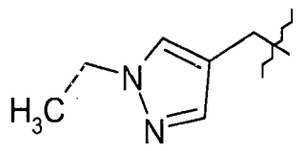
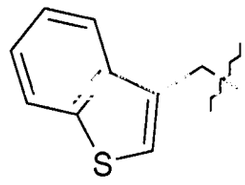
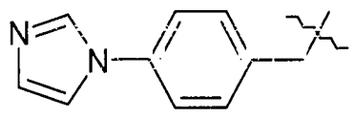
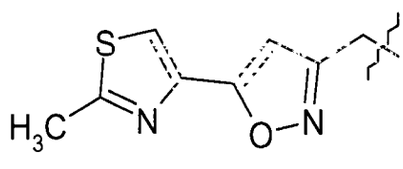
Ejemplo	R^{90}	Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
32		LC4	471,27	2,14
33		LC3	386,28	1,41
34		LC3	460,38	1,96
35		LC3	384,31	1,73
36		LC3	398,36	1,81
37		LC4	398,25	2,29
38		LC3	412,31	1,45
39		LC3	452,30	1,86

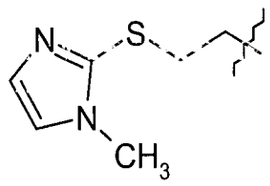
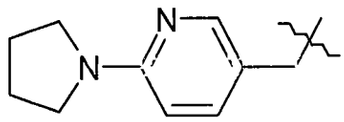
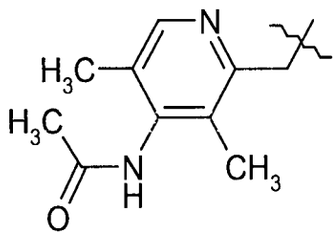
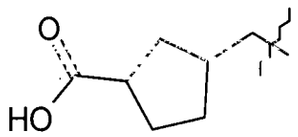
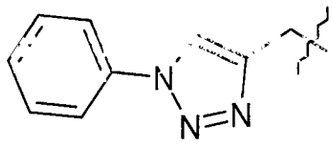
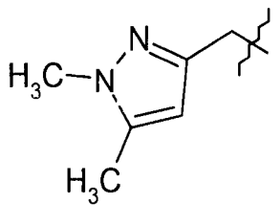
Ejemplo	R^{90}	Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
40		LC3	474,39	2,06
41		LC3	446,34	1,93
42		LC3	410,34	1,85
43		LC3	412,33	1,92
44		LC3	482,36	1,97
45		LC3	444,33	1,86
46		LC3	476,33	1,80

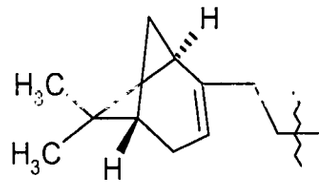
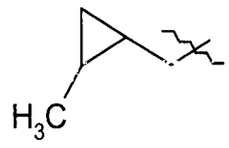
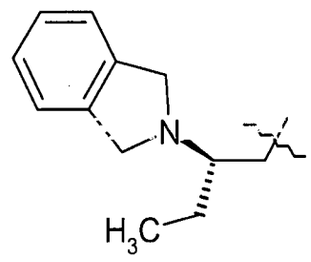
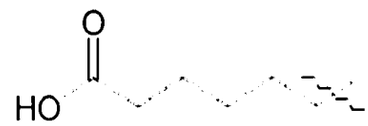
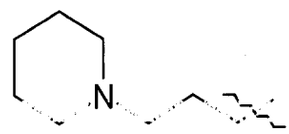
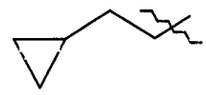
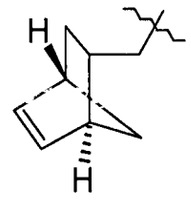
Ejemplo	R^{90}	Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
47		LC3	500,31	1,94
48		LC4	439,29	1,22
49		LC3	441,35	1,18
50		LC3	422,33	1,87
51		LC3	520,35	1,48
52		LC3	483,26	1,60
53		LC3	515,37	1,81

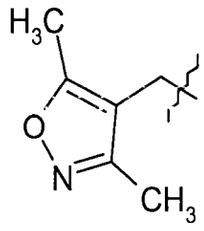
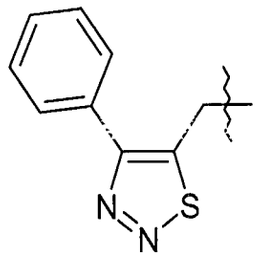
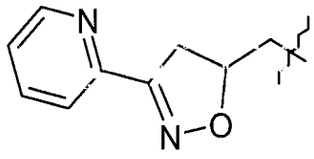
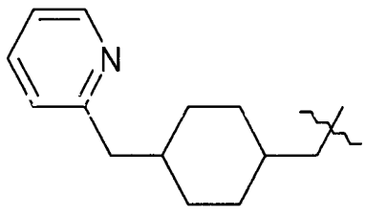
Ejemplo	R^{90}	Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
54		LC4	533,25	2,37
55		LC4	449,26	1,24
56		LC4	456,27	2,09
57		LC3	438,36	2,06
58		LC3	477,26	1,28
59		LC3	426,35	2,03
60		LC3	490,37	1,94

Ejemplo	R^{90}	Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
61		LC3	452,38	2,16
62		LC3	480,31	2,00
63		LC3	461,32	1,25
64		LC3	439,33	1,16
65		LC3	446,33	1,91
66		LC4	529,34	1,49
67		LC3	512,38	1,23

Ejemplo	R^{90}	Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
68		LC3	453,34	1,38
69		LC3	472,22	1,27
70		LC3	513,35	1,85
71		LC4	436,26	1,42
72		LC3	474,30	1,89
73		LC3	484,33	1,24
74		LC3	506,28	1,64

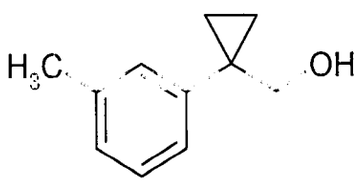
Ejemplo	R^{90}	Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
75		LC4	468,24	1,32
76		LC3	488,23	1,25
77		LC3	504,23	1,22
78		LC3	454,22	1,49
79		LC3	485,19	1,64
80		LC3	436,23	1,44

Ejemplo	R^{90}	Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
81		LC3	476,26	2,19
82		LC3	396,20	1,72
83		LC3	501,24	1,33
84		LC3	442,21	1,49
85		LC3	453,23	1,19
86		LC3	396,20	1,75
87		LC3	434,22	1,89

Ejemplo	R^{90}	Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
88		LC3	437,2	1,55
89		LC3	502,18	1,82
90		LC3	488,21	1,46
91		LC3	516,31	1,26

Ejemplo 92 (compuesto de partida)

(1-m-Tolil-ciclopropil)-metanol



Se disolvieron m-tolilacetonitrilo (1,00 g, 7,62 mmol) y 1,2-dibromoetano (1,86 g, 9,91 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente terc-butóxido de potasio (855 mg, 19,1 mmol) con agitación. Después de agitar durante 30 min, la mezcla se repartió entre agua y EA. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre cloruro de sodio, se decantó y se evaporó a sequedad. Después de la cromatografía sobre gel de sílice del residuo (gradiente HEP/EA), se obtuvo una mezcla aproximadamente 1:1 de 1-m-tolil-ciclopropanocarbonitrilo y el compuesto de partida m-tolilacetonitrilo.

La mezcla obtenida de nitrilos (500 mg) se disolvió en etanol (2 ml) e hidróxido de potasio acuoso al 50 % (2 ml). La mezcla se dejó reaccionar con calentamiento en microondas a 140°C durante 4 h en un vial firmemente cerrado. Después, la mezcla se repartió entre EA y ácido clorhídrico 2 N, la fase acuosa se extrajo con EA, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre cloruro de sodio, se decantaron y se evaporaron a sequedad para dar una mezcla de amida de ácido 1-m-tolil-ciclopropanocarboxílico y m-tolil-acetamida.

La mezcla obtenida de amidas (600 mg) se disolvió en ácido acético (8,5 ml) y anhídrido acético (14,5 ml), la mezcla se enfrió en un baño de hielo, se añadió nitrito de sodio (1,97 g, 28,5 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (15 ml) y la mezcla se calentó hasta 60°C durante 30 min. Después de la evaporación a sequedad a vacío, el residuo se repartió entre EA y ácido clorhídrico 2 N, la fase acuosa se extrajo con EA y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se evaporaron a sequedad para proporcionar una mezcla aproximadamente 1:1 de ácido 1-m-tolil-ciclopropanocarboxílico y ácido m-tolil-acético.

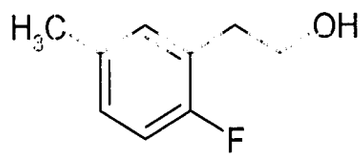
La mezcla de ácidos obtenida (430 mg) se disolvió en dimetoxietano (8 ml), se añadieron NMM (272 mg, 2,68 mmol) y cloroformiato de isobutilo (367 mg, 2,68 mmol) con agitación. Después de algunos minutos, la mezcla se filtró y se añadió borohidruro de sodio (369 mg, 9,76 mmol) al filtrado transparente. Después

de la adición cautelosa de agua (4 ml; formación violenta de hidrógeno) se siguió agitando durante algunos minutos hasta que la reacción cesó, la mezcla se repartió entre EA y ácido clorhídrico 2 N, la fase acuosa se extrajo con EA y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y evaporaron a sequedad. Este residuo se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN) para dar 133 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 7,18-7,06 (m, 3H); 6,98 (d, 1H), 4,59 (t, 1H); 3,51 (d, 2H); 0,83-0,78 (m, 2H); 0,70 -0,67 (m, 2 H)

Ejemplo 93 (compuesto de partida)

2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-etanol



En analogía al procedimiento descrito en M. Jørgensen et al., J. Am. Chem. Soc. 124 (2002), 12557-12565, en un primer matraz, se disolvió diciclohexilamina (3,06 g, 16,9 mmol) en tolueno y se enfrió, en un baño de hielo se añadió n-Butil-litio (6,14 ml, solución 2,5 M en hexano). Después de 5 min, se añadió lentamente acetato de terc-butilo (1,78 g, 15,3 mmol). Se cargó un segundo matraz con tetrafluoroborato de tri-(terc-butil)fosfonio (83 mg, 0,30 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (146 mg, 0,153 mmol) y se lavó abundantemente con argón. Se añadió tolueno (100 ml), seguido de 3-bromo-4-fluoro-tolueno (2,90 g, 15,3 mmol) y de los contenidos del primer matraz. Después de agitar durante una noche, la suspensión formada se filtró sobre un tapón pequeño de gel de sílice que se lavó repetidas veces con éter dietílico. Los filtrados se evaporaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente HEP/EA) para dar 2,81 g de éster terc-butílico de ácido (2-fluoro-5-metil-fenil)-acético.

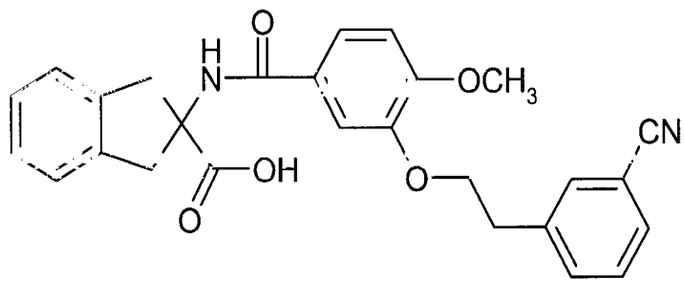
^{1}H-NMR: δ = 7,12-7,07 (m, 2H); 7,03 (t, 1H); 3,54 (s, 2H); 2,25 (s, 3H); 1,39 (s, 9H).

Se cargó un matraz con hidruro de aluminio y litio (0,846 g, 22,3 mmol) y se lavó abundantemente con argón. Se añadió THF (8 ml), y el éster terc-butílico de ácido (2-fluoro-5-metil-fenil)-acético obtenido se añadió lentamente con agitación. La reacción se produjo inmediatamente. Después de 2 min, se añadieron éter dietílico (30 ml) y EA (2,5 ml). Luego se añadió agua cautelosa y lentamente con agitación hasta que se formó un precipitado grisáceo. La solución se decantó y el precipitado se lavó con EA. Las soluciones reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente HEP/EA) para dar 0,55 g del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 7,10 (d, 1H); 7,05-6,96 (m, 2H); 4,70 (t, 1H); 3,56 (dt, 2H), 2,71 (t, 2H); 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 94

Ácido 2-{3-[2-(3-ciano-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster metílico de ácido 3-[2-(3-bromo-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoico

Se disolvieron 3-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo (500 mg, 2,75 mmol) y trifenilfosfina (1,08 g, 4,12 mmol) en THF (13 ml), la solución se enfrió en un baño de hielo y se añadieron en secuencias 2-(3-bromofenil)-etanol (662 mg, 3,29 mmol) y DIAD (886 mg, 4,12 mmol). Se siguió agitando durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN) para dar 900 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 7,62-7,58 (m, 2H); 7,45 (d, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,28 (dd, 1H); 7,08 (d, 1H), 4,22 (t, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,01 (t, 2H)

Etapa 2: Éster metílico de ácido 3-[2-(3-ciano-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoico

Se cargó un matraz con cianuro de zinc (129 mg, 1,10 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (63 mg, 0,0547 mmol). En una atmósfera de argón, se añadió una solución del compuesto de la etapa 1 (400 mg, 1,10 mmol) en DMF (1,9 ml) a la mezcla. Después de agitar a 150°C durante 1 h y enfriar, la mezcla se diluyó con éter metil terc-butílico y se filtró sobre celite. El filtrado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 275 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 7,85 (s, 1H); 7,70 (dd, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,51 (dd, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,07 (d, 1H); 4,26 (t, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,11 (t, 2H)

Etapa 3: Ácido 3-[2-(3-ciano-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoico

El compuesto de la etapa 2 (274 mg, 0,883 mmol) se disolvió en dioxano (4,5 ml), se añadió hidróxido de litio (4,42 ml de una solución acuosa 1 M, 4,42 mmol), y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. La mezcla se repartió entre ácido clorhídrico 2 N y EA, la fase acuosa se extrajo con EA, y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN) para dar 160 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 12,65 (br s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,73-7,68 (m, 2H); 7,60-7,50 (m, 2H); 7,45 (d, 1H); 7,04 (d, 1H); 4,25 (t, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,11 (t, 2H)

Etapa 4: Éster metílico de ácido 2-{3-[2-(3-ciano-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

A partir del compuesto de la etapa 3 e hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 79 % en analogía a la etapa 1 del ejemplo 15.

LC/MS (método LC2): T.r. = 1,63 min; m/z = 471,1 [MH^+]

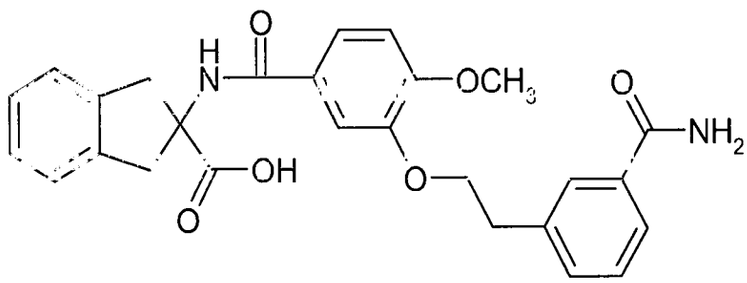
Etapa 5: Ácido 2-{3-[2-(3-ciano-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

A partir del compuesto de la etapa 4, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 37 % por hidrólisis con hidróxido de litio en analogía a la etapa 3, excepto que la reacción se realizó a temperatura ambiente.

^{1}H-NMR: δ = 12,35 (br s, 1H); 8,61 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,72-7,68 (2d, 2H); 7,54-7,49 (m, 2H); 7,43 (d, 1H); 7,24-7,20 (m, 2H); 7,18-7,13 (m, 2H); 7,00 (d, 1H); 4,22 (t, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,58 (d, 2H), 3,37 (d, 2H); 3,11 (t, 2H)

Ejemplo 95

Ácido 2-{3-[2-(3-carbamoil-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

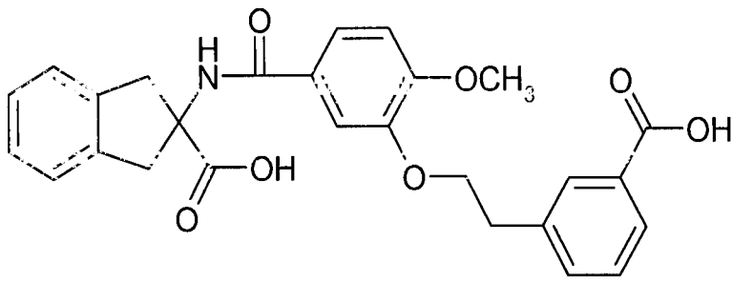


El compuesto del ejemplo 94 se dejó reaccionar con hidróxido de litio a 60°C durante 50 min en analogía a la etapa 3 del ejemplo 94. La mezcla obtenida del compuesto del título y ácido 2-{3-[2-(3-carboxi-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico (ejemplo 96) se separó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN).

^{1}H-NMR: δ = 12,3 (s, 1H); 8,61 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,53-7,47 (m, 2H); 7,45 (d, 1H); 7,37 (t, 1H); 7,31 (s, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H); 7,17-7,12 (m, 2H); 7,00 (d, 1H); 4,22 (t, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,59 (d, 2H); 3,38 (d, 2H); 3,10 (t, 2H)

Ejemplo 96

Ácido 2-{3-[2-(3-carboxi-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

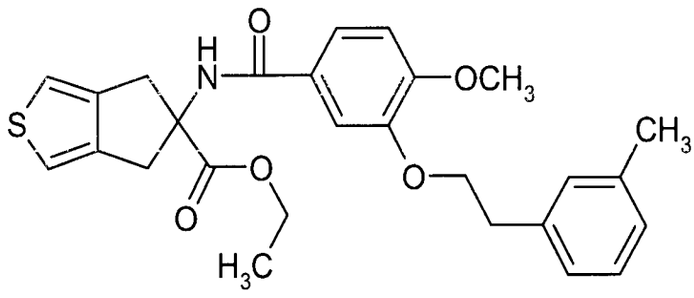


El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 95.

^{1}H-NMR: δ = 13,0-12,2 (br, 2H); 8,62 (s, 1H); 7,94 (s, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,47-7,42 (m, 2H); 7,22-7,19 (m, 2H); 7,17-7,12 (m, 2H); 7,00 (d, 1H); 4,22 (t, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,59 (d, 2H); 3,37 (d, 2H); 3,12 (t, 2H)

Ejemplo 97

Éster etílico de ácido 5-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-5-carboxílico



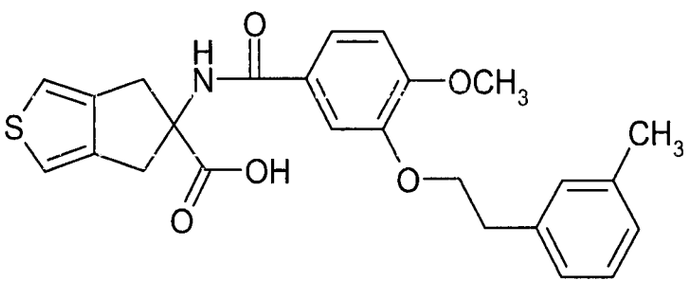
Se disolvió éster etílico de ácido (benzhidrilideno-amino)-acético (0,113 g, 0,414 mmol) en DMF (3 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió terc-butóxido de potasio (94,8 mg, 0,828 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla se enfrió hasta -30°C y se añadió 3,4-bis-clorometil-tiofeno (50 mg, 0,276 mmol) en una porción. La mezcla después se dispuso en un baño de hielo nuevamente, y se dejó proceder la reacción durante 20 min. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 2 N, se agitó durante 10 min y se repartió entre agua y éter dietílico. La fase acuosa se neutralizó con una solución saturada de hidrógenocarbonato sódico y se extrajo con EA. Los extractos de EA reunidos se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad.

El residuo se disolvió en éter dietílico, se filtró, se evaporó a sequedad, se acidificó con cloruro de hidrógeno en metanol y se evaporó a sequedad. El residuo se agitó con una mezcla de éter dietílico/HEP, y el sólido se filtró y secó a vacío para dar hidrocloruro de éster etílico de ácido 5-amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-5-carboxílico bruto. Una parte del compuesto bruto (27 mg, 0,109 mmol) se dejó reaccionar sin purificación con ácido 4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico en analogía a la etapa 1 del ejemplo 15. Después de la purificación por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN), se obtuvieron 23 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 8,78 (s, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,22-7,14 (m, 2H); 7,11 (d, 1H), 7,08-6,99 (m, 4H); 4,18 (t, 2H); 4,05 (q, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,33 (d, 2H); 3,13 (d, 2H); 3,00 (t, 2H); 2,28 (s, 3H), 1,09 (t, 3H)

Ejemplo 98

Ácido 5-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-5-carboxílico

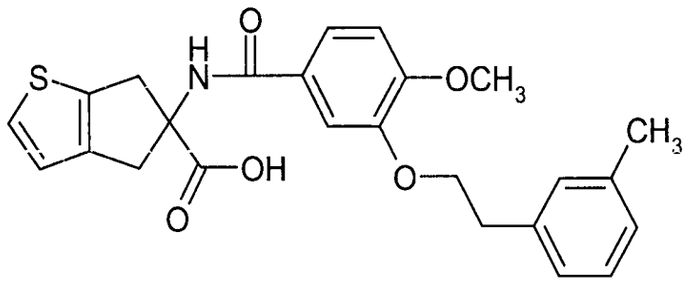


El compuesto del ejemplo 97 (21 mg, 0,0438 mmol) se hidrolizó análogamente a lo descrito en la etapa 3 del ejemplo 94. Después de la evaporación a sequedad, el residuo se agitó con éter dietílico, se filtró y se secó a vacío para dar 16 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 8,69 (s, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,21-7,09 (m, 3H); 7,05-6,98 (m, 4H); 4,19 (t, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,30 (d, 2H); 3,11 (d, 2H); 3,00 (t, 2H); 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 99

Ácido 5-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-5-carboxílico

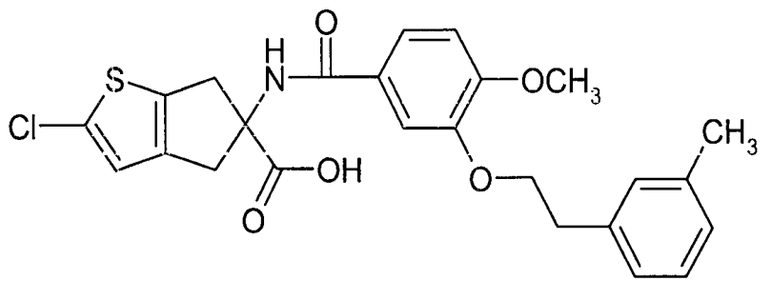


Comenzando por 2,3-bis-clorometil-tiofeno, se obtuvo el compuesto del título en analogía a los ejemplos 97 y 98.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,60 min; m/z = 452,0 [MH^+]

Ejemplo 100

Ácido 2-cloro-5-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-5-carboxílico



Etapa 1: 5-Cloro-2,3-bis-clorometil-tiofeno

Se disolvió 2,3-bis-clorometil-tiofeno (500 mg, 2,76 mmol) en ácido acético (10 ml). Se añadió cloruro de sulfurilo (372 mg, 2,76 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre EA, agua y exceso de hidrógenocarbonato sódico sólido, y la fase acuosa se extrajo con EA. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad para dar 240 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 7,13 (s, 1H); 5,16 (s, 2H); 4,76 (s, 2H).

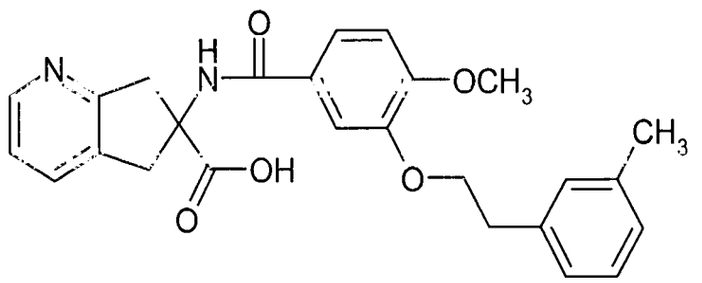
Etapa 2: Ácido 2-cloro-5-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-5-carboxílico

A partir del compuesto de la etapa 1, se obtuvo el compuesto del título por reacción con éster etílico de ácido (benzhidrilideno-amino)-acético en analogía al ejemplo 97, etapa 1, reacción con ácido 4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico en analogía a la etapa 3 del ejemplo 1 e hidrólisis de éster en analogía al ejemplo 2.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,74 min; m/z = 486,0/488,0 [MH^+]

Ejemplo 101

Ácido 6-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-6,7-dihidro-5H-[1]piridina-6-carboxílico



Etapa 1: Éster etílico de ácido 6-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-6,7-dihidro-5H-[1]piridina-6-carboxílico

Se disolvieron éster metílico de ácido isociano-acético (112 mg, 1,13 mmol) y 2,3-bis-clorometil-piridina (200 mg, 1,14 mmol) en DMF. Se añadió terc-butóxido de potasio (0,255 g, 2,27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre EA y una solución saturada, acuosa de hidrógenocarbonato sódico, la fase acuosa se extrajo con EA y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente HEP/EA) para dar éster metílico de ácido 6-isociano-6,7-dihidro-5H-[1]piridina-6-carboxílico. Este compuesto se añadió a una solución de cloruro de tionilo (147 mg, 1,23 mmol) en etanol (1 ml) y se mantuvo a reflujo durante una noche. La mezcla se

evaporó a sequedad y el residuo se agitó con HEP, se filtró y se secó a vacío. El producto obtenido se dejó reaccionar con ácido 4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico en analogía a la etapa 1 del ejemplo 15, y se purificó el compuesto del título por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN).

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,22 min; m/z = 475,2 [MH^+]

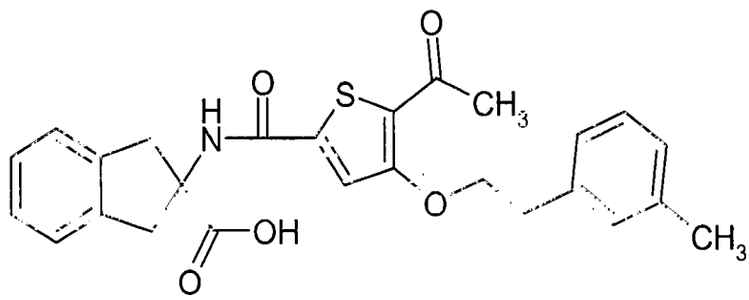
Etapa 2: Ácido 6-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-6,7-dihidro-5H-[1]piridina-6-carboxílico

El compuesto de la etapa 1 se hidrolizó con hidróxido de litio en analogía a la etapa 3 del ejemplo 94 para dar 5 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,11 min; m/z = 447,1 [MH^+]

Ejemplo 102

Ácido 2-{[5-acetil-4-(2-m-tolil-etoxi)-tiofeno-2-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico

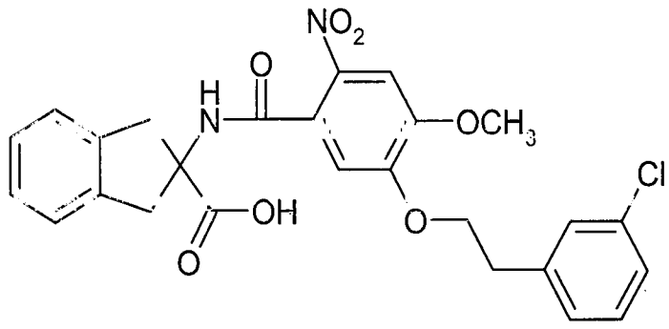


El compuesto del título se sintetizó por reacción de éster metílico de ácido 5-acetil-4-hidroxi-tiofeno-2-carboxílico con 2-(3-metilfenil)-etanol en analogía a la etapa 1 del ejemplo 1, hidrólisis subsiguiente de éster en analogía al ejemplo 2, reacción con hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico en analogía a la etapa 1 del ejemplo 15 e hidrólisis de éster en analogía al ejemplo 2.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,66 min; m/z = 464,0 [MH^+]

Ejemplo 103

Ácido 2-{5-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-2-nitro-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster metílico de ácido 5-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-2-nitro-benzoico

Se hicieron reaccionar 3-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo y 2-(3-clorofenil)-etanol en analogía a la etapa 1 del ejemplo 1. El éster metílico de ácido 3-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoico obtenido (0,750 g, 2,34 mmol) se añadió lentamente a ácido nítrico al 100 % (10 ml) enfriado con hielo. Se retiró el baño de hielo y se siguió agitando durante una noche. La mezcla se transfirió cautelosamente a una mezcla agitada de EA, agua y exceso de hidrógenocarbonato sódico y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo sólido se extrajo con éter dietílico, y la solución etérea se evaporó. El residuo se agitó con HPEP y el sólido se filtró y se secó a vacío para dar 0,680 g del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 7,63 (s, 1H); 7,45 (s, 1H), 7,37 (s, 1H); 7,37-7,27 (m, 3H); 4,36 (t, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,10 (t, 2H)

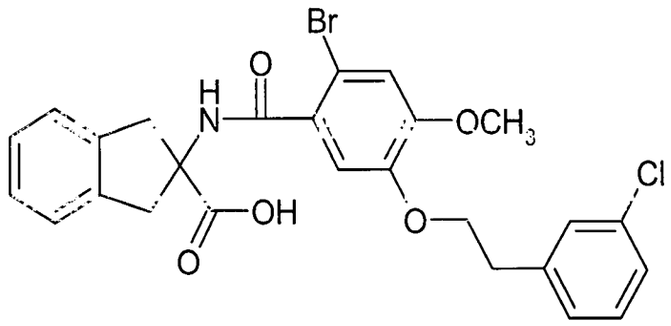
Etapa 2: Ácido 2-{5-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-2-nitro-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

A partir del compuesto de la etapa 1, se obtuvo el compuesto del título por hidrólisis del grupo éster, en analogía al ejemplo 2, reacción del ácido carboxílico obtenido con hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico en analogía a la etapa 1 del ejemplo 15, e hidrólisis del grupo éster en analogía al ejemplo 2.

^{1}H-NMR: δ = 12,5 (s, 1H); 9,08 (s, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,45 (s, 1H), 7,38-7,28 (m, 3H); 7,25-7,20 (m, 2H); 7,18-7,12 (m, 2H); 6,97 (s, 1H); 4,31 (t, 2H); 3,87 (s, 3H); 3,56 (d, 2H); 3,3 (d, 2H); 3,10 (t, 2H)

Ejemplo 104

Ácido 2-{2-bromo-5-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster metílico de ácido 2-bromo-5-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoico

Se hicieron reaccionar 3-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo y 2-(3-clorofenil)-etanol en analogía a la etapa 1 del ejemplo 1. El éster metílico de ácido 3-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoico obtenido (300 mg, 0,935 mmol) y acetato de sodio (230 mg, 2,81 mmol) se disolvieron en ácido acético (10 ml), se añadió bromo (224 mg, 1,40 mmol) y la mezcla se agitó a 95°C con control de la reacción a cada hora. Cuando la reacción ya no procedió más, se añadió más bromo. Después de 5 h, se completó la reacción. Los volátiles se evaporaron a vacío, el residuo se repartió entre EA y solución saturada, acuosa de hidrógenocarbonato sódico, y la fase acuosa se extrajo con EA. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. Este residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente HEP/EA) para dar 180 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 7,45-7,42 (m, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,36-7,26 (m, 3H); 7,25 (s, 1H), 4,21 (t, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,04 (t, 2H)

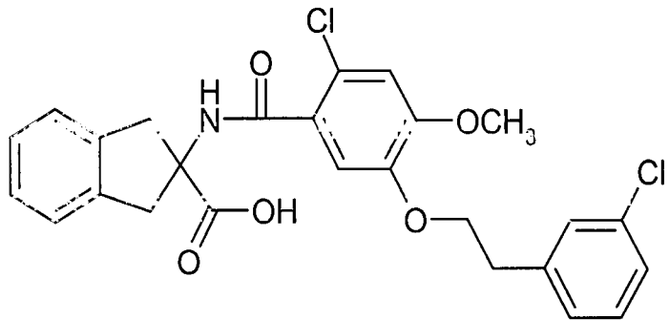
Etapa 2: Ácido 2-{2-bromo-5-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

A partir del compuesto de la etapa 1, se obtuvo el compuesto del título por hidrólisis del grupo éster, en analogía al ejemplo 2, reacción del ácido carboxílico obtenido

con hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico en analogía a la etapa 1 del ejemplo 15, e hidrólisis del grupo éster en analogía al ejemplo 2.
LC/MS (método LC1): T.r. = 1,64 min; m/z = 544,0/546,0 [MH^+]

Ejemplo 105

Ácido 2-{2-cloro-5-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster metílico de ácido 2-cloro-5-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoico

Se hicieron reaccionar 3-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo y 2-(3-clorofenil)-etanol en analogía a la etapa 1 del ejemplo 1. El éster metílico de ácido 3-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoico obtenido (300 mg, 0,935 mmol), N-cloro-succinimida (381 mg, 2,81 mmol) y tetracloruro de zirconio (129 mg, 0,57 mmol) se suspendieron en DCM (4 ml) y la mezcla se agitó a reflujo durante 5 h hasta que se consumió el material de partida. La mezcla se repartió entre EA y una solución saturada, acuosa de hidrógenocarbonato sódico, la fase acuosa se extrajo con EA y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (gradiente HEP/EA) para dar 118 mg del compuesto del título.
LC/MS (método LC1): T.r. = 1,82 min; m/z = 355,0/357,0 [MH^+]

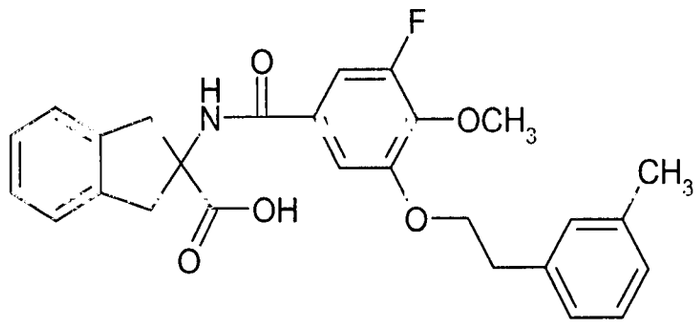
Etapa 2: Ácido 2-{2-cloro-5-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

A partir del compuesto de la etapa 1, se obtuvo el compuesto del título por hidrólisis del grupo éster, en analogía al ejemplo 2, reacción del ácido carboxílico obtenido

con hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico en analogía a la etapa 1 del ejemplo 15, e hidrólisis del grupo éster en analogía al ejemplo 2.
LC/MS (método LC1): T.r. = 1,64 min; m/z = 500,1/502,1 [MH^+]

Ejemplo 106

Ácido 2-[3-fluoro-4-metoxi-5-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Ácido 3-acetoxi-5-amino-4-metoxi-benzoico

Se disolvió ácido 3-acetoxi-4-metoxi-5-nitro-benzoico (4,50 g, 17,6 mmol) (R. T. Borchardt et al., J. Med. Chem. 25 (1982), 312-323; F. Tiemann et al., Ber. dt. Chem. Ges. 9 (1876), 937) en etanol (180 ml) y cloruro de hidrógeno 0,5 M en metanol (4 ml) y se hidrogenó en un reactor de hidrogenación H-Cube™ con 100 bar de hidrógeno a 40°C sobre un cartucho de paladio al 10 % sobre carbono. La mezcla se evaporó a sequedad para dar 4,1 g del compuesto del título.
LC/MS (método LC1): T.r. = 0,75 min; m/z = 226,0 [MH^+]

Etapa 2: Ácido 3-fluoro-5-hidroxi-4-metoxi-benzoico

El compuesto de la etapa 1 (2,0 g, 8,88 mmol) se disolvió en ácido tetrafluorobórico acuoso (48 %, 4,5 ml), se añadió nitrito de sodio (612 mg, 8,88 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. Los volátiles se evaporaron, se añadió tolueno al residuo oleoso y la mezcla se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla se repartió entre EA y ácido clorhídrico 2 N, se extrajo la fase acuosa con EA y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre cloruro de sodio, se decantaron y evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN) para dar 170 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 12,9 (br s, 1H); 10,1 (s, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,18 (dd, 1H); 3,85 (s, 3H).

Etapa 3: Ácido 3-acetoxi-5-fluoro-4-metoxi-benzoico

El compuesto de la etapa 2 (169 mg, 913 mmol) se suspendió en anhídrido acético (1,75 ml) y se calentó a 100°C durante 3 h. La solución se enfrió, se añadió agua (2 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. Tras enfriar, se formaron cristales que se separaron por filtración y se secaron a vacío para dar 120 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 13 (br s, 1H); 7,67 (dd, 1H); 7,55 (d, 1H); 3,92 (s, 3H); 2,32 (s, 3H).

Etapa 4: Éster metílico de ácido 2-(3-fluoro-5-hidroxi-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 3 (120 mg, 0,526 mmol) se dejó reaccionar con hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico en analogía a la etapa 1 del ejemplo 15. El producto obtenido se disolvió en metanol (0,77 ml), se añadió carbonato de potasio (2 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se evaporó, el residuo se repartió entre EA y solución saturada de cloruro de sodio, y la fase acuosa se extrajo con EA. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad para dar 60 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,35 min; m/z = 360,0 [MH^+]

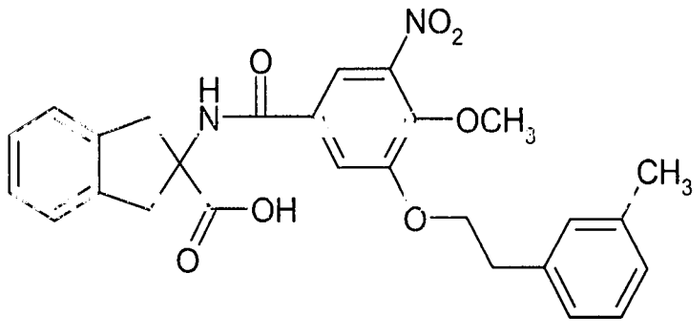
Etapa 5: Ácido 2-[3-fluoro-4-metoxi-5-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

A partir del compuesto de la etapa 4, se obtuvo el compuesto del título por reacción con 2-(3-metilfenil)-etanol en analogía a la etapa 1 del ejemplo 1 e hidrólisis en analogía al ejemplo 2.

^{1}H-NMR: δ = 12,4 (br s, 1H); 8,76 (s, 1H); 7,92-7,84 (m, 2H); 7,25-7,09 (m, 7H); 7,03 (d, 1H); 4,27 (t, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,60 (d, 2H); 3,37 (d, 2H); 3,05 (t, 2H); 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 107

Ácido 2-[4-metoxi-3-nitro-5-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

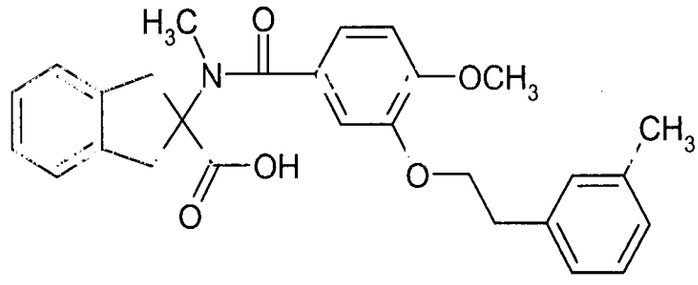


Se obtuvo el compuesto del título a partir de ácido 3-acetoxi-4-metoxi-5-nitro-benzoico por reacción con hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico, hidrólisis del grupo acetoxi análoga a la etapa 4 del ejemplo 106, y la reacción del producto obtenido con 2-(3-metilfenil)-etanol y posterior hidrólisis de éster análoga a la etapa 5 del ejemplo 106.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,77 min; m/z = 491,0 [MH^+]

Ejemplo 108

Ácido 2-{[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoil]-metil-amino}-indano-2-carboxílico



Etapa 1: 1,3-Dimetil-espiro(imidazolidin-5,2'-indano)-2,4-diona

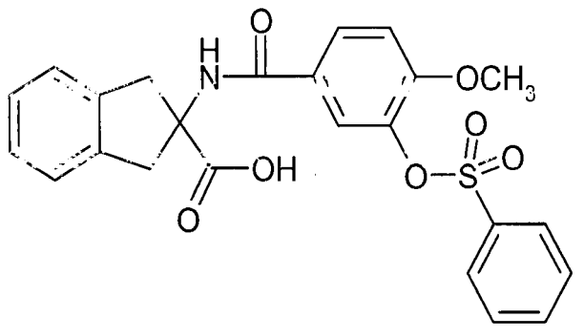
Se suspendieron espiro[imidazolidina-4,2'-indano]-2,5-diona (hidantoína de 2-indanona) (200 mg, 0,989 mmol) y terc-butóxido de potasio (255 mg, 2,28 mmol) en DMF (2 ml) y se agitaron durante 20 min a temperatura ambiente. Se añadió yodometano (323 mg, 2,28 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. Se

repitieron la adición de terc-butóxido de potasio, agitando durante 20 min, la adición de yodometano y la agitación durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre EA y ácido clorhídrico 2 N, la fase acuosa se extrajo con EA y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre cloruro de sodio, se decantaron y se evaporaron a sequedad. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice proporcionó una mezcla del producto monometilado y dimetilado. Esta mezcla se disolvió en una mezcla 3:1 de solución de hidróxido de potasio 0,3 N y dioxano, y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre EA y agua, y la fase acuosa se extrajo con EA. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre cloruro, se decantaron y se evaporaron a sequedad para dar 90 mg del compuesto del título.
LC/MS (método LC1): T.r. = 1,10 min; m/z = 231,1 [MH^+]

Etapa 2: Ácido 2-{[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoil]-metil-amino}-indano-2-carboxílico
El compuesto de la etapa 1 (90 mg, 0,391 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol y solución al 50 % de hidróxido sódico y se agitó en un reactor de microondas a 140°C durante aproximadamente 3 h hasta que se completó la hidrólisis. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se suspendió en una mezcla de agua (6 ml) y dioxano (3 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente y agitando a la mezcla un exceso de cloruro de 4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoílo, que había sido recién preparado disolviendo el correspondiente ácido benzoico en cloruro de tionilo, agitando la mezcla a 60°C durante 20 min, evaporando a sequedad y disolviendo el residuo en dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora en un baño de hielo. La mezcla se repartió entre EA y ácido clorhídrico 2 N, la fase acuosa se extrajo con EA y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre cloruro de sodio, se decantaron y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente DCM/metanol/hidróxido de amonio).
^{1}H-NMR: δ = 12,3 (br s, 1H); 7,25-7,08 (m, 7H); 7,05-6,97 (m, 4H); 4,15 (t, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,63 (d, 2H); 3,40 (d, 2H); 3,00 (t, 2H); 2,98 (s, 3H); 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 109

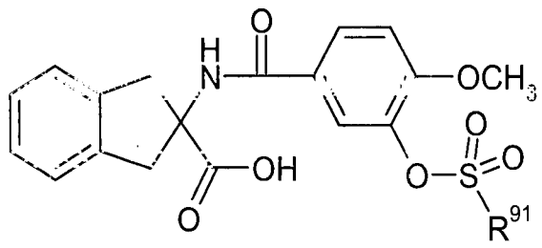
Ácido 2-(3-bencenosulfoniloxi-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico



El compuesto de la etapa 2 del ejemplo 15 (200 mg, 0,586 mmol) se disolvió en ACN (3 ml), se añadieron carbonato de potasio (243 mg, 1,7 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (155 mg, 0,88 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se repartió entre EA y solución saturada de cloruro de sodio, la fase acuosa se extrajo con EA, y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en dioxano (0,8 ml), se añadió hidróxido de litio (0,8 ml de una solución acuosa 1 N), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se repartió entre ácido clorhídrico 2N y EA, la fase acuosa se extrajo con EA, y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN) para dar 115 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 12,4 (s, 1H); 8,77 (s, 1H); 7,87-7,77 (m, 4H); 7,72 (d, 1H); 7,67-7,61 (m, 2H); 7,76-7,71 (m, 2H); 7,21-7,16 (m, 2H); 7,10 (d, 1H), 3,57 (d, 2H); 3,48 (s, 3H); 3,38 (d, 2H)

En analogía al ejemplo 109, se prepararon los compuestos del ejemplo de fórmula In enumerados en la tabla 2. Los compuestos se pueden denominar como ácido 2-[3-(R^{91}-sulfoniloxi)-4-metoxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico, por ejemplo como ácido 2-[3-(tolueno-3-sulfoniloxi)-4-metoxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico en el caso del ejemplo 111.



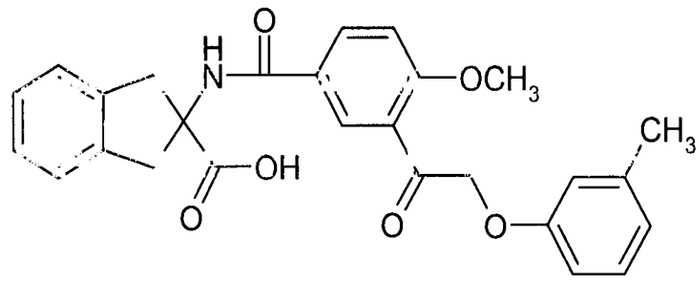
In

Tabla 2. Compuestos de ejemplo de fórmula In.

Ejemplo	R^{91}	Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
110	4-metilfenilo	LC2	482,0	1,54
111	3-metilfenilo	LC2	482,0	1,54
112	2-metilfenilo	LC2	482,0	1,55

Ejemplo 113

Ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-toliloxi-acetil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster metílico de ácido 3-(2-bromo-acetil)-4-metoxi-benzoico

Se disolvió éster metílico de ácido 3-acetil-4-metoxi-benzoico (T. Nagano et al., J. Am. Chem. Soc. 75 (1953), 6237-6238) (1.25 g) en una mezcla de ácido acético (7 ml) y ácido bromhídrico (3 ml), la solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió bromo (0,961 g). La mezcla se dejó entibiar lentamente hasta temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 2 h. Después, la mezcla se evaporó a sequedad a

vacío, el residuo se repartió entre EA y solución saturada, acuosa de hidrógenocarbonato sódico, la fase acuosa se extrajo con EA y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad. Tras agitar con una mezcla de EA y HEP, parte del compuesto del título se cristalizó y separó por filtración. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN). En total, se obtuvieron 1,18 g del compuesto del título.

LC/MS (método LC2): T.r. = 1,40 min; m/z = 287,0/289,0 [MH^+]

Etapa 2: Éster metílico de ácido 4-metoxi-3-(2-m-toliloxi-acetil)-benzoico

El compuesto de la etapa 1 (1,18 g, 4,12 mmol) y carbonato de potasio (1,72 g, 12,4 mmol) se suspendieron en DMF (10 ml), se añadió m-cresol (450 mg, 4,12 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los volátiles se evaporaron a vacío, el residuo se repartió entre EA y agua, la fase acuosa se extrajo con EA. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una solución de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN) para dar 0,49 g del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 8,28 (d, 1H); 8,18 (dd, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,13 (dd, 1H); 6,74 (d, 1H), 6,72 (s, 1H); 6,67 (d, 1H); 5,30 (s, 2H), 4,03 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 2,26 (s, 3H).

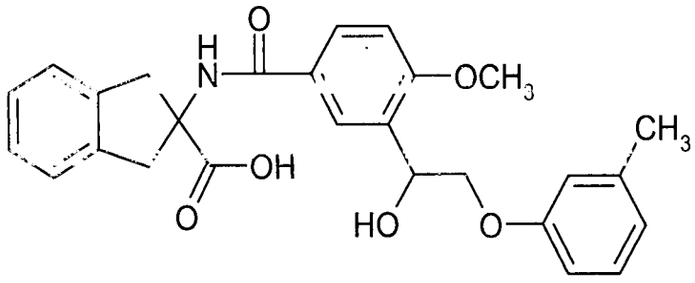
Etapa 3: Ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-toliloxi-acetil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

A partir del compuesto de la etapa 2, se obtuvo el compuesto del título por hidrólisis del grupo éster, en analogía al ejemplo 2, reacción del ácido carboxílico obtenido con hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico en analogía a la etapa 1 del ejemplo 15, e hidrólisis del grupo éster en analogía al ejemplo 2.

^{1}H-NMR: δ = 12,4 (s, 1H); 8,88 (s, 1H); 8,22 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,23-7,19 (m, 2H); 7,18-7,10 (m, 3H); 6,73 (d, 1H); 6,70 (s, 1H); 6,65 (d, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,98 (s, 3H); 3,57 (d, 2H); 3,40 (d, 2H); 2,24 (s, 3H).

Ejemplo 114

Ácido 2-[3-(1-hidroxi-2-m-toliloxi-etil)-4-metoxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

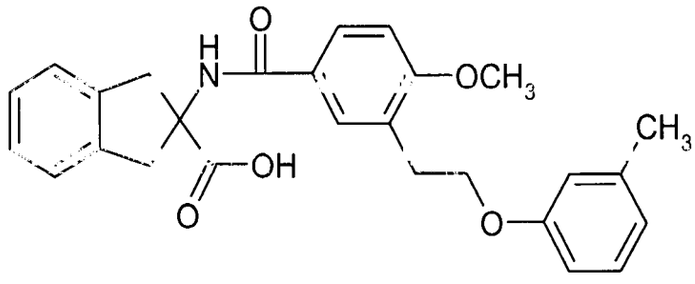


El compuesto del ejemplo 113 (113 mg, 0,246 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol (2 ml) y etanol (2 ml). Con enfriamiento en un baño de hielo, se añadió borohidruro de sodio (28 mg, 0,738 mmol) a la solución agitada, y la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 2 h. Los volátiles se evaporaron, el residuo se repartió entre éter dietílico y ácido clorhídrico diluido, la fase acuosa se extrajo con éter dietílico, los extractos orgánicos reunidos se filtraron sobre un pequeño tapón de gel de sílice, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se agitó con una mezcla de EA y HEP y se filtró para dar 112 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC2): T.r. = 1,51 min; m/z = 462,1 [MH^+]

Ejemplo 115

Ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-toliloxi-etil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



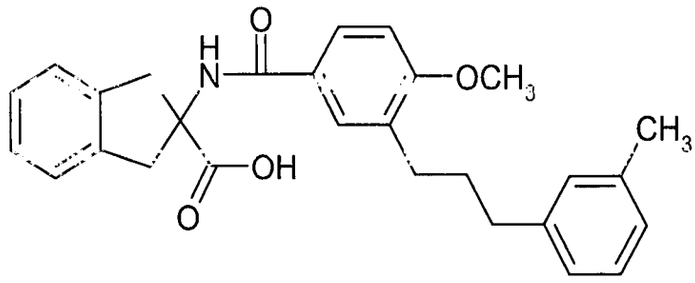
El compuesto del ejemplo 114 (20 mg, 0,043 mmol) se disolvió en etanol (2 ml), se añadió una solución 0,5 M de cloruro de hidrógeno en metanol (0,2 ml) y la mezcla se hidrogenó durante una noche en presencia de paladio sobre carbono (10 %) a temperatura ambiente a una presión de hidrógeno de 5 bar (conversión completa del

compuesto de partida). Después de la filtración sobre un pequeño tapón de gel de sílice y evaporación, el residuo se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN).

LC/MS (método LC2): T.r. = 1,69 min; m/z = 446,0 [MH^+]

Ejemplo 116

Ácido 2-[4-metoxi-3-(3-m-tolil-propil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-(1,3-dihidroxi-3-m-tolil-propil)-4-metoxi-benzoico

Se disolvió éster metílico de ácido 3-acetil-4-metoxi-benzoico (150 mg, 0,720 mmol) en THF (3 ml), se enfrió hasta -78°C se añadió lentamente con agitación una solución recién preparada de diisopropilamida de litio (obtenida por adición de n-butil-litio en n-hexano (0,317 ml, solución 2,5 M) a diisopropilamina (80,1 mg, 0,792 mmol) en THF (3 ml) a 0°C y se siguió agitando durante 10 min). Después de 10 min, se añadió 3-metilbenzaldehído (86,5 mg, 0,720 mmol) a -78 °C. Después de 30 min a -78 °C, se añadieron ácido clorhídrico 2 N y EA, se eliminó el baño de enfriamiento, la mezcla se llevó a temperatura ambiente. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con EA, los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre cloruro de sodio, se decantaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en metanol (5 ml), se añadió borohidruro de sodio (28,7 mg, 0,761 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente HEP/EA) para dar 140 mg del compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,32 min; m/z = 353,1 [MNa^+], 683,2 [$2MNa^+$]

Etapa 2: Éster metílico de ácido 4-metoxi-3-(3-m-tolil-propil)-benzoico

El compuesto de la etapa 1 (140 mg, 0,424 mmol) se disolvió en etanol (10 ml) y se añadieron ácido clorhídrico 12 N (0,2 ml) y paladio sobre carbono (10 %), y la mezcla se hidrogenó a una presión de hidrógeno de 6 bar a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración y evaporación, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente HEP/EA) para dar 80 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 7,83 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H); 7,16 (dd, 1H); 7,06 (d, 1H); 7,03-6,96 (m, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 2,65-2,53 (m, 4H); 2,27 (s, 3H), 1,82 (m, 2H).

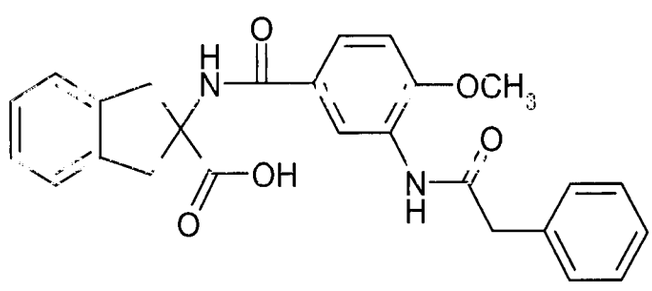
Etapa 3: Ácido 2-[4-metoxi-3-(3-m-tolil-propil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

A partir del compuesto de la etapa 2, se obtuvo el compuesto del título por hidrólisis del grupo éster, en analogía al ejemplo 2, reacción del ácido carboxílico obtenido con hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico en analogía a la etapa 1 del ejemplo 15, e hidrólisis del grupo éster en analogía al ejemplo 2.

^{1}H-NMR: δ = 12,3 (br s, 1H); 8,61 (s, 1H); 7,73 (dd, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,25-7,20 (m, 2H); 7,19-7,12 (m, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,57 (d, 2H); 3,38 (d, 2H); 2,61-2,52 (m, 4H); 2,26 (s, 3H); 1,86 -1,78 (m, 2 H)

Ejemplo 117

Ácido 2-(4-metoxi-3-fenilacetilamino-benzoilamino)-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster metílico de ácido 2-(4-metoxi-3-nitro-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

A hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico (0,40 g, 1,77 mmol) y ácido 4-metoxi-3-nitrobenzoico (0,35 g, 1,77 mmol) en 4 ml de DMF se le añadieron NMM (0,59 ml, 5,32 mmol), HOBT (0,31 g, 2,31 mmol) y EDC (0,44 g, 2,31 mmol). La mezcla se agitó a 60°C hasta que el análisis LC/MS indicó la conversión completa. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente HEP/EA) para dar 0,43 g del compuesto del título.

Etapa 2: Éster metílico de ácido 2-(3-amino-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 1 (0,43 g, 1,16 mmol) se disolvió en metanol (30 ml) y se añadió paladio al 10% sobre carbono (200 mg) y el matraz se lavó abundantemente con argón. Se conectó un globo lleno de hidrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró el globo, el matraz se lavó abundantemente con argón, se separó el catalizador por filtración sobre Celite, y el filtrado se evaporó a vacío para dar 0,38 g del compuesto del título.

Etapa 3: Éster metílico de ácido 2-(4-metoxi-3-fenilacetilamino-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 2 (0,042 g, 0,12 mmol) y ácido fenilacético (0,013 g, 0,092 mmol) se disolvieron en DCM (3 ml) y DMF (1 ml), se añadieron NMM (0,031 ml, 0,28 mmol), HOBT (0,016 g, 0,12 mmol) y EDC (0,021 g, 0,12 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche. El análisis LC/MS indicó la conversión completa. La mezcla se filtró, el filtrado se sometió a RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN) y las fracciones que contenían el producto del título se liofilizaron. Rendimiento: 0,042 g.

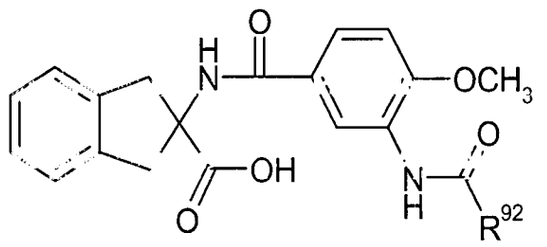
Etapa 4: Ácido 2-(4-metoxi-3-fenilacetilamino-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 3 (42 mg, 0,091 mmol) se disolvió en metanol (3 ml) y agua (1 ml), se añadió hidróxido de litio hidratado (5,3 mg, 0,12 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante una noche. El análisis LC/MS indicó la conversión completa. La mezcla se filtró, el filtrado se sometió a RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN) y las fracciones que contenían el producto del título se liofilizaron. Rendimiento: 27 mg.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,95 min; m/z = 445,.48 [MH^+]

^{1}H-NMR: δ = 12,4 (br s, 1H); 9,39 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,38-7,30 (m, 4H); 7,28-7,20 (m, 3H); 7,18-7,12 (m, 2H); 7,08 (d, 1H), 3,87 (s, 3H); 3,72 (s, 2H); 3,55 (d, 2H); 3,35 (d, 2H)

En analogía al ejemplo 117, se prepararon los compuestos de ejemplo de fórmula Ip enumerados en la tabla 3. Los compuestos se pueden nombrar ácido 2-[3-(R^{92}-carbonil)-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico, por ejemplo ácido 2-[3-[3-fluoro-benzoilamino)-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico en el caso del ejemplo 120.



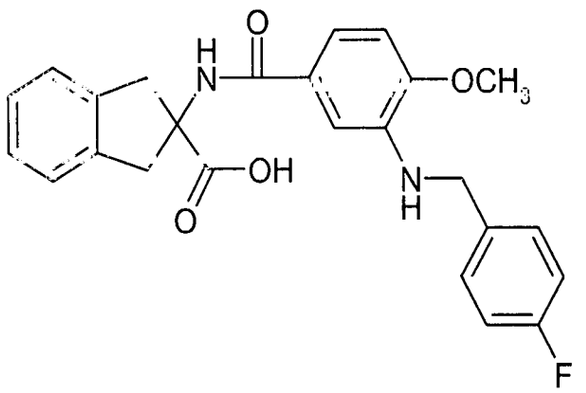
Ip

Tabla 3. Compuestos de ejemplo de fórmula Ip

Ejemplo	R^{92}	Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
118	3-bromo-bencilo	LC6	523,04	1,75
119	3-cloro-bencilo	LC6	479,08	1,72
120	3-fluoro-fenilo	LC6	449,12	1,66

Ejemplo 121

Ácido 2-[3-(4-fluoro-bencilamino)-4-metoxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster metílico de ácido 2-[3-(4-fluoro-bencilamino)-4-metoxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

El compuesto del ejemplo 117, etapa 2 (0,042 g, 0,12 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (0,0115 g, 0,092 mmol) se disolvieron en THF (3 ml) y ácido acético (0,5 ml). Se añadió cianoborohidruro de sodio unido a resina (0,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis LC/MS indicó la conversión completa. La resina se separó por filtración, el filtrado se sometió a RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN) y las fracciones que contenían el compuesto del título se liofilizaron para dar 33 mg del compuesto del título.

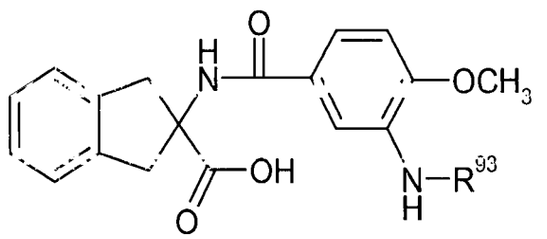
Etapa 2: Ácido 2-[3-(4-fluoro-bencilamino)-4-metoxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 1 (30 mg, 0,053 mmol) se disolvió en metanol (3 ml) y agua (1 ml). Se añadió hidróxido de litio hidratado (3,8 mg, 0,09 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis LC/MS indicó la conversión completa. La mezcla se separó por filtración, el filtrado se sometió a RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN) y las fracciones que contenían el compuesto del título se liofilizaron para dar 19 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC6): T.r. = 1,66 min; m/z = 435,19 [MH^+]

^{1}H-NMR: δ = 12,2 (br s, 1H); 8,45 (s, 1H); 7,38-7,32 (m, 2H); 7,22-7,20 (m, 2H); 7,20-7,14 (m, 3H); 7,14-7,09 (m, 2H); 6,92 (s, 1H); 6,81 (d, 1H); 4,32 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,72 (s, 2H); 3,53 (d, 2H); 3,32 (d, 2H)

En analogía al ejemplo 121, se prepararon los compuestos de ejemplo de fórmula Ir enumerados en la tabla 4. Los compuestos se pueden denominar como ácido 2-[3-(R^{93}-amino)-4-metoxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico, por ejemplo como ácido 2-[3-[2-fenil-etilamino)-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico en el caso del ejemplo 122.



Ir

Tabla 4. Compuestos de ejemplo de fórmula Ir

Ejemplo	R^{93}	Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
122	2-fenil-etilo	LC6	431,13	1,61
123	3-cloro-bencilo	LC6	451,07	1,79
124	2-fenil-propilo	LC6	445,13	1,76

Ejemplo 125

Procedimiento general para la síntesis en fase sólida

Se trataron 0,5 g de resina de Poliestireno AM RAM con reticulador protegido con FMOC (0,5 mmol/g o 0,75 mmol/g, respectivamente; Rapp Polymere GmbH, Tübingen, Alemania) con una solución al 50 % de piperidina en DMF durante 20 min y se lavó abundantemente con DMF. El respectivo ácido 2-amino-indano-2-carboxílico protegido con FMOC (5 equivalentes), HOBT (5 equivalentes) y DIC (5 equivalentes) se disolvieron en DMF (5 ml) y se añadieron a la resina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La resina se lavó repetidas veces con DMF y se retiró el grupo protector FMOC por tratamiento de la resina con una

solución al 50 % de piperidina en DMF durante 20 min. La resina se lavó varias veces con DMF.

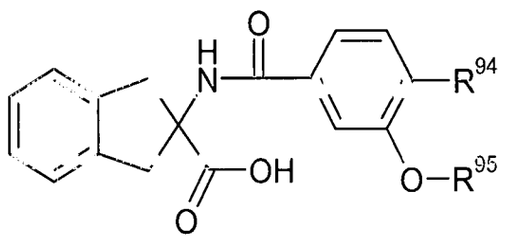
Para acilación del grupo amino, se añadió una solución del respectivo ácido benzoico sustituido con hidroxi (5 equivalentes), HOBT (5 equivalentes) y DIC (5 equivalentes) en DMF (5 ml) a la resina, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La resina se lavó con DMF y se trató con una solución 2 N de dimetilamina en THF durante una noche, o en algunos caso con una solución al 50 % de piperidina en DMF durante 2 h, para hidrolizar el éster formado por acilación del grupo hidroxi. La resina se lavó abundantemente con DMF, DCM y THF.

Para la reacción Mitsunobu en el grupo hidroxi, se disolvieron trifenilfosfina (10 equivalentes) y el alcohol respectivo (10 equivalentes) en 5 ml de THF seco y se añadieron a la resina. La suspensión se enfrió hasta 0°C y se añadió DIAD (10 equivalentes) a la mezcla enfriada que se dejó reaccionar durante una noche a temperatura ambiente. La resina se lavó repetidas veces con DCM.

Para escisión del compuesto obtenido, la resina se trató con TFA puro durante 2 h. Se eliminó el TFA a vacío, y el residuo se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN). En la mayoría de los casos, se aisló el ácido carboxílico después de la escisión de TFA. En algunos casos, se aisló la amida de ácido carboxílico, que transformó al ácido carboxílico por hidrólisis en TFA acuoso al 50 % a 60°C durante una noche, retirada parcial del TFA a vacío y liofilización de la solución acuosa.

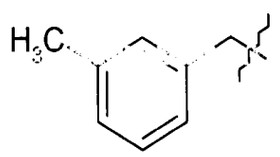
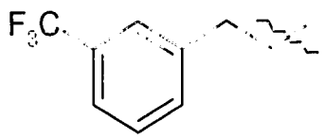
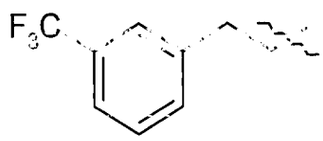
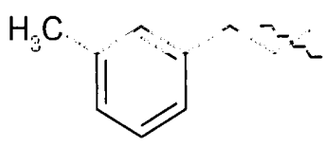
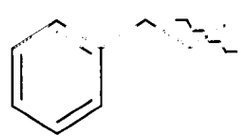
De acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 125, se sintetizaron los compuestos de fórmula Is mencionados en la tabla 5. En las fórmulas de los grupos R^{95} en la tabla 5, la línea cruzada con el símbolo ~~~ representa el enlace libre mediante el cual el grupo R^{95} está unido al átomo de oxígeno que está unido a la posición 3 del grupo benzoílo representado en la fórmula Is. Es decir, en la fórmula de la molécula completa, el valor terminal de la línea cruzada con dicho símbolo finaliza en el átomo de oxígeno unido a la posición 3 del grupo benzoílo. Los

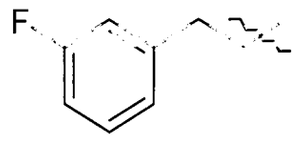
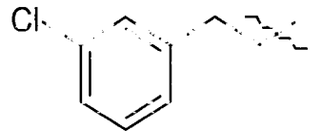
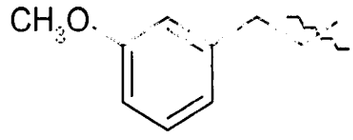
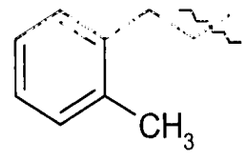
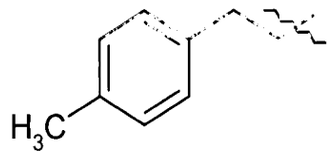
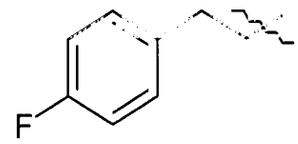
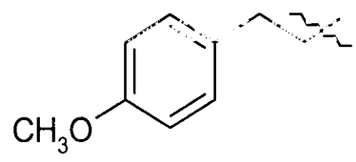
compuestos se pueden denominar ácido 2-[3-(R^{95}-oxi)-4-R^{94}-benzoilamino]-indano-2-carboxílico, por ejemplo ácido 2-{4-metoxi-3-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etoxi]-benzoilamino}-indano-2-carboxílico en el caso del ejemplo 127.

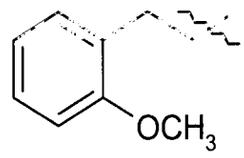
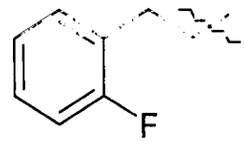
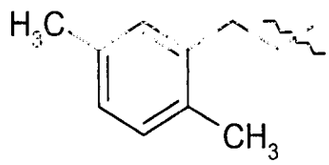
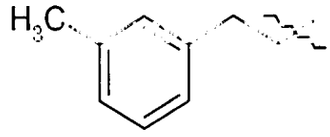
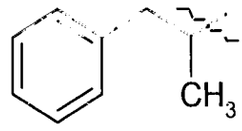
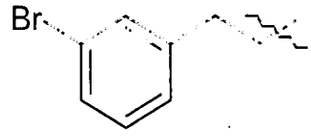
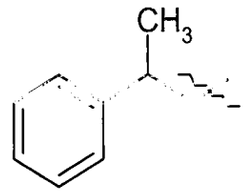


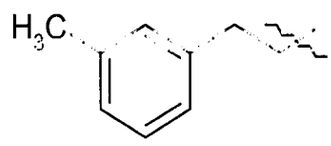
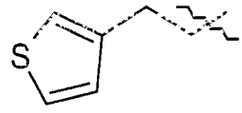
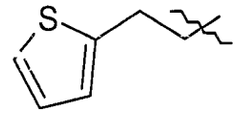
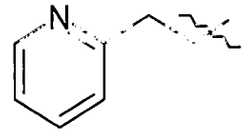
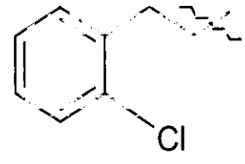
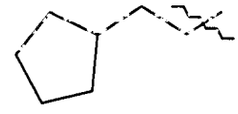
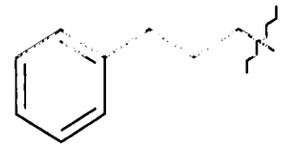
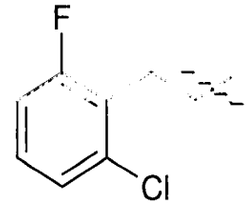
Is

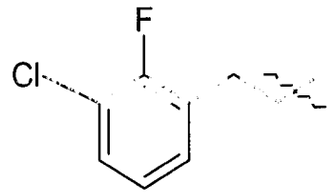
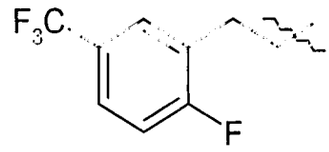
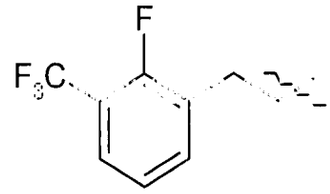
Tabla 5. Compuestos de ejemplo de fórmula Is

Ejemplo	R^{94}-	R^{95}	Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
126	CH_3O-		LC9	432,2	4,32
127	CH_3O-		LC8	500,2	4,39
128	Cl-		LC8	504,1/ 506,1	4,80
129	CH3-		LC9	430,2	5,14
130	CH_3O-		LC9	432,2	4,51

Ejemplo	R^{94}-	R^{95}	Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
131	CH_3O-		LC9	450,2	4,58
132	CH_3O-		LC9	466,1/ 468,1	4,74
133	CH_3O-		LC9	462,2	4,48
134	CH_3O-		LC9	446,2	4,65
135	CH_3O-		LC9	446,2	4,69
136	CH_3O-		LC9	450,2	4,55
137	CH_3O-		LC9	462,2	4,48

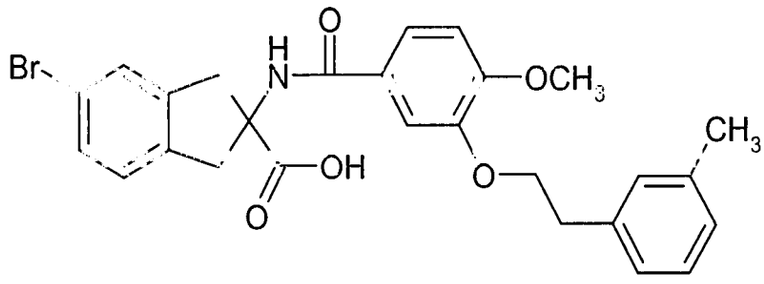
Ejemplo	R^{94}-	R^{95}	Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
138	CH_3O-		LC9	462,2	4,57
139	CH_3O-		LC9	450,2	4,55
140	CH_3O-		LC9	460,2	4,91
141	H-		LC7	416,2	4,50
142	CH_3O-		LC7	446,2	4,56
143	CH_3O-		LC7	510,1/ 512,1	5,28
144	CH_3O-		LC7	446,2	5,14

Ejemplo	R^{94}-	R^{95}	Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
145	F-		LC7	434,2	4,89
146	CH_3O-		LC7	438,1	4,35
147	CH_3O-		LC7	438,1	4,34
148	CH_3O-		LC7	433,2	2,56
149	CH_3O-		LC7	466,1/ 468,1	4,64
150	CH_3O-		LC7	424,2	4,72
151	CH_3O-		LC7	446,2	4,58
152	CH_3O-		LC9	484,1/ 486,1	4,71

Ejemplo	R^{94}-	R^{95}	Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
153	CH_3O-		LC9	484,1/ 486,1	4,77
154	CH_3O-		LC9	518,2	4,86
155	CH_3O-		LC9	518,2	8,87

Ejemplo 156

Ácido 5-bromo-2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

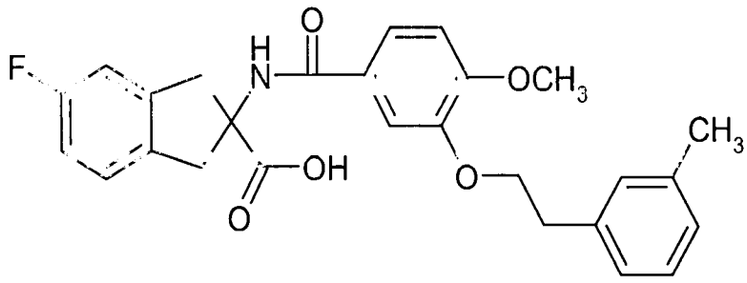


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 125.

LC/MS (método LC4): T.r. = 5,06 min; m/z = 524,1/526,1 [MH^+]

Ejemplo 157

Ácido 5-fluoro-2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

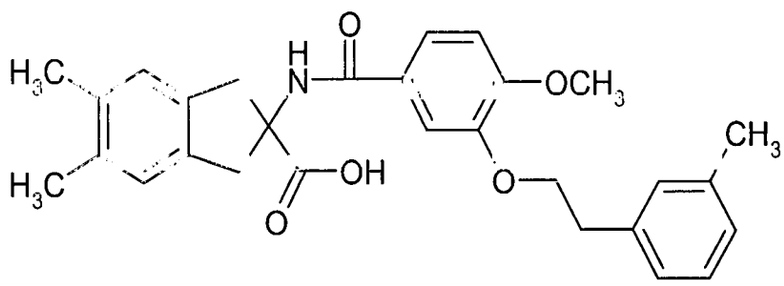


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 125.

LC/MS (método LC4): T.r. = 4,74 min; m/z = 464,2 [MH^+]

Ejemplo 158

Ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-5,6-dimetil-indano-2-carboxílico

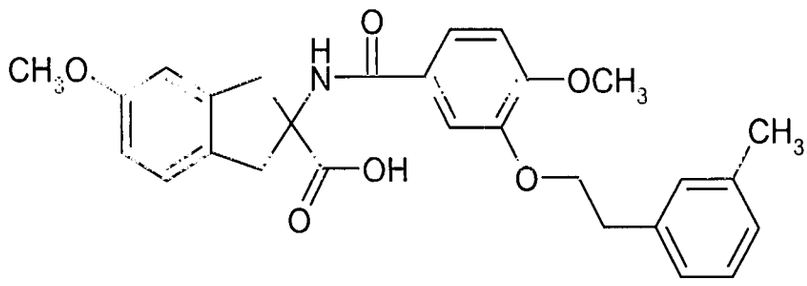


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 125.

LC/MS (método LC4): T.r. = 5,03 min; m/z = 474,2 [MH^+]

Ejemplo 159

Ácido 5-metoxi-2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

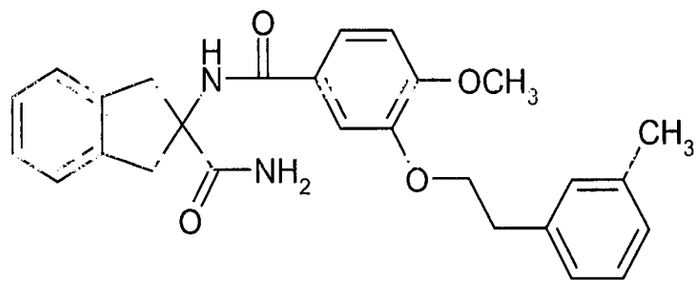


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 125.

LC/MS (método LC4): T.r. = 4,60 min; m/z = 476,2 [MH^+]

Ejemplo 160

Amida de ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

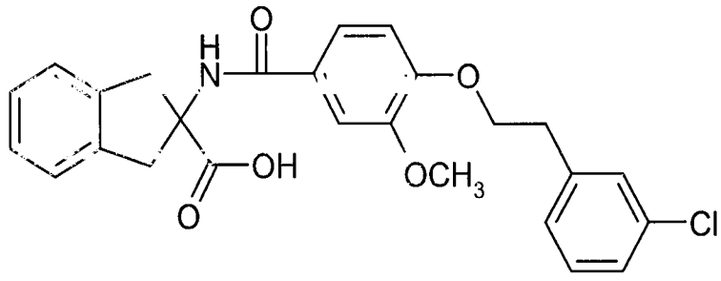


El compuesto del ejemplo 14 (100 mg, 0,224 mmol) se añadió a cloruro de tionilo (0,5 ml) y se agitó durante 30 min a 60 °C. Los volátiles se evaporaron, se añadió dioxano (1 ml) y la mezcla se evaporó a sequedad nuevamente. El cloruro de ácido bruto obtenido se disolvió en DCM y se añadió a una mezcla agitada de EA, solución saturada de hidrógenocarbonato sódico y amoniaco (30 % en agua, 0,015 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 90 min, se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con EA. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por medio de RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN).

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,55 min; m/z = 445,1 [MH^+]

Ejemplo 161

Ácido 2-{4-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-3-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

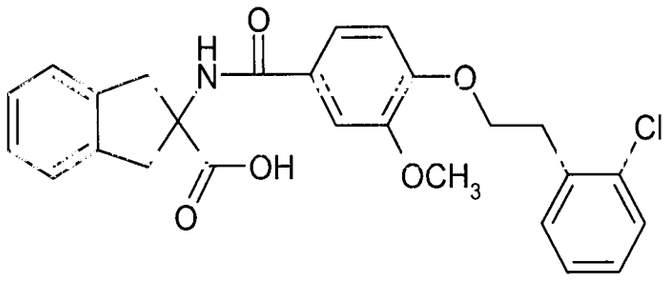


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 125.

LC/MS (método LC4): T.r. = 4,70 min; m/z = 466,1/468,1 [MH^+]

Ejemplo 162

Ácido 2-{4-[2-(2-cloro-fenil)-etoxi]-3-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

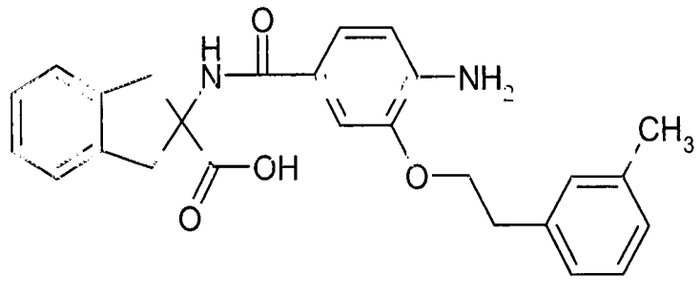


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 125.

LC/MS (método LC4): T.r. = 4,69 min; m/z = 466,1/468,1 [MH^+]

Ejemplo 163

Ácido 2-[4-amino-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



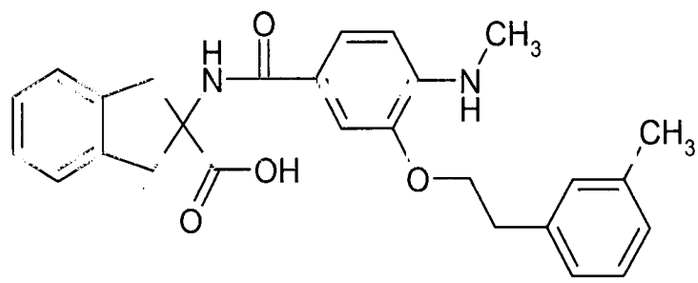
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 125, usando 0,1 g de resina (0,5 mmol/g). En la etapa de acilación, se empleó ácido 3-hidroxi-4-nitro-benzoico. En la etapa final, se redujo el grupo nitro con una solución 1 M de cloruro de estaño(II) dihidratado en DMF durante una noche a temperatura ambiente. La resina se lavó abundantemente con DMF, metanol y DCM, y el producto se escindió de la resina por tratamiento con TFA durante 2 h. Se eliminó el TFA a vacío, y el residuo se purificó mediante RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN). Rendimiento: 12,4 mg.

LC/MS (método LC9): T.r. = 4,33 min; m/z = 431,2 [MH^+]

^{1}H-NMR (300 MHz, D_6-DMSO + 2 % TFA): δ = 2,29 (s, 3H); 3.06 (t, J = 6.97 Hz, 2H) ; 3,30-3,43 (m, 2H); 3,54-3,65 (m, 2H); 4,28 (t, J = 7,06 Hz, 2H) ; 7,04 (d, J = 7,35 Hz, 1H) ; 7,09-7,26 (m, 8H); 7,43-7,54 (m, 2H); 8,71 (s, 1H).

Ejemplo 164

Ácido 2-[4-metilamino-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 163, usando 0,12 g de resina (0,5 mmol/g). Después de la reducción del grupo nitro, se metiló el grupo amino usando solución acuosa de formaldehído al 37 % (10 equivalentes) y

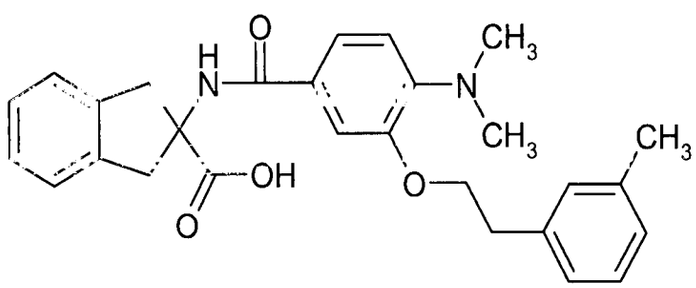
cianoborohidruro de sodio (8 equivalentes, solución 1 M en THF) en una mezcla de DCM y ACN (3:1) que contenía 2 % de ácido acético. La mezcla se agitó durante una noche, luego la resina se lavó y el procedimiento se repitió con reactivos nuevos. Para escisión, la resina se trató con TFA durante 2 h, se eliminó el TFA a vacío, y el residuo se disolvió en TFA acuoso al 50 %. La solución se calentó hasta 50°C durante 48 h, se eliminó parcialmente el TFA a vacío y la solución acuosa se liofilizó. El residuo se purificó por medio de RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN). Rendimiento: 9,8 mg.

LC/MS (método LC4): T.r. = 4,41 min; m/z = 445,2 [MH^+]

^{1}H-NMR (300 MHz, D_6-DMSO + 2 % TFA): δ = 2,28 (s, 3H); 2,75 (s, 3H); 3,04 (t, J = 6.78 Hz, 2H) ; 3,30-3,41 (m, 2H); 3,52-3,63 (m, 2H); 4,21 (t, J = 6,88 Hz, 2H) ; 6,61-6,71 (m, 1H); 7,03 (d, J = 7,16 Hz, 1H) ; 7,10-7,25 (m, 7H); 7,37 (d, J = 1,70 Hz, 1H) ; 7,47 (dd, J=8,19/1,79 Hz, 1H); 8,49 (br s, 1H)

Ejemplo 165

Ácido 2-[4-dimetilamino-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



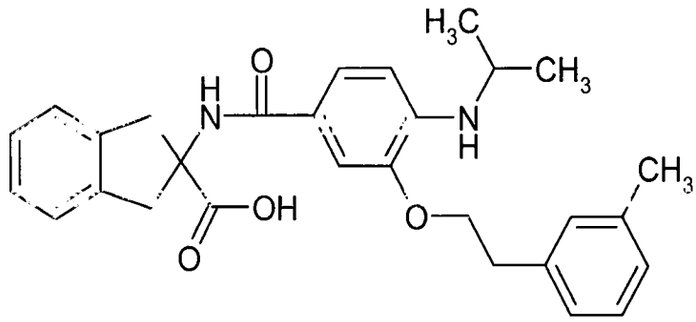
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 164, usando 0,12 g de resina (0,5 mmol/g) y repitiendo el procedimiento de metilación tres veces más con reactivos nuevos para la conversión completa del compuesto metilamino intermedio al compuesto dimetilamino. Rendimiento: 6,6 mg.

LC/MS (método LC4): T.r. = 3,37 min; m/z = 459,2 [MH^+]

^{1}H-NMR (300 MHz, D_6-DMSO + 2 % TFA): δ = 2,28 (s, 3H); 3,04 (s, 6H); 3,12 (t, J = 6.50 Hz, 2H) , 3,33-3,44 (m, 2H); 3,62 (d, J = 16,77 Hz, 2H) ; 4,43 (t, J = 6,69 Hz, 2H) ; 7,04 (d, J = 6.97 Hz, 1H) ; 7,11-7,27 (m, 7H); 7,55-7,71 (m, 3H); 8,93 (s, 1H).

Ejemplo 166

Ácido 2-[4-isopropilamino-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



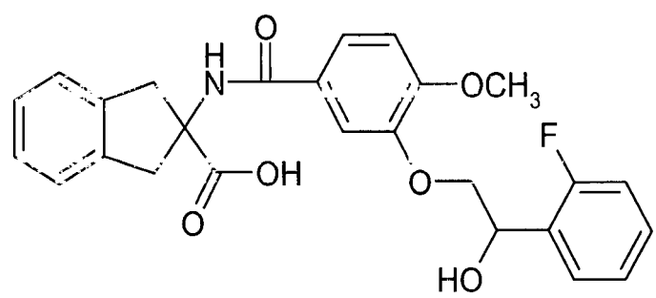
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 163, usando 0,25 g de resina (0,5 mmol/g). Después de la reducción del grupo nitro, se alquiló el grupo amino usando 2-metoxipropeno (10 equivalentes) en 2 ml de una mezcla de DCM y ACN (3:1) que contenía 2% de ácido acético y 1 ml de una solución 1 M de cianoborohidruro de sodio en THF. La alquilación se repitió tres veces con reactivos nuevos. La escisión y el tratamiento se realizaron análogamente al ejemplo 164.

Rendimiento: 13,4 mg.

LC/MS (método LC4): T.r. = 4,19 min; m/z = 473,2 [MH^+]

Ejemplo 167

Ácido 2-{3-[2-(2-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

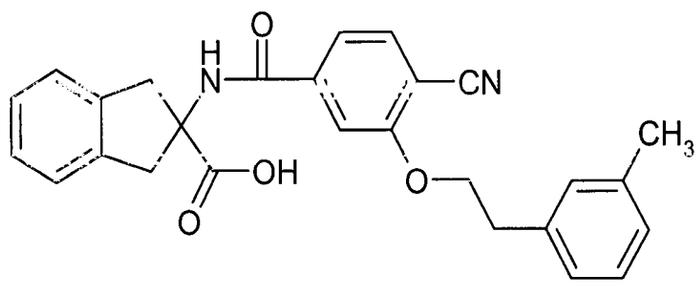


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 125, usando 0,25 g de resina (0,5 mmol/g). A la unión del resto ácido 2-amino-indano-2-carboxílico a la resina le siguió la acilación con ácido 3-hidroxi-4-metoxi-benzoico y tratamiento con piperidina al 50 % en DMF durante 2 h. Después de un abundante lavado con DMF y DCM, la resina se dejó reaccionar con 2-bromo-1-(2-fluoro-fenil)-etanona (3 equivalentes) en presencia de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU; 3 equivalentes) en 3 ml de DCM durante una noche a temperatura ambiente. El compuesto se escindió de la resina con TFA puro durante 2 h, y se evaporó el TFA a vacío. El producto intermedio bruto se disolvió en 4 ml de THF, se añadieron 10 mg de borohidruro de litio y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con ácido acético, se evaporó a sequedad, y el residuo se purificó mediante RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN). Rendimiento: 3,7 mg.

LC/MS (método LC4): T.r. = 4,01 min; m/z = 466,2 [MH^+]

Ejemplo 168

Ácido 2-[4-ciano-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 125, usando 0,3 g de resina (0,75 mmol/g). En la etapa de acilación, se empleó ácido 3-hidroxi-4-yodo-benzoico. Finalmente, la resina con el compuesto yodo se trató con cianuro de zinc y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en 5 ml de DMF/EDIA (2:1) en un reactor de microondas (90 W) a 150°C durante 10 min. La resina se decantó con DCM, después se lavó abundantemente con DMF y DCM, y el producto se escindió con TFA puro durante 2 h. Se eliminó el TFA a vacío, y el

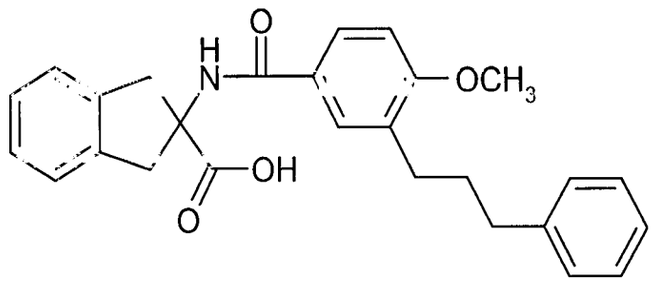
residuo se disolvió en TFA acuoso al 50 % y se calentó a 50°C durante una noche. Se evaporó parcialmente el TFA y se liofilizó la solución acuosa. El compuesto se purificó por medio de RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN). Rendimiento: 11,4 mg.

LC/MS (método LC4): T.r. = 4,78 min; m/z = 441,2 [MH^+]

^{1}H-NMR (300 MHz, D_6-DMSO + 2 % TFA): δ = 2,28 (s, 3H); 3,05 (t, J = 6,69 Hz, 2H) ; 3,33-3,43 (m, 2H); 3,55-3,65 (m, 2H); 4,36 (t, J = 6,59 Hz, 2H) ; 7,03 (d, J = 7,16 Hz, 1H) ; 7,09-7,26 (m, 7H); 7,49-7,58 (m, 2H); 7,80 (d, J = 7,91 Hz, 1H) ; 9,04 (s, 1H).

Ejemplo 169

Ácido 2-[4-metoxi-3-(3-fenil-propil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 125, usando 0,3 g de resina (0,75 mmol/g). Se usó ácido 3-yodo-4-metoxi-benzoico como el agente de acilación, en lugar de ácido benzoico sustituido con hidroxi. Finalmente, la resina con el compuesto yodo se dejó reaccionar bajo condiciones de Sonogashira con 3-fenil-1-propino (10 equivalentes) disuelto en 4 ml de DMF junto con trietilamina (20 equivalentes), yoduro de cobre(I) (0,1 equivalentes) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La resina se lavó con DMF, DCM y el producto intermedio se escindió con TFA puro durante 2 h. Se eliminó el TFA a vacío y el residuo se disolvió en agua/ACN (3:2) y se liofilizó. El producto intermedio aislado se disolvió en 6 ml de metanol, se añadieron 100 mg de paladio al 10 % sobre carbono y la mezcla se hidrogenó en un reactor Parr a

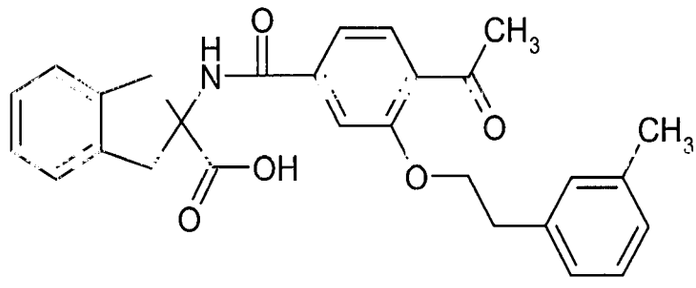
aproximadamente 3,5 bar durante 2 h. Después de la filtración, se evaporó el metanol y el residuo se purificó por medio de RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN). Rendimiento: 13,7 mg.

LC/MS (método LC4): T.r. = 4,97 min; m/z = 430,2 [MH^+]

^{1}H-NMR (300 MHz, D_6-DMSO + 2 % TFA): δ = 1,83 (dq, J=7,91, 7,66 Hz, 2H); 2,59 (c, J = 7,72 Hz, 4H) ; 3,31-3,45 (m, 2H); 3,52-3,63 (m, 2H); 3,81 (s, 3H); 6,98 (d, J = 8,67 Hz, 1H) ; 7,08-7,32 (m, 10H); 7,66 (d, J = 2,26 Hz, 1H) ; 7,74 (dd, J=8,48/2,26 Hz, 1H); 8,62 (s, 1H).

Ejemplo 170

Ácido 2-[4-acetil-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

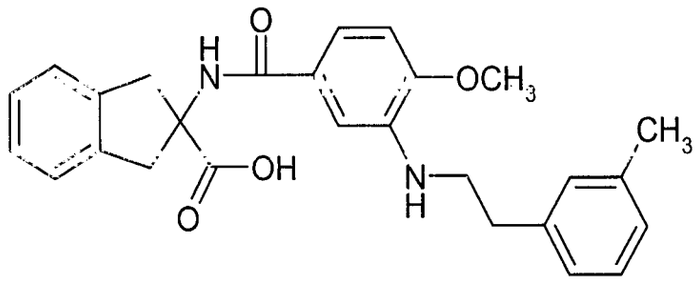


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 125, usando 0,3 g de resina (0,75 mmol/g). En la etapa de acilación, se empleó ácido 3-hidroxi-4-yodo-benzoico. Finalmente, la resina con el compuesto yodo se dejó reaccionar con trimetilsililacetileno (10 equivalentes) disuelto en 4 ml de DMF junto con trietilamina (20 equivalentes), yoduro de cobre(I) (0,1 equivalentes) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 equivalentes) durante una noche a temperatura ambiente. La resina se lavó con DMF y THF y se trató con una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF durante 30 min. Después de un lavado abundante con DCM, ácido acético al 10 % en DCM y DCM, se escindió el compuesto de la resina con TFA puro durante 2 h. La amida de ácido carboxílico se transformó en el ácido carboxílico, como se describe en el procedimiento general del ejemplo 125, y el compuesto del título se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN). Rendimiento: 5,8 mg.

LC/MS (método LC4): T.r. = 4,77 min; m/z = 458,2 [MH^+]

Ejemplo 171

Ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etilamino)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



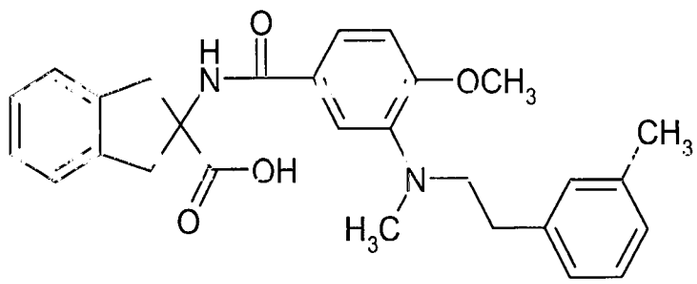
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 125, usando 0,5 g de resina (0,75 mmol/g). Se empleó ácido 4-metoxi-3-nitro-benzoico en lugar del ácido benzoico sustituido con hidroxi en la etapa de acilación, y posteriormente se redujo el grupo nitro con una solución 1 M de cloruro de estaño(II) dihidratado en DMF durante una noche. La resina se lavó con DMF, DCM y se dejó reaccionar con cloruro de 2,4-dinitro-bencenosulfonilo (5 equivalentes) y 2,6-lutidina (10 equivalentes) disueltos en 5 ml de DCM durante 5 h. Después de lavar con DCM y THF, se añadió a la resina una solución de trifenilfosfina (10 equivalentes) y 2-(3-metilfenil)-etanol (10 equivalentes) en THF y la suspensión se enfrió hasta 0 °C. Se añadió DIAD a la mezcla enfriada, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La resina se lavó con DCM y se trató con ácido mercaptoacético (5 equivalentes) y trietilamina (10 equivalentes) en DCM durante 10 min. La etapa se repitió con una solución nueva. La resina se lavó con DMF y DCM. El compuesto se escindió de la resina con TFA puro durante 2 h, la amida de ácido carboxílico se convirtió al ácido carboxílico, como se describe en el procedimiento general del ejemplo 125, y el compuesto del título se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN). Rendimiento: 36,4 mg.

LC/MS (método LC4): T.r. = 3,80 min; m/z = 445,2 [MH^+]

^{1}H-NMR (300 MHz, D_6-DMSO + 2 % TFA): δ = 2,27 (s, 3H); 2,83-2,92 (m, 2H); 3,33-3,48 (m, 4H); 3,53-3,64 (m, 2H); 3,90 (s, 3H); 6,99-7,25 (m, 10H); 7,56 (s, 1H), 7,63 (s, 1H); 8,72 (s, 1H).

Ejemplo 172

Ácido 2-{4-metoxi-3-[metil-(2-m-tolil-etil)-amino]-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



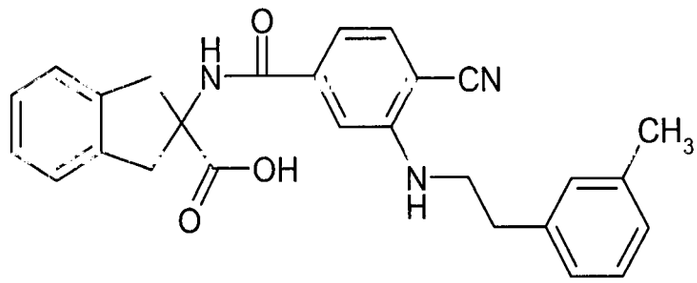
Primero, la síntesis se llevó a cabo como se ha descrito en el ejemplo 171, usando 0,25 g de resina (0,75 mmol/g). Posteriormente, para la N-metilación, la resina se trató con una solución acuosa al 37 % de formaldehído (10 equivalentes) en DCM/ACN (3:1) que contenía 2 % de ácido acético y 1,5 ml de una solución 1 M de cianoborohidruro de sodio en THF durante una noche. La reacción de metilación se repitió tres veces con reactivos nuevos. La escisión, el aislamiento y la purificación del compuesto se realizaron como se ha descrito en el ejemplo 171. Rendimiento: 21,4 mg.

LC/MS (método LC4): T.r. = 3,19 min; m/z = 459,2 [MH^+]

^{1}H-NMR (300 MHz, D_6-DMSO + 2 % TFA): δ = 2,22 (s, 3H); 2,72 (t, J = 7,82 Hz, 2H) ; 3,23 (s, 3H); 3,34-3,45 (m, 2H); 3,63 (d, J = 16,95 Hz, 2H) ; 3,78 (t, J = 8,67 Hz, 2H) ; 3,99 (s, 3H), 6,89-6,96 (m, 2H); 7,00 (d, J = 7,91 Hz, 1H) ; 7,10-7,29 (m, 6H); 7,33 (d, J = 8,85 Hz, 1H) ; 8,04 (dd, J=8,67/1,70 Hz, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,84 (s, 1H).

Ejemplo 173

Ácido 2-[4-ciano-3-(2-m-tolil-etilamino)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



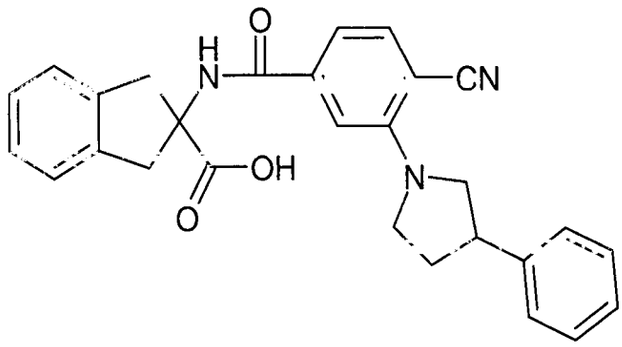
Se aciló 0,1 g de resina PL Wang (Polymer Laboratories, Amherst, MA, EE. UU.; 1,7 mmol/g) con ácido 2-amino-indano-2-carboxílico protegido con FMOC (3 equivalentes) en presencia de DIC (3 equivalentes), HOBT (3 equivalentes) y 1-metilimidazol en DMF durante una noche. El grupo protector FMOC se eliminó por tratamiento con piperidina al 50 % en DMF y el aminoácido obtenido se aciló con ácido 4-ciano-3-fluorobenzoico (3 equivalentes) en presencia de DIC (3 equivalentes) y HOBT (3 equivalentes) en DMF. La resina se trató con una solución 1 M de 2-(3-metil-fenil)-etilamina en DMF durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se repitió con solución de amina nueva. La resina se lavó con DMF y DCM, y el compuesto se escindió de la resina con TFA puro durante 1,5 h. Se eliminó el TFA a vacío, y el compuesto se purificó mediante RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN). Rendimiento: 9,7 mg.

LC/MS (método LC4): T.r. = 4,66 min; m/z = 440,2 [MH^+]

^{1}H-NMR (300 MHz, D_6-DMSO + 2 % TFA): δ = 2,27 (s, 3H); 2,83 (t, J = 7.44 Hz, 2H) ; 3,33-3,47 (m, 4H); 3,54-3,65 (m, 2H); 6,98-7,11 (m, 4H); 7,11-7,26 (m, 7H); 7,54 (d, J = 8,10 Hz, 1H) ; 8,95 (s, 1H).

Ejemplo 174

Ácido 2-[4-ciano-3-[3-fenil-pirrolidin-1-il)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



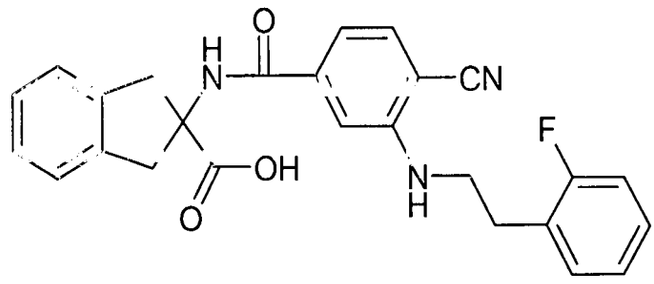
La síntesis se llevó a cabo como se describe en el ejemplo 174, usando 0,15 g de resina PL Wang (1,7 mmol/g). En lugar de 2-(3-metil-fenil)-etilamina, en la última etapa la resina se dejó reaccionar con 3-fenil-pirrolidina (8 equivalentes) en dimetilacetamida a 90°C durante una noche. El compuesto se escindió, se aisló y purificó como se ha descrito en el ejemplo 173.

Rendimiento: 11,3 mg.

LC/MS (método LC4): T.r. = 4,82 min; m/z = 452,2 [MH^+]

Ejemplo 175

Ácido 2-{4-ciano-3-[2-(2-fluoro-fenil)-etilamino]-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



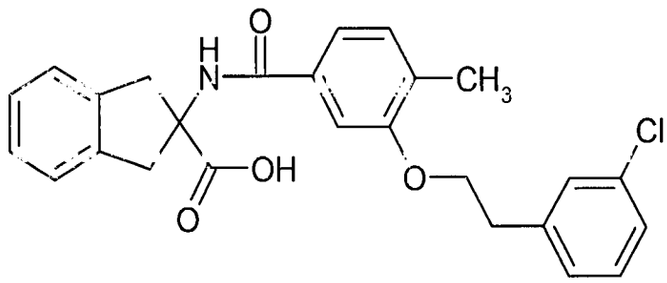
La síntesis se llevó a cabo como se ha descrito en el ejemplo 173, usando 0,1 g de resina PL Wang (1,7 mmol/g). En lugar de 2-(3-metil-fenil)-etilamina, en la última etapa la resina se dejó reaccionar con 2-(2-fluorofenil)-etilamina (10 equivalentes) en dimetilacetamida en un reactor de microondas a 150°C durante 1 h. El compuesto se escindió, aisló y purificó como se ha descrito en el ejemplo 173.

Rendimiento: 1,7 mg.

LC/MS (método LC4): T.r. = 4,51 min; m/z = 444,2 [MH^+]

Ejemplo 176

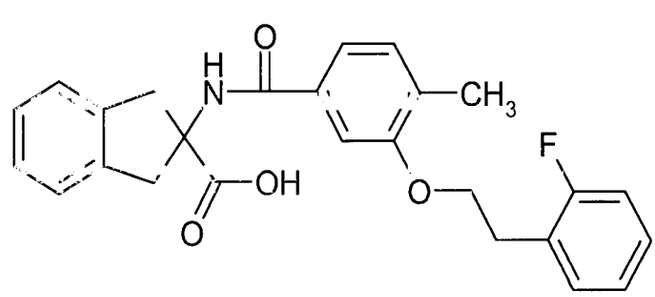
Ácido 2-{3-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-metil-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



La síntesis se llevó a cabo en 0,15 g de resina PL Wang (1,7 mmol/g). La unión de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico y la acilación con ácido 3-hidroxi-4-metilbenzoico se realizaron como se ha descrito en el ejemplo 173. Después de la etapa de acilación, la resina se lavó con THF y se añadió una solución de trifenilfosfina (10 equivalentes) y 2-(3-clorofenil)-etanol (10 equivalentes) en THF a la resina. La suspensión se enfrió hasta 0°C y se añadió DIAD (10 equivalentes) a la mezcla enfriada, y la mezcla de reacción se
agitó durante una noche a temperatura ambiente. La resina se lavó con DCM. El compuesto se escindió, se aisló y purificó como se ha descrito en el ejemplo 173.
Rendimiento: 2,3 mg.
LC/MS (método LC4): T.r. = 5,11 min; m/z = 450,2 [MH^+]

Ejemplo 177

Ácido 2-{3-[2-(2-fluoro-fenil)-etoxi]-4-metil-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



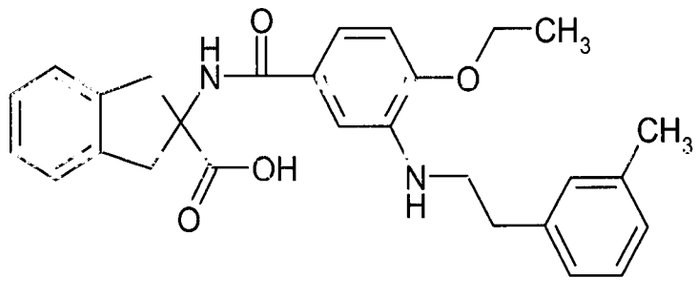
El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 176.

Rendimiento: 3,8 mg.

LC/MS (método LC4): T.r. = 4,87 min; m/z = 434,2 [MH^+]

Ejemplo 178

Ácido 2-[4-acetil-3-(2-m-tolil-etilamino)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

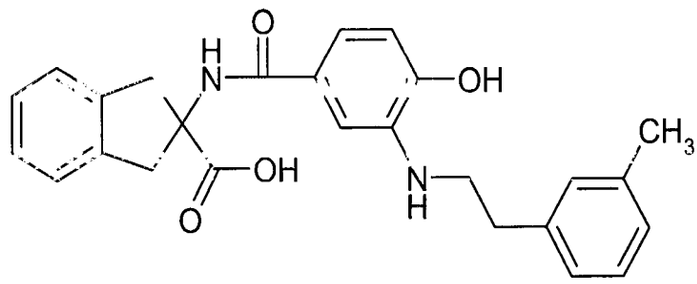


La síntesis se llevó a cabo en 0,15 g de resina PL Wang (1,7 mmol/g). La unión de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico y la etapa de acilación, usando ácido 4-fluoro-3-nitro-benzoico se realizaron como se ha descrito en el ejemplo 173. Después de la etapa de acilación, la resina se agitó con etanol (5 equivalentes) en presencia de bis(trimetilsilil)amida de sodio (5 equivalentes) en 3 ml de dimetilacetamida. La resina se lavó con DMF, ácido acético al 10 %/DMF, DMF y finalmente con DCM. La reducción del grupo nitro con cloruro de estaño(II), sulfonilación con cloruro de 2,4-dinitro-bencenosulfonilo, alquilación con 2-(3-metilfenil)-etanol y eliminación del grupo sulfonilo se realizaron como se ha descrito en el ejemplo 171 y el compuesto se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN). Rendimiento: 2,4 mg.

LC/MS (método LC4): T.r. = 3,73 min; m/z = 459,2 [MH^+]

Ejemplo 179

Ácido 2-[4-hidroxi-3-(2-m-tolil-etilamino)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



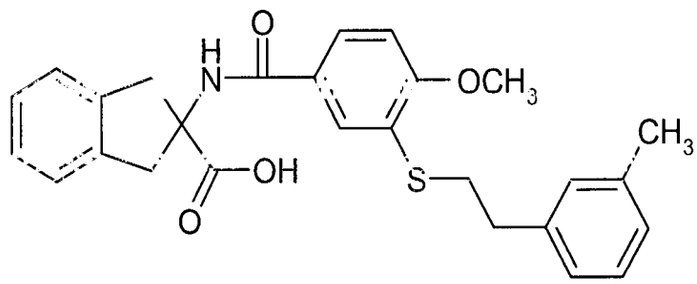
Se disolvieron 10 mg del compuesto del ejemplo 171 en DCM y se trataron con 200 µl de una solución 1 M de tribromuro de boro en DCM durante 5 h. Se añadió una solución 2 M de carbonato sódico, y la mezcla se evaporó a vacío. El producto se purificó por medio de RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN).

LC/MS (método LC4): T.r. = 3,34; m/z = 431,2 [MH^+]

^{1}H-NMR (300 MHz, D_6-DMSO + 2 % TFA): δ = 2,21 (s, 3H); 2,81-2,92 (m, 2H); 3,24-3,37 (m, 2H); 3,37-3,48 (m, 2H); 3,48-3,60 (m, 2H); 6,88-7,04 (m, 5H); 7,04-7,21 (m, 6H); 7,66-7,79 (m, 2H); 8,66 (s, 1H).

Ejemplo 180

Ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etilsulfanil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Ácido 3-(5-carboxi-2-metoxi-fenildisulfanil)-4-metoxi-benzoico

Se suspendieron 45 g (179,5 mmol) de ácido 3-clorosulfonil-4-metoxi-benzoico en 200 ml de ácido acético y se calentaron hasta 40 °C. Después, se añadió una solución de 85,1 g (448,8 mmol) de cloruro de estaño(II) en 100 ml de ácido clorhídrico en 15 min y la mezcla se agitó durante 2 h a reflujo. La solución caliente se añadió gota a gota a 2000 ml de hielo/agua. El precipitado formado se recogió por succión, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 32,8 g del compuesto del título.

Etapa 2: Ácido 4-metoxi-3-(2-m-tolil-etilsulfanil)-benzoico

Se disolvieron 732,8 mg (2 mmol) del compuesto de la etapa I en 30 ml de etanol absoluto y se añadieron lentamente 151,3 mg (4 mmol) de borohidruro de sodio en porciones. Después de agitar durante una noche, se añadió una solución de 796,4 mg (4 mmol) de 1-(2-bromo-etil)-3-metil-benceno en 10 ml de DCM y la mezcla se agitó durante una noche. Después se añadieron 202,4 mg (4 mmol) de trietilamina y se siguió agitando durante 2 h a temperatura ambiente y durante 2 h a 40 °C. Después de enfriar, la mezcla se extrajo con una solución de hidrógenocarbonato sódico y la fase orgánica se secó y evaporó. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etilsulfanil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

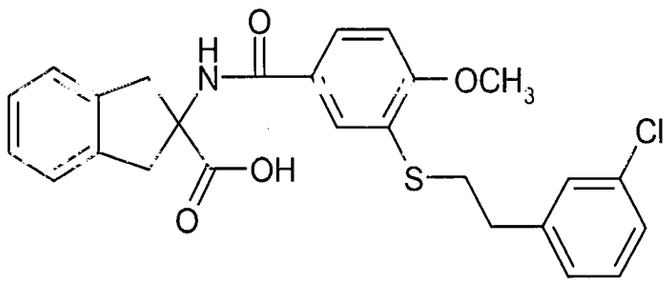
Se disolvieron 700 mg del compuesto bruto de la etapa 2 en 5 ml de DMF y se añadieron 598 mg (4,63 mmol) de DIAD y 968 mg (2,55 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio. Después, se añadió una solución de 527 mg (2,32 mmol) de hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico en 5 ml de DMF. Después de agitar durante una noche, se añadieron EA y solución acuosa de cloruro de litio (4 %), se separó la fase orgánica, se lavó una vez con una solución de cloruro de litio y dos veces con una solución de hidrógenocarbonato sódico, se secó y se evaporó. El residuo sólido se disolvió en 10 ml de una mezcla 9:1 de THF y agua, y se añadieron 131 mg (5,47 mmol) de hidróxido de litio. Después de agitar durante una noche, la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN) para dar 222 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC3): T.r. = 1,97 min; m/z = 462,23 [MH^+]

^{1}H-NMR: δ = 12,45 (br s, 1H); 8,87 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,20-7,26 (m, 2H); 7,13-7,20 (m, 3H); 7,09 (s, 1H); 6,98-7,08 (m, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,60 (d, 2H); 3,18 (d, 2H); 2,82 (t, 2H); 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 181

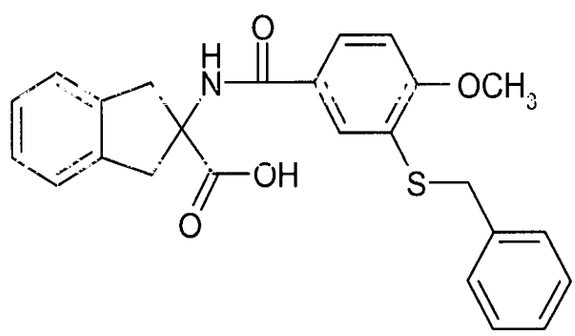
Ácido 2-{3-[2-(3-cloro-fenil)-etilsulfanil]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 180, usando 1-(2-bromo-etil)-3-cloro-benceno en lugar de 1-(2-bromo-etil)-3-metil-benceno en la etapa 2.
LC/MS (método LC3): T.r. = 1,97 min; m/z = 482,19 [MH^+]

Ejemplo 182

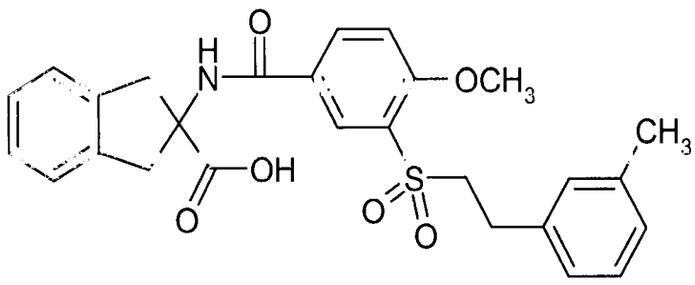
Ácido 2-(3-bencilsulfanil-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico



El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 180, usando bromuro de bencilo en lugar de 1-(2-bromo-etil)-3-metil-benceno en la etapa 2.
LC/MS (método LC3): T.r. = 1,80 min; m/z = 434,26 [MH^+]

Ejemplo 183

Ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etanosulfonil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



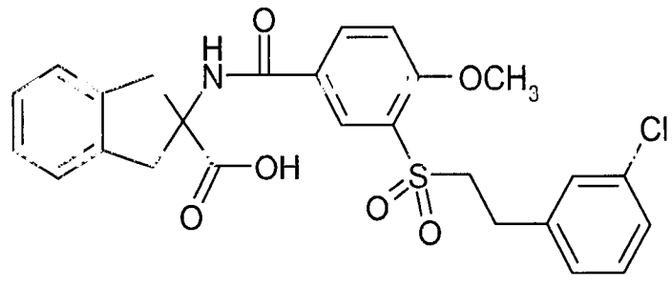
Se disolvieron 55 mg (119,2 mmol) del compuesto del ejemplo 180 en 5 ml de DCM y se trataron con una solución de 88,2 mg (357,6 mmol) de ácido 3-cloroperbenzoico en 5 ml de DCM. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por medio de RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN) para dar 28 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC3): T.r. = 1,68 min; m/z = 494,25 [MH^+]

^{1}H-NMR: δ = 12,45 (br s, 1H); 9,00 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 7,21-7,28 (m, 3H); 7,13-7,20 (m, 2H); 7,08 (t, 1H); 6,90-6,95 (m, 2H); 6,88 (s, 1H); 3,94 (s, 3H); 3,70 (t, 2H); 3,60 (d, 2H); 3,42 (d, 2H); 2,82 (t, 2H); 2,18 (s, 3H).

Ejemplo 184

Ácido 2-{3-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonil]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

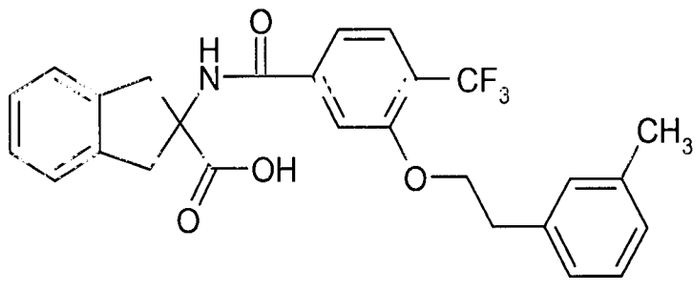


El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 183, comenzando por el compuesto del ejemplo 181.

LC/MS (método LC3): T.r. = 1,69 min; m/z = 514,20 [MH^+]

Ejemplo 185

Ácido 2-[3-(2-m-tolil-etoxi)-4-trifluorometil-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Ácido 3-acetoxi-4-trifluorometil-benzoico

Se disolvieron 3,5 g (17 mmol) de ácido 3-hidroxi-4-trifluorometil-benzoico (preparado como se describe en el documento WO 2006/128184) en 35 ml de anhídrido de ácido acético y se calentaron a reflujo durante 3 h. Se añadieron 60 ml de agua y se siguió calentando a reflujo durante 10 min. Después de enfriar y agitar durante una noche, el precipitado formado se recogió por succión y se secó para dar 3,0 g del compuesto del título.

Etapa 2: Éster metílico de ácido 2-(3-acetoxi-4-trifluorometil-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

A una solución de 2,7 g (10,9 mmol) del compuesto de la etapa 1 en 16,3 ml de una solución 2 M de cloruro de oxalilo en DCM (32,6 mmol), se le añadieron 80 mg de DMF y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, se añadieron 20 ml de DCM y la mezcla se evaporó nuevamente. El residuo se disolvió en 20 ml de DCM y la solución se añadió en 5 min a 0°C a una solución de 2,48 g (10,9 mmol) de hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico en 50 ml de DCM y 30 ml de solución saturada de hidrógenocarbonato sódico. Después de agitar durante una noche, se separaron las fases, las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente HEP/EA). Se obtuvieron 1,1 g del compuesto del título.

Etapa 3: Éster metílico de ácido 2-[3-(2-m-tolil-etoxi)-4-trifluorometil-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

Se disolvieron 200 mg (0,48 mmol) del compuesto de la etapa 2 en 5 ml de metanol, se añadieron 13,1 mg (0,1 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo tres veces con porciones de 20 ml de EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron. El residuo se disolvió en 5 ml de THF, se añadieron 96,9 mg (0,71 mmol) de 2-(3-metilfenil)-etanol y 186,7 mg (0,71 mmol) de trifenilfosfina, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadieron 191,9 mg (0,95 mmol) de DIAD. Después de agitar durante una noche, la mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN). Se obtuvieron 104 mg del compuesto del título.

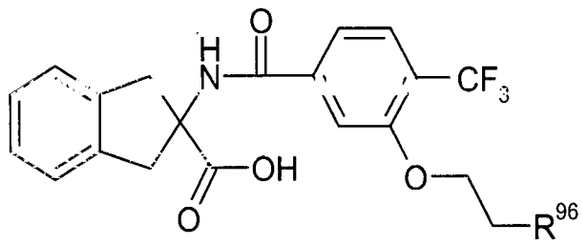
Etapa 4: Ácido 2-[3-(2-m-tolil-etoxi)-4-trifluorometil-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto de la etapa 3 por hidrólisis con hidróxido de litio en analogía al ejemplo 180, etapa 3.

LC/MS (método LC3): T.r. = 2,15 min; m/z = 484,19 [MH^+]

^{1}H-NMR: δ = 12,50 (br s, 1H); 9,00 (s, 1H); 7,69 (d, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,20-7,26 (m, 2H); 7,13-7,20 (m, 4H); 7,11 (d, 1H), 7,03 (d, 1H); 4,35 (t, 2H); 3,60 (d, 2H); 3,39 (d, 2H); 3,02 (t, 2H); 2,29 (s, 3H).

En analogía al ejemplo 185, los compuestos de ejemplo de fórmula It mencionados en la tabla 6 se prepararon usando el respectivo 2-(fenilo sustituido)-etanol en lugar de 2-(3-metilfenil)-etanol en la etapa 3. Los compuestos se pueden denominar como ácido 2-{3-[2-(R^{96})-etoxi]-4-trifluorometil-benzoilamino}-indano-2-carboxílico, por ejemplo como ácido 2-{3-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-trifluorometil-benzoilamino}-indano-2-carboxílico en el caso del ejemplo 186.



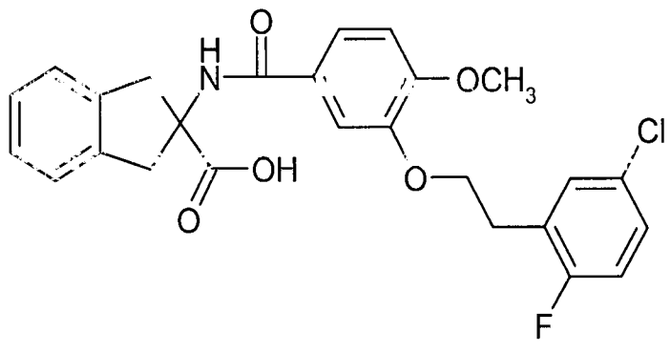
It

Tabla 6. Compuestos de ejemplo de fórmula It

Ejemplo	R^{96}	Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
186	3-cloro-fenilo	LC3	504,24	2,15
187	2-cloro-6-fluoro-fenilo	LC3	522,04	2,10
188	2,5-difluoro-fenilo	LC3	506,07	2,03
189	5-cloro-2-fluoro-fenilo	LC3	522,06	2,12
190	3-metil-pirazin-2-ilo	LC3	486,23	1,67
191	2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	LC3	556,26	2,14
192	2-fluoro-5-metil-fenilo	LC4	502,17	2,67

Ejemplo 193

Ácido 2-{3-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



Etapa 1: 2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-etanol

Se añadió en gotas una solución de 5 g (26,51 mmol) de ácido 5-cloro-2-fluoro-fenilacético en 60 ml de THF a una suspensión de 2,012 g (53,02 mmol) de hidruro de aluminio y litio en 26,5 ml de THF. Se añadieron 30 ml de THF y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió cautelosamente una solución de 929,7 mg (16,57 mmol) de hidróxido de potasio en 4 ml de agua, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El precipitado formado se retiró por filtración con succión y se lavó con THF. Los filtrados reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/metanol 98:2) para dar 3,8 g del compuesto del título.

Etapa 2: Ácido 2-{3-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

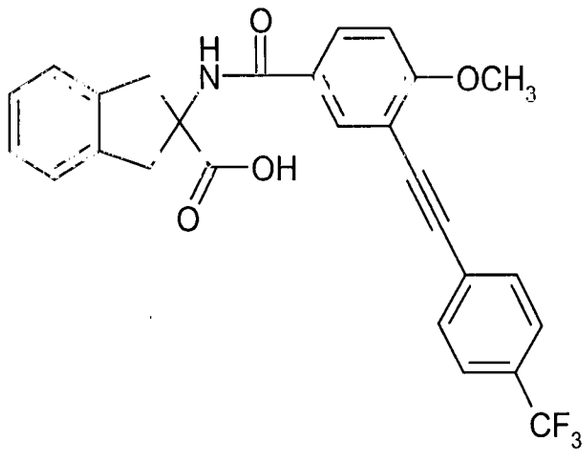
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 185, usando 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-etanol en lugar de 2-(3-metilfenil)-etanol en la etapa 3.

LC/MS (método LC4): T.r. = 2,35 min; m/z = 484,13 [MH^+]

^{1}H-NMR: δ = 12,45 (br s, 1H); 8,61 (s, 1H); 7,55 (m, 1H) 7,50 (d, 1H); 7,45 (s, 1H), 7,30-7,37 (m, 1H); 7,18-7,26 (m, 3H); 7,11-7,19 (m, 2H); 7,00 (d, 1H); 4,21 (t, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,59 (d, 2H); 3,35 (d, 2H); 3,06 (t, 2H)

Ejemplo 194

Ácido 2-[4-metoxi-3-(4-trifluorometil-feniletinil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster metílico de ácido 2-(3-bromo-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

Se disolvió ácido 3-bromo-4-metoxibenzoico (22,8 g, 98,8 mmol) en cloruro de tionilo (42 ml) y se agitó a 60°C durante 30 min. Los volátiles se evaporaron a vacío y el residuo se destiló con dioxano. El cloruro de ácido obtenido se disolvió en DCM (50 ml). Se suspendió hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico (15,0 g, 65,9 mmol) en DCM (100 ml), se añadió EDIA (10,2 g, 79,1 mmol), y la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente la solución del cloruro de ácido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente DCM/metanol) y posterior cristalización de EA para dar 21,8 g del compuesto del título.

LC/MS (método LC3): T.r. = 1,495 min; m/z = 404,0/406,0 [MH^+]

Etapa 2: Éster metílico de ácido 2-[4-metoxi-3-(4-trifluorometil-feniletinil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

Se disolvieron 300 mg (0,74 mmol) del compuesto de la etapa 1 y 90,1 mg (0,89 mmol) de trietilamina en 10 ml de tolueno seco. Se añadieron 171,5 mg (148 µmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y 14,1 mg (74 µmol) de yoduro de cobre(I), y la mezcla se agitó durante 30 min. Posteriormente, se añadieron 126,2 mg (0,74 mmol) de 1-etinil-4-trifluorometil-benceno y la mezcla se calentó hasta 100°C durante 10 h. La mezcla se filtró, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN) para dar 40 mg del compuesto del título.

Etapa 3: Ácido 2-[4-metoxi-3-(4-trifluorometil-feniletinil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

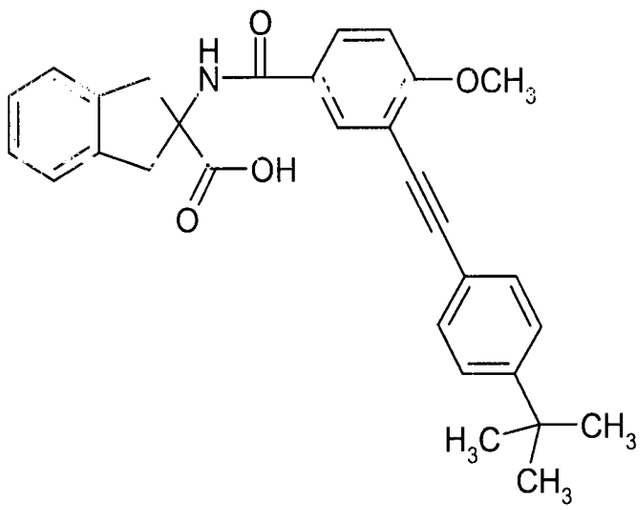
A partir del compuesto de la etapa 2, se obtuvo el compuesto del título por hidrólisis con hidróxido de litio, en analogía al ejemplo 180, etapa 3, y purificación por cromatografía en gel de sílice (DCM/metanol 98:2). Rendimiento: 32 mg.

LC/MS (método LC4): T.r. = 2,57 min; m/z = 480,17 [MH^+]

^{1}H-NMR: δ = 12,45 (br s, 1H); 8,80 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,94 (d, 1H); 7,80 (d, 2H); 7,74 (d, 2H), 7,60-7,65 (m, 1H); 7,13-7,25 (m, 4H); 3,91 (s, 3H); 3,57 (d, 2H); 3,40 (d, 2H)

Ejemplo 195

Ácido 2-[3-(4-terc-butil-feniletinil)-4-metoxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

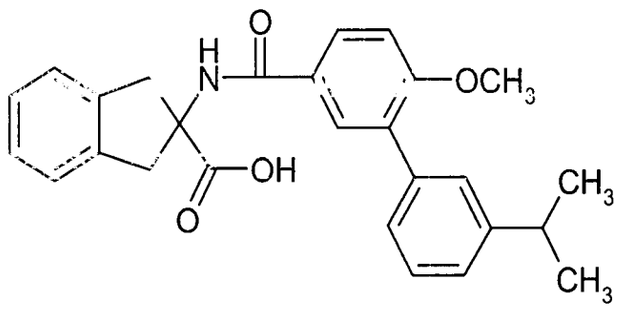


El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 194, usando 1-terc-butil-4-etinil-benceno, en lugar de 1-etinil-4-trifluorometil-benceno.

LC/MS (método LC4): T.r. = 2,79 min; m/z = 486,24 [MH^+]

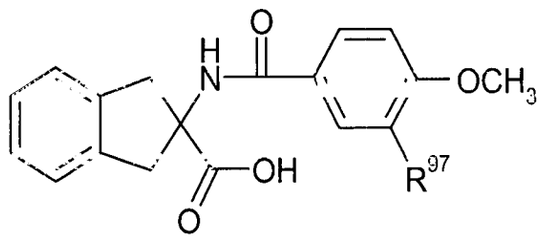
Ejemplo 196

Ácido 2-[(3'-isopropil-6-metoxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico



Se disolvieron 250 mg (0,62 mmol) del compuesto del ejemplo 194, etapa 1, y 152,1 mg (0,93 mmol) de ácido 3-isopropilfenilborónico en 5 ml de DMF y 5 ml de tolueno en atmósfera de argón. Se añadieron 187,9 mg (1,24 mmol) de fluoruro de cesio y 35,73 mg (0,05 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), y la mezcla se agitó durante una noche a 100 °C. Después de enfriar, la mezcla se filtró y el disolvente se evaporó. El éster metílico de ácido 2-[(3'-isopropil-6-metoxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico obtenido se disolvió en 10 ml de una mezcla de THF y agua (9:1), se añadieron 42,2 mg (1,80 mmol) de hidróxido de litio y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN). Se obtuvieron 71 mg del compuesto del título.
LC/MS (método LC4): T.r. = 2,50 min; m/z = 430,30 [MH^+]
^{1}H-NMR: δ = 12,5 (br s, 1H); 8,72 (s, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,13-7,37 (m, 9H); 3,81 (s, 3H); 3,60 (d, 2H); 2,92 (m, 1H) ; 1,24 (d, 6H)

En analogía al ejemplo 196, los compuestos de ejemplo de fórmula Iu mencionados en la tabla 7 se prepararon usando el respectivo ácido fenilborónico en lugar de ácido 3-isopropilfenilborónico. En el caso de los ejemplos 198 y 199, el éster metílico de ácido 2-[(bifenilo sustituido-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico intermedio se purificó por medio de RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN) antes de la hidrólisis. Los compuestos se pueden denominar como ácido 2-[(bifenilo sustituido-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico, por ejemplo como ácido 2-[(3'-cianometil-6-metoxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico en el caso del ejemplo 199 en el que el grupo R97 es 3-cianometil-fenilo y, en vista de las normas de la nomenclatura, el grupo 3-(R^{97})-4-metoxi-fenil-C(O) representado en la fórmula Iu se denomina, por lo tanto, 3'-cianometil-6-metoxi-bifenil-3-carbonilo.



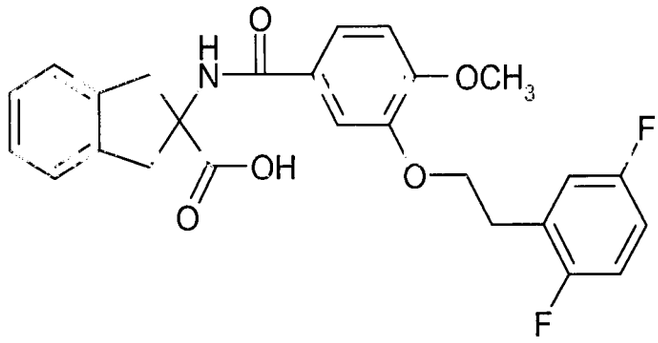
Iu

Tabla 7. Compuestos de ejemplo de fórmula Iu

Ejemplo	R^{97}	Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
197	4-isobutil-fenilo	LC4	444,32	2,70
198	3-cloro-fenilo	LC4	422,22	2,32
199	3-cianometil-fenilo	LC4	427,27	1,99
200	3-trifluorometil-fenilo	LC4	456,24	2,38
201	4-terc-butil-fenilo	LC4	444,32	2,63
202	3-etil-fenilo	LC3	416,32	1,95
203	3-dimetilaminosulfonilamino-fenilo	LC10	510,22	2,30

Ejemplo 204

Ácido 2-{3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster metílico de ácido 2-{3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

Se disolvieron 300,1 mg (0,88 mmol) del éster metílico del ácido 2-(3-hidroxi-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico, 208,6 mg (1,32 mmol) de 2-(2,5-difluoro-fenil)-etanol y 346 mg (1,32 mmol) de trifenilfosfina en 10 ml de THF. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadieron 355,5 mg (1,76 mmol) de DIAD. Después de agitar durante una noche, la mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN). Se obtuvieron 340 mg del compuesto del título.

Etapa 2: Ácido 2-{3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

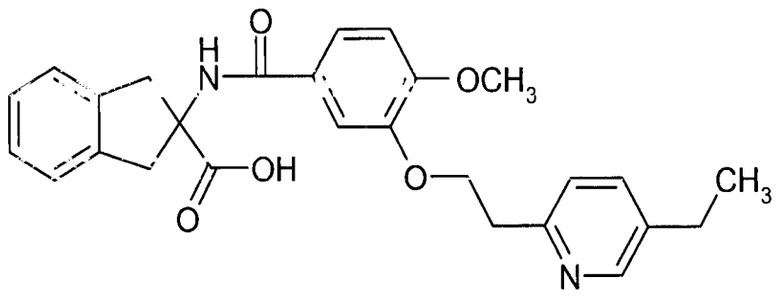
A partir del compuesto de la etapa 1, se obtuvo el compuesto del título por hidrólisis con hidróxido de litio, en analogía al ejemplo 180, etapa 3, y purificación por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN). Rendimiento: 260 mg.

LC/MS (método LC3): T.r. = 1,81 min; m/z = 468,11 [MH^+]

^{1}H-NMR: δ = 12,5 (br s, 1H); 8,63 (s, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,44 (s, 1H), 7,30-7,10 (m, 6H); 7,00 (d, 1H); 4,22 (t, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,59 (d, 2H); 3,38 (d, 2H); 3,08 (t, 2H)

Ejemplo 205

Ácido 2-{3-[2-(5-etil-piridin-2-il)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

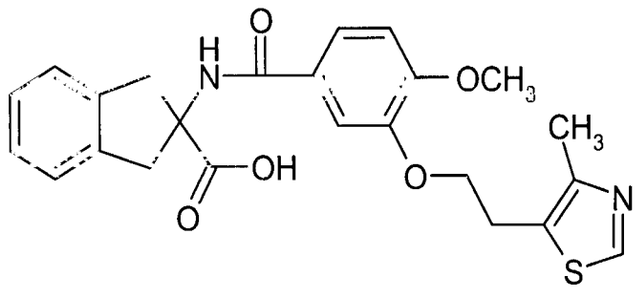


El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 204, usando 2-(5-etil-piridin-2-il)-etanol en lugar de 2-(2,5-difluoro-fenil)-etanol en la etapa 1.

LC/MS (método LC3): T.r. = 1,22 min; m/z = 461,34 [MH^+]

Ejemplo 206

Ácido 2-{4-metoxi-3-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi]-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

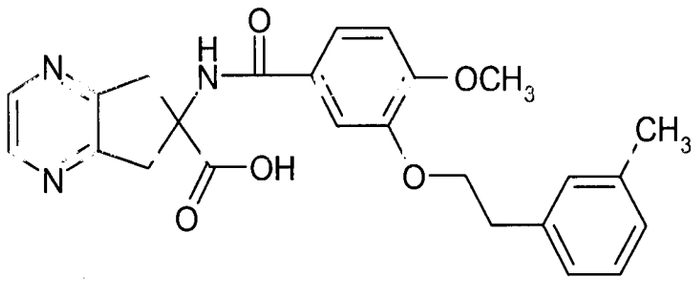


El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 204, usando 2-(4-metil-tiazol-5-il)-etanol en lugar de 2-(2,5-difluoro-fenil)-etanol en la etapa 1.

LC/MS (método LC4): T.r. = 2,70 min; m/z = 453,11 [MH^+]

Ejemplo 207

Ácido 6-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirazina-6-carboxílico

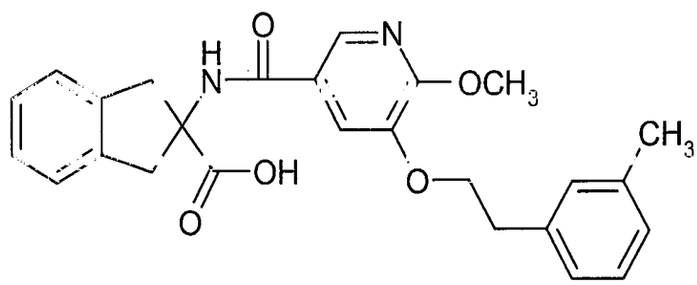


El compuesto del título se obtuvo a partir de 2,3-bis-clorometil-pirazina (K. Yoshiizumi et al., Bioorg. Med. Chem. 11 (2003), 433-450) en analogía a los ejemplos 97 y 98, usando N-metilpirrolidona en lugar de DMF como disolvente en la etapa de ciclización inicial. El éster de aminoácido intermedio no se purificó, pero se usó como material en bruto.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,32 min; m/z = 448,0 [MH^+]

Ejemplo 208

Ácido 2-{[6-metoxi-5-(2-m-tolil-etoxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico

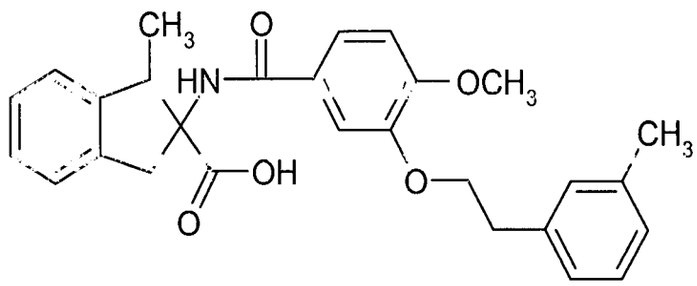


Se preparó éster metílico de ácido 6-cloro-5-nitro-nicotínico de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2005/021544 y se transformó en éster metílico de ácido 5-hidroxi-6-metoxi-nicotínico de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 95/04045, que luego se transformó en el compuesto del título por eterificación con 2-m-tolil-etanol en analogía a la etapa 1 del ejemplo 1, hidrólisis del grupo éster en analogía al ejemplo 2, reacción del ácido carboxílico obtenido con hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico en analogía a la etapa 1 del ejemplo 15 e hidrólisis del grupo éster en analogía al ejemplo 2.

^{1}H-NMR: δ = 12,5 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 8,21 (d, 1H); 7,63 (d, 1H), 7,75-7,13 (m, 6H); 7,11 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,21 (t, 2H); 3,91 (s, 3H); 3,61 (d, 2H); 3,37 (d, 2H); 3,01 (t, 2H); 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 209

Ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-1-metil-indano-2-carboxílico



Etapa 1: 1-(1-Cloro-etil)-2-clorometil-benceno

Se disolvió 1-(2-hidroximetil-fenil)-etanol (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en P. Canonne et al., Tetrahedron 44 (1988), 2903-2912) (0,376 g, 2,47 mmol) en DCM. Se añadió cloruro de tionilo (2,94 g, 24 mmol) y se dejó reaccionar durante 1 h. La mezcla se repartió entre EA y un exceso de una solución acuosa de hidrógenocarbonato sódico. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con HEP para dar 0,228 g del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 7,68 (dd, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H); 7,35 (dd, 1H); 5,66 (q, 1H); 4,95 (d, 1H); 4,90 (d, 1H); 1,82 (d, 3H)

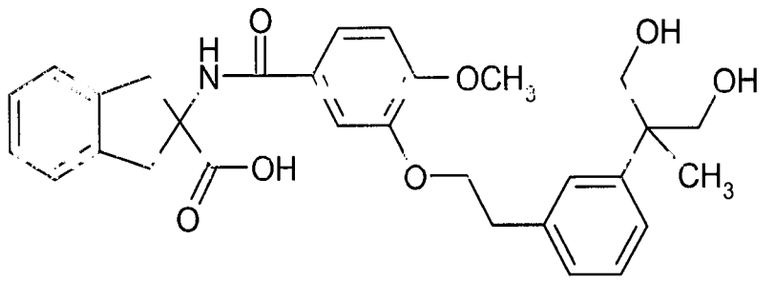
Etapa 2: Ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-1-metil-indano-2-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto de la etapa 1 en analogía a los ejemplos 97 y 98, usando N-metilpirrolidona en lugar de DMF como disolvente en la etapa de ciclización inicial. El éster de aminoácido intermedio no se purificó, pero se usó como material en bruto.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,66 min; m/z = 460,2 [MH^+]

Ejemplo 210

Ácido 2-(3-{2-[3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-fenil]-etoxi}-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster dimetílico de ácido 2-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-malónico

Se cargaron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,104 g, 0,113 mmol), tetrafluoroborato de tri-(terc-butil)fosfonio (65,8 mg, 0,227 mmol) e hidruro de sodio (295 mg, dispersión al 60 % en aceite mineral) a un matraz en atmósfera de argón. Se disolvió éster metílico de ácido (3-bromofenil)acético (1,30 g, 5,67 mmol) en THF (10 ml) y se añadió a la mezcla. Después, se añadió malonato de dimetilo (0,995 g, 7,37 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante una noche. La mezcla se filtró sobre un pequeño tapón de gel de sílice, se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente HEP/EA) para proporcionar 0,704 g del compuesto del título.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,28 min; m/z = 281,1 [MH^+]

Etapa 2: Éster dimetílico de ácido 2-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-2-metil-malónico

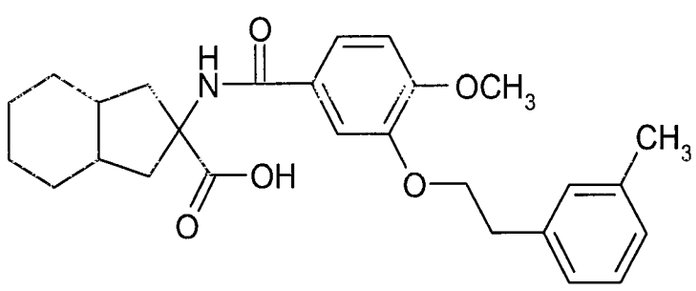
El compuesto de la etapa 1 (0,353 g, 1,26 mmol) se disolvió en DMF (1,5 ml), se añadió terc-butóxido de potasio (151 mg, 1,32 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y luego se añadió yodometano (0,542 g, 3,78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se repartió entre EA y ácido clorhídrico 2 N. Los extractos reunidos se lavaron con una solución saturada, acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se

evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN) para dar 0,128 g del compuesto del título.
LC/MS (método LC1): T.r. = 1,36 min; m/z = 295,0 [MH^+]

Etapa 3: 2-[3-(2-Hidroxi-etil)-fenil]-2-metil-propano-1,3-diol
El compuesto de la etapa 2 (0,128 g, 0,435 mmol) se disolvió en 2 ml de THF y se añadió cautelosamente a una suspensión enfriada con hielo de hidruro de aluminio y litio (174 mg, 4,35 mmol) en THF. Después de algunos minutos, se añadió éter dietílico (12 ml) y después 200 µl de EA. Después, se añadió lenta y cautelosamente agua hasta que se las sales de alúmina formaron una masa de color gris claro en el fondo del matraz. El sobrenadante se decantó y el residuo se lavó con EA. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
LC/MS (método LC1): T.r. = 0,69 min; m/z = 228,1 [MNH_4^+]

Etapa 4: Ácido 2-(3-{2-[3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-fenil]-etoxi}-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico
El compuesto de la etapa 3 se hizo reaccionar con 3-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo en analogía a la etapa 1 del ejemplo 94. A partir del intermedio obtenido, se preparó el compuesto del título en analogía a la etapa 1 del ejemplo 15.
LC/MS (método LC1): T.r. = 1,28 min; m/z = 520,1 [MH^+]

Ejemplo 211
Ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-octahidro-indeno-2-carboxílico

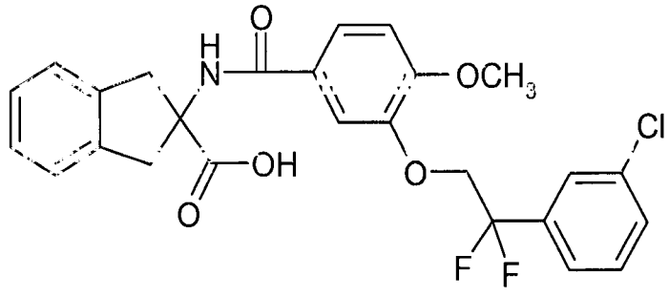


Se disolvió cautelosamente cloruro de acetilo (22 mg, 0,282 mmol) en etanol (2 ml). Se añadieron ácido 2-aminoindano-2-carboxílico (50 mg, 0,282 mmol) y dióxido de platino (25 mg), y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente a una presión de hidrógeno de 5 bar durante 5 h. La disolución se filtró sobre un pequeño tapón de celite y se evaporó a sequedad. Para la conversión al éster metílico de ácido 2-amino-octahidroindeno-2-carboxílico, el residuo se suspendió en metanol (2 ml), se añadió cloruro de tionilo (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a sequedad para proveer 99 mg de material bruto, que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente. A partir del intermedio obtenido, se preparó el compuesto del título en analogía a la etapa 1 del ejemplo 15 e hidrólisis del grupo éster en analogía al ejemplo 2.

^{1}H-NMR: δ = 12,0 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 7,48 (dd, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,22-7,16 (m, 2H); 7,11 (d, 1H), 7,04 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 4,18 (t, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,01 (t, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,20-2,00 (m, 6H); 1,53-1,40 (m, 6H); 1,32 -1,20 (m, 2 H)

Ejemplo 212

Ácido 2-{3-[2-(3-cloro-fenil)-2,2-difluoro-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



Etapa 1: 2-(3-Cloro-fenil)-2,2-difluoro-etanol

Se disolvieron 1,00 g (4,26 mmol) éster etílico de ácido (3-cloro-fenil)-difluoro-acético (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2006/122788) en 100 ml de metanol y se trataron en un baño de hielo con 120 mg (0,75 mmol) de borohidruro de sodio. Después de agitar durante una noche, la

mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/metanol 98:2) para dar 700 mg del compuesto del título.

Etapa 2: Éster 2-(3-cloro-fenil)-2,2-difluoro-etílico de ácido trifluorometanosulfónico

Se disolvieron 700 mg (3,64 mmol) del compuesto de la etapa 1 en 10 ml de DCM y se trataron a 0°C con 78 µl (4,36 mmol) de EDIA y 1,23 g (4,36 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico. Después de completar la reacción (controlada por cromatografía en capa fina (DCM/metanol 98:2), la mezcla se vertió en agua y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó una vez con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM) para dar 450 mg del compuesto del título.

Etapa 3: Éster metílico del ácido 2-{3-[2-(3-cloro-fenil)-2,2-difluoro-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

A una mezcla de 230 mg (0,67 mmol) de éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico y 227 mg (1,62 mmol) de carbonato de potasio en 6 ml de acetona y 1,7 ml de DMF se le añadió lentamente una solución de 437 mg (1,65 mmol) del compuesto de la etapa 2. La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente y después se evaporó. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN) para dar 20 mg del compuesto del título.

Etapa 4: Ácido 2-{3-[2-(3-cloro-fenil)-2,2-difluoro-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

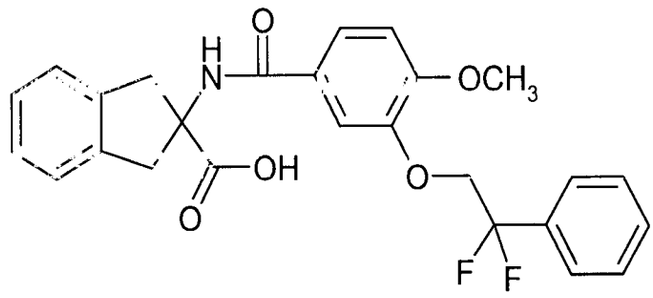
Se añadieron 20 mg del compuesto de la etapa 3 en 5 ml de una mezcla de THF y agua (9:1), y se añadieron 1,9 mg (77,5 µmol) de hidróxido de litio. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 d, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/metanol 95:5) y RP HPLC (gradiente agua/ACN) para dar 8 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,64 min; m/z = 502,10 [MH^+]

^{1}H-NMR: δ = 12,45 (br s, 1H); 8,62 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,50-7,65 (m, 4H); 7,48 (s, 1H), 7,23 (m, 2H) 7,17 (m, 2H); 7,04 (d, 1H); 4,65 (t, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,59 (d, 2H); 3,38 (d, 2H)

Ejemplo 213

Ácido 2-[3-(2,2-difluoro-2-fenil-etoxi)-4-metoxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



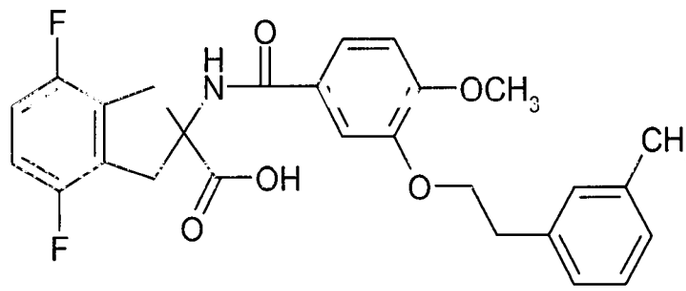
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 212, comenzando por 2,2-difluoro-2-fenil-etanol.

LC/MS (método LC1): T.r. = 1,53 min; m/z = 468,15 [MH^+]

^{1}H-NMR: δ = 12,45 (br s, 1H); 8,62 (s, 1H); 7,64 (d, 2H); 7,46-7,59 (m, 5H); 7,22 (m, 2H) 7,17 (m, 2H); 7,04 (d, 1H); 4,60 (t, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,58 (d, 2H), 3,38 (d, 2H)

Ejemplo 214

Ácido 4,7-difluoro-2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: (3,6-Difluoro-2-hidroximetil-fenil)-metanol

Se suspendió hidruro de aluminio y litio (792 mg, 19,8 mmol) en THF (6 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución de 4,7-difluoro-isobenzofuran-

1,3-diona (730 mg, 3,97 mmol) en THF (6 ml) durante 5 min. Después de completar la reacción (5 min), se añadió éter dietílico (30 ml). Después, se añadieron 2 ml de EA con el fin de descomponer el exceso de hidruro de aluminio y litio, y luego se añadió lentamente agua hasta que precipitaron las sales de alúmina. El sobrenadante se decantó y el precipitado se lavó dos veces con EA. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad para dar 360 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 7,16 (t, 2H), 5,13 (t, 2H); 4,60 (d, 4H)

Etapa 2: 2,3-Bis-clorometil-1,4-difluoro-benceno

El compuesto de la etapa 1 (360 mg, 2,07 mmol) se disolvió en cloruro de acetilo (2,3 ml) en un vial. Después de 10 min, se añadió cloruro de zinc (843 mg, 6,21 mmol) y la mezcla se calentó hasta 130°C en un reactor de microondas durante 30 min. Después de enfriar, la mezcla se repartió entre éter dietílico y solución saturada de hidrógenocarbonato sódico, y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad para proveer 200 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 7,40 (t, 2H), 4,90 (s, 4H).

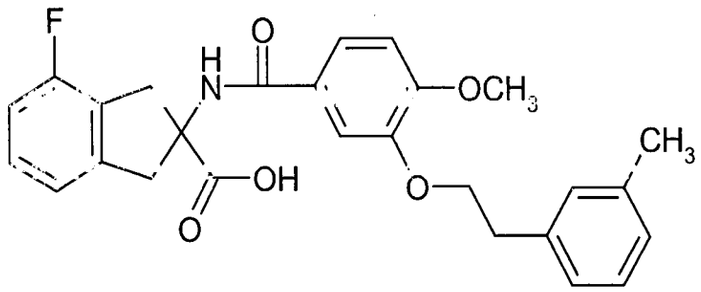
Etapa 3: Ácido 4,7-difluoro-2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 2 se transformó en el compuesto del título, en analogía a los ejemplos 97 y 98.

LC/MS (Método LC13): T.r. = 2,60 min; m/z = 482,2 [MH^+]

Ejemplo 215

Ácido 4-fluoro-2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

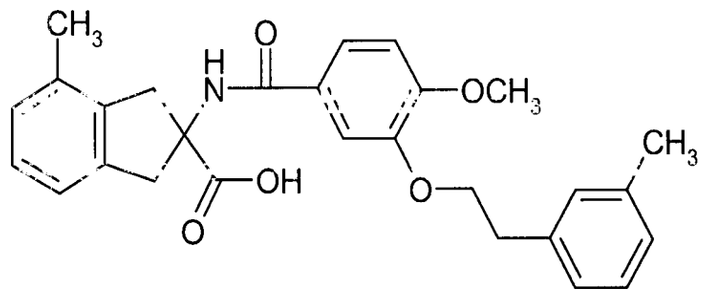


El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 214, comenzando por (3-fluoro-2-hidroximetil-fenil)-metanol.

LC/MS (Método LC11): T.r. = 1,91 min; m/z = 464,2 [MH^+]

Ejemplo 216

Ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-4-metil-indano-2-carboxílico

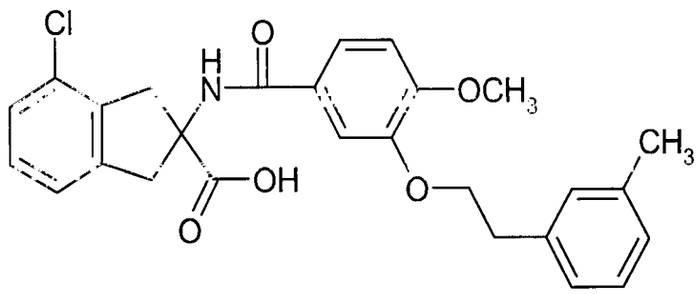


El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 214, comenzando por 4-metil-isobenzofuran-1,3-diona.

LC/MS (Método LC12): T.r. = 3,74 min; m/z = 460,2 [MH^+]

Ejemplo 217

Ácido 4-cloro-2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

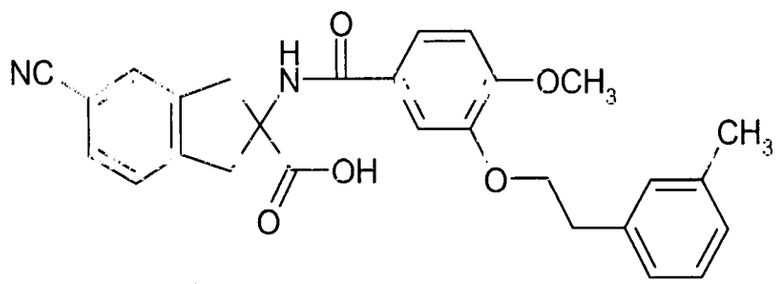


El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 214, comenzando por 4-cloro-isobenzofuran-1,3-diona.

LC/MS (Método LC13): T.r. = 2,67 min; m/z = 480,2 [MH^+]

Ejemplo 218

Ácido 5-ciano-2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster etílico de ácido 5-bromo-2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

Comenzando por 5-bromo-3H-isobenzofuran-1-ona, se preparó el intermedio 4-bromo-1,2-bis-clorometil-benceno en analogía a las etapas 1 y 2 del ejemplo 214. Este intermedio se transformó en el compuesto del título en analogía al ejemplo 97.

LC/MS (Método LC13): T.r. = 3,03 min; m/z = 552,2 [MH^+]

Etapa 2: Éster etílico de ácido 5-ciano-2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 1 (50 mg, 0,091 mmol) se añadió a una mezcla de cianuro de zinc (10,6 mg, 0,091 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,2 mg, 0,004 mmol) en DMF (0,16 ml) a 150°C y se agitó durante 2 h. Después de enfriar, se

añadió éter metil terc-butílico y la mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se lavó con agua, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó a sequedad para proveer el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

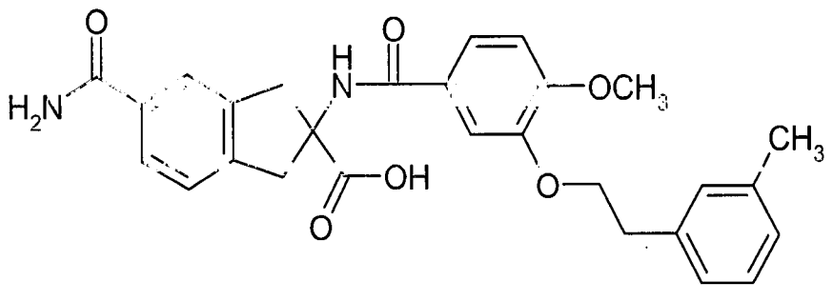
Etapa 3: Ácido 5-ciano-2-[4-metil-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 2 se transformó en el compuesto del título por hidrólisis en analogía a la etapa 3 del ejemplo 94.

LC/MS (Método LC13): T.r. = 2,54 min; m/z = 471,3 [MH^+]

Ejemplo 219

Ácido 5-carbamoil-2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

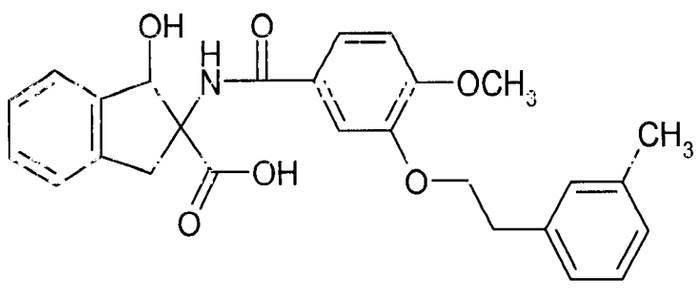


El compuesto de la etapa 2 del ejemplo 218 se transformó en el compuesto del título por hidrólisis análogamente al ejemplo 98 (tiempo de hidrólisis 3 horas).

LC/MS (método LC14): T.r. = 3,68 min; m/z = 489,3 [MH^+]

Ejemplo 220

Ácido 1-hidroxi-2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster etílico de ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-1-oxo-indano-2-carboxílico

Se hizo reaccionar éster etílico de ácido 2-amino-1-oxo-indano-2-carboxílico (L. Benati et al., J. Org. Chem. 64 (1999), 7836-7841) (460 mg, 2,10 mmol) con ácido 4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico en analogía a la etapa 2 del ejemplo 13 para proveer 0,331 g del compuesto del título.

LC/MS (Método LC12): T.r. = 4,09 min; m/z = 488,2 [MH^+]

Etapa 2: Éster etílico de ácido 1-hidroxi-2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 1 (0,439 g, 0,900 mmol) se disolvió en THF (4 ml). La mezcla se enfrió hasta -30°C y se añadió borohidruro de sodio (35 mg, 0,90 mmol) seguido de adición gota a gota de metanol. Después de 30 min, la mezcla se repartió entre éter dietílico y ácido clorhídrico 2 N, se extrajo la fase acuosa con éter dietílico, se secaron las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente HEP/EA) para dar el compuesto del título en forma de una mezcla de estereoisómeros.

LC/MS (Método LC12): T.r. = 3,77 min; m/z = 490,3 [MH^+]

Etapa 3: Ácido 1-hidroxi-2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 2 se hidrolizó en analogía al ejemplo 2. La purificación por RP HPLC (gradiente agua/ACN) proporcionó uno de los diastereómeros (diastereómero A) del compuesto del título en forma pura (como racemato) y una mezcla del otro diastereómero con el diastereómero A (estereoquímica relativa de los diastereómeros desconocida).

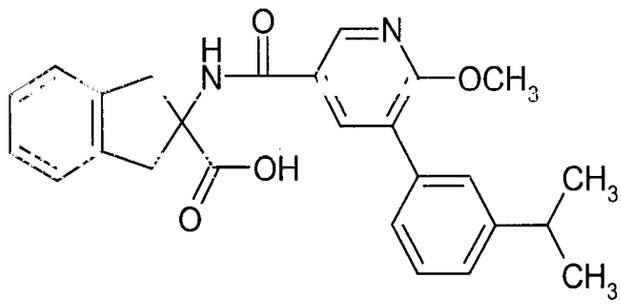
Diastereómero A:

LC/MS (Método LC12): T.r. = 3,43 min; m/z = 462,2 [MH^+]

^{1}H-NMR: δ = 12,1 (br s, 1H); 8,43 (s, 1H); 7,48 (dd, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,32 (dd, 1H); 7,28-7,13 (m, 5H); 7,10 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,00 (d, 1H); 5,70 (s a, 1H); 5,40 (s, 1H); 4,16 (t, 2H); 3,90 (d, 1H); 3,09 (d, 1H); 3,00 (t, 2H); 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 221

Ácido 2-{[5-(3-isopropil-fenil)-6-metoxi-piridina-3-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster metílico de ácido 5-(3-isopropil-fenil)-6-metoxi-nicotínico

Bajo una atmósfera de argón, se suspendió una mezcla de éster metílico de ácido 5-bromo-6-metoxi-nicotínico (W. J. Thompson y J. Gaudino, J. Org. Chem. 49 (1984), 5237-5243) (100 mg, 0,406 mmol), ácido 3-isopropilfenilborónico (73 mg, 0,447 mmol), tetrafluoroborato de tri-(terc-butil)fosfonio (7 mg, 0,024 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (11 mg, 0,012 mmol) y fluoruro de potasio (78 mg, 1,34 mmol) en un matraz en dioxano (1,5 ml) y se calentó hasta 45°C durante 3 h. Después de enfriar, se filtró sobre un pequeño tapón de gel de sílice y se evaporó a sequedad. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (gradiente HEP/EA) y la posterior RP HPLC (gradiente agua/ACN) proporcionaron 63 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC13): T.r. = 2,95 min; m/z = 286,1 [MH^+]

Etapa 2: Ácido 5-(3-isopropil-fenil)-6-metoxi-nicotínico

El compuesto de la etapa 1 (60 mg, 0,63 mmol) se hidrolizó en analogía a la etapa 3 del ejemplo 94 para dar 57 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC13): T.r. = 2,48 min; m/z = 272,1 [MH^+]

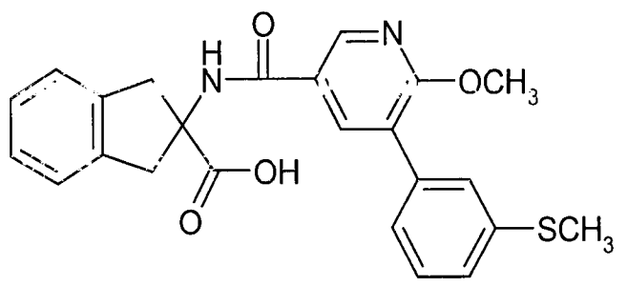
Etapa 3: Ácido 2-{[5-(3-isopropil-fenil)-6-metoxi-piridina-3-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 2 se hizo reaccionar con hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico en analogía a la etapa 2 del ejemplo 13, y el éster obtenido se hidrolizó en analogía al ejemplo 2.

LC/MS (método LC14): T.r. = 3,52 min; m/z = 431,2 [MH^+]

Ejemplo 222

Ácido 2-{[6-metoxi-5-(3-metilsulfanil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster metílico de ácido 2-[(5-bromo-6-metoxi-piridina-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico

Se hidrolizó éster metílico de ácido 5-bromo-6-metoxi-nicotínico (W. J. Thompson y J. Gaudino, J. Org. Chem. 49 (1984), 5237-5243) (2,00 g, 8,13 mmol) en analogía al ejemplo 2. El ácido obtenido se hizo reaccionar con hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico en analogía a la etapa 2 del ejemplo 13.

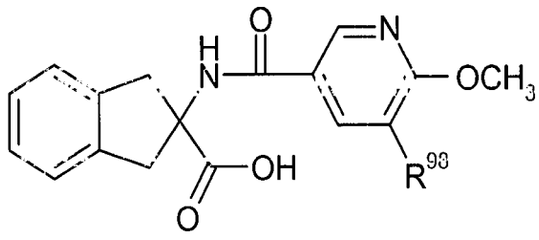
LC/MS (método LC14): T.r. = 3,28 min; m/z = 405,0 [MH^+]

Etapa 2: Ácido 2-{[6-metoxi-5-(3-metilsulfanil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 1 se hizo reaccionar con ácido 3-metilsulfanil-fenilborónico en analogía a la etapa 1 del ejemplo 221. El éster intermedio se hidrolizó en analogía al ejemplo 2.

LC/MS (método LC14): T.r. = 3,30 min; m/z = 435,1 [MH^+]

En analogía al ejemplo 221 y al ejemplo 222, respectivamente, los compuestos de ejemplo de fórmula Iv mencionados en la tabla 8 se prepararon usando el respectivo ácido fenilborónico sustituido. Si la reacción de acoplamiento de paladio inicial en la preparación análogamente al 221 no procedió satisfactoriamente, se repitió una vez más. Los compuestos se pueden denominar como ácido 2-{[5-(fenilo sustituido)-6-metoxi-piridina-3-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico, por ejemplo como ácido 2-{[6-metoxi-5-(3-metil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico en el caso del ejemplo 224.



Iv

Tabla 8. Compuestos de ejemplo de fórmula Iv

Ejemplo	R^{98}	Prepa-ración	Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
223	3-cloro-fenilo	(a)	LC14	423,1	3,00
224	3-metilfenilo	(a)	LC12	403,1	3,57
225	2-cloro-fenilo	(a)	LC12	423,0	3,49
226	4-cloro-fenilo	(a)	LC17	423,3	4,79
227	2-cloro-3-trifluorometil-fenilo	(a)	LC14	457,1	3,43
228	2,3-dicloro-fenilo	(a)	LC12	457,1	3,65

Ejemplo	R^{98}	Prepa-ración	Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
229	3,4,5-trifluoro-fenilo	(b)	LC12	443,2	3,68
230	2-fluoro-3-trifluorometil-fenilo	(b)	LC14	475,1	3,46
231	3-dimetilaminosulfonilamino-fenilo	(b)	LC14	511,2	2,94
232	3-cloro-4-trifluorometil-fenilo	(b)	LC16	978,9 (c)	4,99
233	3-etilsulfanil-fenilo	(b)	LC12	449,2	3,70
234	3-trifluorometoxi-fenilo	(b)	LC17	473,2	4,89
235	3-cloro-5-trifluorometil-fenilo	(b)	LC14	491,2	3,71
236	3-ciano-fenilo	(b)	LC12	414,2	3,30

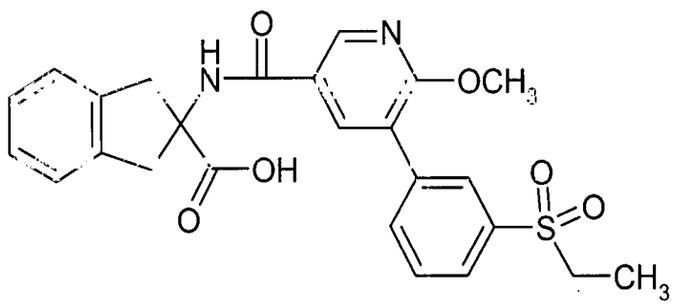
(a) preparación en analogía al ejemplo 221

(b) preparación en analogía al ejemplo 222

(c) $[(2M-H)^-]$ en lugar de $[MH^+]$

Ejemplo 237

Ácido 2-{[5-(3-etanosulfonil-fenil)-6-metoxi-piridina-3-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico

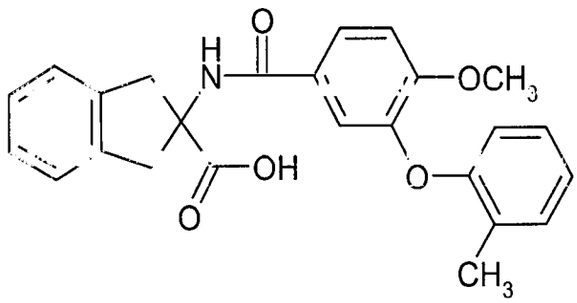


El compuesto del ejemplo 233 (50 mg, 0,11 mmol) se disolvió en ácido acético (3,8 ml). Se añadió peróxido de hidrógeno (solución al 30 % en agua, 0,034 ml, 0,33 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se repartió entre EA y una solución acuosa de sulfito de sodio (concentración de aproximadamente 1 %). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por medio de RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN). Después de la evaporación de la fracción de producto, el residuo se agitó con una mezcla de éter dietílico/HEP, se filtró y se secó a vacío.

LC/MS (método LC14): T.r. = 3,88 min; m/z = 481,2 [MH^+]

Ejemplo 238

Ácido 2-(4-metoxi-3-o-toliloxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Ácido 4-metoxi-3-o-toliloxi-benzoico

Se suspendieron carbonato de potasio (1,20 g, 8,66 mmol), o-cresol (468 mg, 4,33 mmol), cobre en polvo (28 mg, 0,43 mmol) y ácido 3-bromo-4-metoxibenzoico (1,00 g, 4,33 mmol) en DMF (5 ml) y se calentó hasta 165°C durante una noche. Se añadieron carbonato de potasio (1,20 g, 8,66 mmol) y o-cresol (468 mg, 4,33 mmol) nuevamente una vez y se siguió calentando durante otras 2 h. La mezcla bruta se repartió entre EA y ácido clorhídrico 2 N, se extrajo la fase acuosa con EA y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente HEP/EA) para dar 600 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC14): T.r. = 3,00 min; m/z = 300,1 [$(M+CH_3CN+H)^+$]

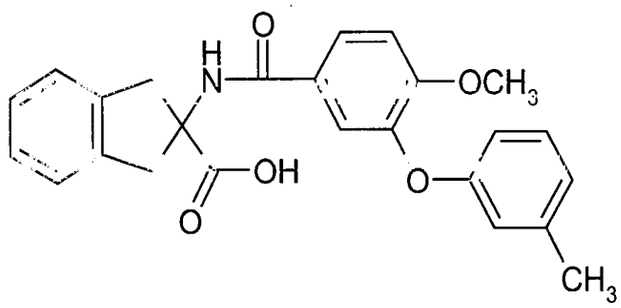
Etapa 2: Ácido 2-(4-metoxi-3-o-toliloxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 1 se hizo reaccionar con hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-aminoindano-2-carboxílico análogamente a la etapa 2 del ejemplo 13. El éster se hidrolizó en analogía al ejemplo 2.

LC/MS (Método LC12): T.r. = 3,57 min; m/z = 418,1 [MH^+]

Ejemplo 239

Ácido 2-(4-metoxi-3-m-toliloxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

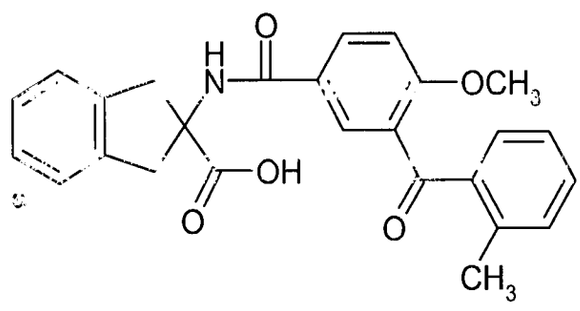


El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 238, usando m-cresol en lugar de o-cresol.

LC/MS (Método LC12): T.r. = 3,54 min; m/z = 418,1 [MH^+]

Ejemplo 240

Ácido 2-[4-metoxi-3-(2-metil-benzoil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster metílico de ácido 4-metoxi-3-(2-metil-benzoil)-benzoico

Se disolvieron éster metílico de ácido 4-metoxibenzoico (5,00 g, 30,1 mmol) y se añadió cautelosamente cloruro de 2-metilbenzoílo (4,88 g, 31,6 mmol) en clorobenceno (10 ml), cloruro de estaño(IV) (9,41 g, 36,1 mmol), y la mezcla se calentó hasta 140°C durante 3 h. La adición del cloruro de ácido y tetracloruro de estaño se repitió dos veces, y la mezcla se calentó posteriormente hasta 140°C durante 3 h cada vez. La mezcla fue vertida en 300 ml de hielo/agua y extraída con DCM. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente HEP/EA) y después por RP HPLC (gradiente agua/ACN) para proporcionar 200 mg del compuesto del título.

^{1}H-NMR: δ = 8,12 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H); 7,71 (d, 1H); 7,50-7,41 (m, 1H); 7,31-7,22 (m, 2H); 7,06 (d, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 2,42 (s, 3H).

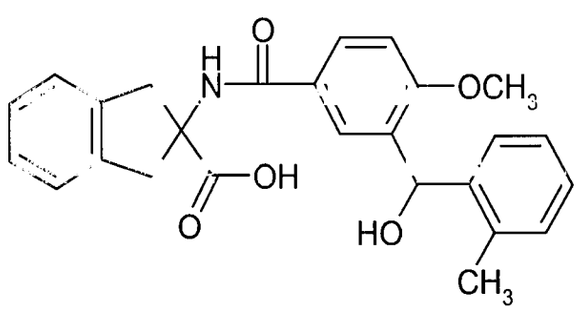
Etapa 2: Ácido 2-[4-metoxi-3-(2-metil-benzoil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 1 se hidrolizó en analogía al ejemplo 2 y el ácido obtenido se hizo reaccionar con hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico en analogía a la etapa 2 del ejemplo 13. El éster se hidrolizó en analogía al ejemplo 2.

LC/MS (método LC14): T.r. = 3,16 min; m/z = 430,1 [MH^+]

Ejemplo 241

Ácido 2-[3-(hidroxi-o-tolil-metil)-4-metoxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



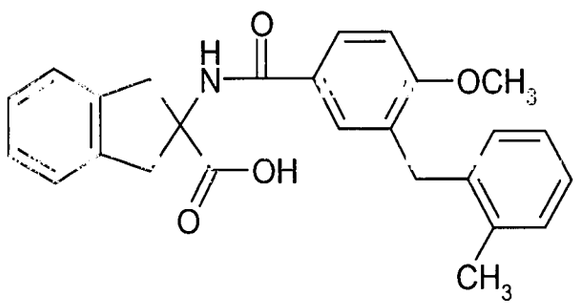
El compuesto del ejemplo 240 (70 mg, 0,163 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol (1,5 ml) y etanol (1,5 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió

borohidruro de sodio (18,9 mg, 0,49 mmol) en dos lotes y la mezcla se dejó reaccionar con enfriamiento con hielo hasta completar (3 h). Los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió entre éter dietílico y ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico y las fases orgánicas reunidas se secaron y evaporaron. El residuo se purificó por RP HPLC (gradiente agua/ACN) para dar 13 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC12): T.r. = 3,22 min; m/z = 432,2 [MH^+]

Ejemplo 242

Ácido 2-[4-metoxi-3-(2-metil-bencil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

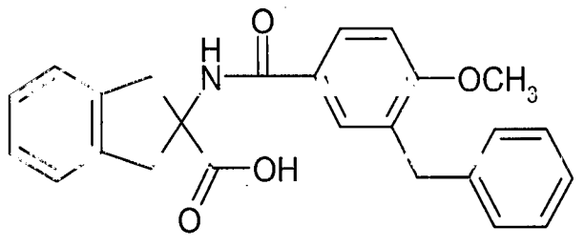


El compuesto del ejemplo 241 (32 mg, 0,074 mmol) se disolvió en etanol (10 ml), se añadió paladio (10 %) sobre carbono (10 mg), y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante 1 h a una presión de hidrógeno de 5 bar. Después de completar la reacción, la mezcla se filtró sobre gel de sílice y se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó a vacío para dar 25 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC14): T.r. = 3,45 min; m/z = 416,3 [MH^+]

Ejemplo 243

Ácido 2-[4-metoxi-3-bencil-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

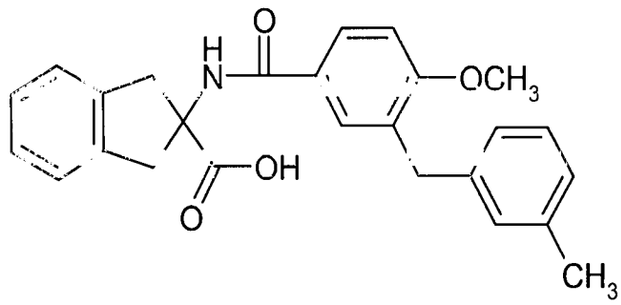


El compuesto del título se preparó en analogía a los ejemplos 240, 241 y 242.

LC/MS (método LC14): T.r. = 3,33 min; m/z = 402,2 [MH^+]

Ejemplo 244

Ácido 2-[4-metoxi-3-(3-metil-bencil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

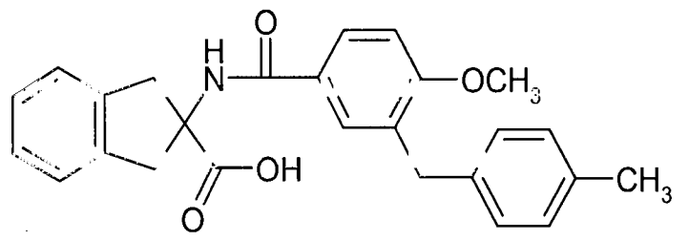


El compuesto del título se preparó en analogía a los ejemplos 240, 241 y 242.

LC/MS (Método LC12): T.r. = 3,74 min; m/z = 416,1 [MH^+]

Ejemplo 245

Ácido 2-[4-metoxi-3-(4-metil-bencil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

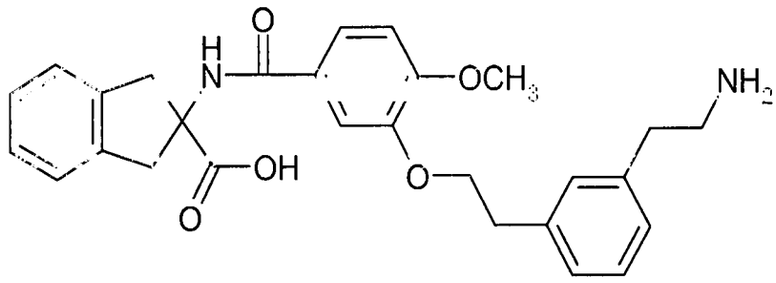


El compuesto del título se preparó en analogía a los ejemplos 240, 241 y 242.

LC/MS (Método LC12): T.r. = 3,68 min; m/z = 416,2 [MH^+]

Ejemplo 246

Ácido 2-(3-{2-[3-(2-amino-etil)-fenil]-etoxi}-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster metílico de ácido 2-(3-{2-[3-(2-azido-etil)-fenil]-etoxi}-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

Se disolvieron 300 mg (0,613 mmol) de éster metílico de ácido 2-(3-{2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etoxi}-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico (intermedio de éster metílico del ejemplo 27) y trifenilfosfina (0,241 g, 0,920 mmol) en THF (5 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron en secuencias azida de difenilfosforilo (0,258 g, 0,920 mmol) y DIAD (0,198 g, 0,920 mmol), se eliminó el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente HEP/EA) para proveer 0,188 g del compuesto del título.

LC/MS (método LC14): T.r. = 3,68 min; m/z = 515,3 [MH^+]

Etapa 2: Éster metílico de ácido 2-(3-{2-[3-(2-amino-etil)-fenil]-etoxi}-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 1 (0,185 mg, 0,360 mmol) y trifenilfosfina (0,149 g, 0,539 mmol) se disolvieron en una mezcla de 3 ml de THF y 3 ml de agua, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente DCM/metanol/28 % amoniaco, 70:30:0 a 0:100:0 a 0:90:10) para proveer 0,17 g del compuesto del título.

LC/MS (método LC14): T.r. = 2,68 min; m/z = 489,2 [MH^+]

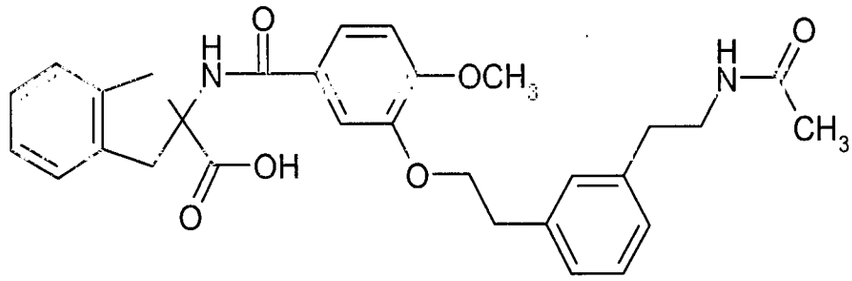
Etapa 3: Ácido 2-(3-{2-[3-(2-amino-etil)-fenil]-etoxi}-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 2 (85 mg, 0,174 mmol) se hidrolizó en analogía al ejemplo 2 para dar 31 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC12): T.r. = 2,68 min; m/z = 475,2 [MH^+]

Ejemplo 247

Ácido 2-(3-{2-[3-(2-acetilamino-etil)-fenil]-etoxi}-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

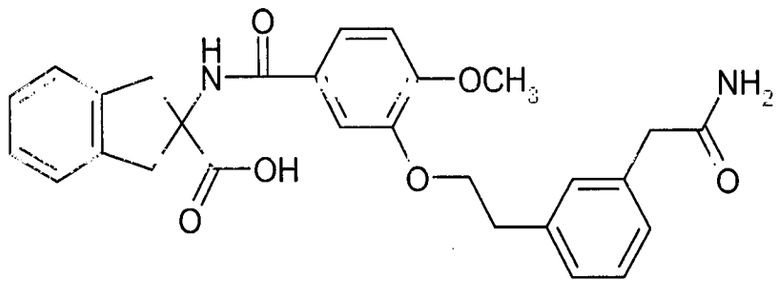


El compuesto de la Etapa 2 del ejemplo 246 (85 mg, 0,174 mmol) se disolvió en anhídrido acético y se agitó a reflujo durante 30 min. Se añadió exceso de agua y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 10 min. Después de enfriar, la mezcla se extrajo con EA, los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por RP HPLC (gradiente agua/ACN) para dar el éster metílico del compuesto del título. La hidrólisis de este éster en analogía al ejemplo 2 proporcionó 17 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC16): T.r. = 3,95 min; m/z = 1031,2 [$(2M-H)^-$]

Ejemplo 248

Ácido 2-{3-[2-(3-carbamoilmetil-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Ácido (3-metoxicarbonilmetil-fenil)-acético

Se suspendió ácido (3-carboximetil-fenil)-acético (7,4 g, 38,1 mmol) en metanol (20 ml). Se añadió cloruro de tionilo (4,5 g, 38 mmol) a aproximadamente -30°C (reacción vigorosa), y la mezcla se agitó posteriormente a temperatura ambiente durante 90 min. Después de completar la reacción, la mezcla se evaporó a sequedad para proveer el diéster en forma de un aceite amarillo. Este material se disolvió en metanol (20 ml), se añadió hidróxido de litio sólido (0,948 g, 1 equivalente) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la evaporación del metanol, el residuo se repartió entre ácido clorhídrico 2 N y EA y la fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. La mezcla bruta de diéster, monoéster y ácido dicarboxílico se purificó por RP HPLC (gradiente agua/ACN) para proveer 3,1 g del compuesto del título.

LC/MS (Método LC16): T.r. = 3,18 min; m/z = 415,3 [(2M-H)$^-$]

Etapa 2: Éster metílico de ácido (3-carbamoilmetil-fenil)-acético

El compuesto de la etapa 1 (0,4 g, 1,92 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (2,7 ml) y se agitó a 60°C durante 1 h. Los volátiles se evaporaron y el residuo se disolvió en DCM y se añadió a una mezcla agitada de EA y amoniaco acuoso al 28 %. Después de completar la reacción, la mezcla se repartió entre agua y EA, y la fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad para proveer 0,278 g del compuesto del título.

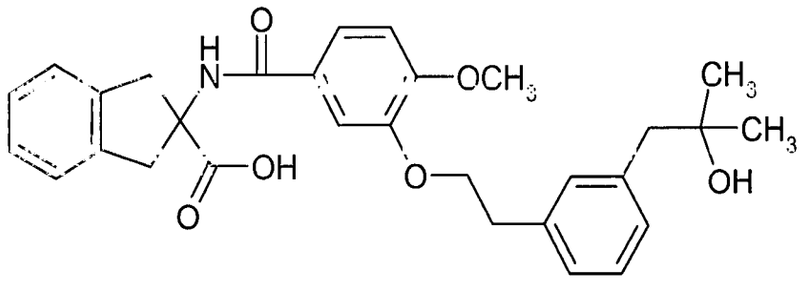
LC/MS (Método LC16): T.r. = 2,56 min; m/z = 252,0 [(M+HCOOH-H)$^-$]

Etapa 3: 2-[3-(2-Hidroxi-etil)-fenil]-acetamida

El compuesto de la etapa 2 (0,151 g, 0,729 mmol) se disolvió en 0,5 ml de THF y se añadió a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (58 mg, 1,46 mmol) en THF (1,5 ml) a -78° C. Después de 2 min, se añadió éter dietílico (6 ml), seguido de EA (0,2 ml). Después de calentar hasta temperatura ambiente, se añadió agua lentamente hasta que las sales de alúmina formaron una suspensión espesa desde la cual pudo decantarse fácilmente el sobrenadante. La suspensión se lavó repetidas veces con EA. Los extractos reunidos se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad para proveer 0,101 g del compuesto del título.
LC/MS (Método LC15): T.r. = 2,40 min; m/z = 180,2 [MH^+]

Etapa 4: Ácido 2-{3-[2-(3-carbamoilmetil-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico
El compuesto de la etapa 3 se transformó en el compuesto del título en analogía a la etapa 3 del ejemplo 15, seguido de hidrólisis en analogía al ejemplo 3.
LC/MS (Método LC12): T.r. = 2,93 min; m/z = 489,3 [MH^+]

Ejemplo 249
Ácido 2-(3-{2-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-etoxi}-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico



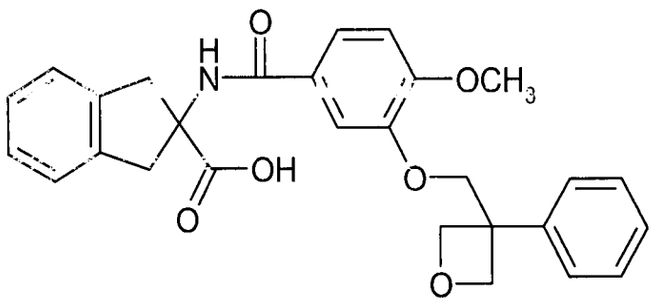
Etapa 1: Ácido [3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-acético
Se disolvió ácido (3-metoxicarbonilmetil-fenil)-acético (500 mg, 2,40 mmol) en THF (3,5 ml) y se añadió lentamente cloruro de metilmagnesio (2,8 ml, solución 3 M en THF) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, la reacción se completó. Se añadió agua cautelosamente y la mezcla se repartió entre EA y ácido

clorhídrico 2 N. La fase acuosa se extrajo con EA, y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por RP HPLC (gradiente agua/ACN) para dar 0,34 g del compuesto del título.
LC/MS (Método LC16): T.r. = 2,92 min; m/z = 415,2 [(2M-H)$^-$]

Etapa 2: 1-[3-(2-Hidroxi-etil)-fenil]-2-metil-propan-2-ol
El compuesto de la etapa 1 (0,132 g, 0,634 mmol) se disolvió en THF (0,5 ml) y se añadió a una suspensión a reflujo de hidruro de aluminio y litio (122 mg, 3,1 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a reflujo y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió éter dietílico (6 ml), seguido de EA (0,4 ml). Después se añadió agua lentamente hasta que las sales de alúmina formaron una suspensión espesa desde la cual pudo decantarse fácilmente el sobrenadante. La suspensión se lavó repetidas veces con EA, los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por RP HPLC (gradiente agua/ACN) para dar 49 mg del compuesto del título.
^{1}H-NMR: δ = 7,15 (t, 1H), 7,06-7,00 (m, 3H); 4,59 (t, 1H); 4,23 (s, 1H); 3,58 (dt, 2H), 2,69 (t, 2H); 2,60 (s, 2H); 1,04 (s, 6H).

Etapa 3: Ácido 2-(3-{2-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-etoxi}-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico
El compuesto de la etapa 2 se transformó en el compuesto del título en analogía a la etapa 3 del ejemplo 15, seguido de hidrólisis en analogía al ejemplo 2.
LC/MS (método LC14): T.r. = 3,05 min; m/z = 504,2 [MH$^+$]

Ejemplo 250
Ácido 2-[4-metoxi-3-(3-fenil-oxetan-3-ilmetoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico
Ácido acético

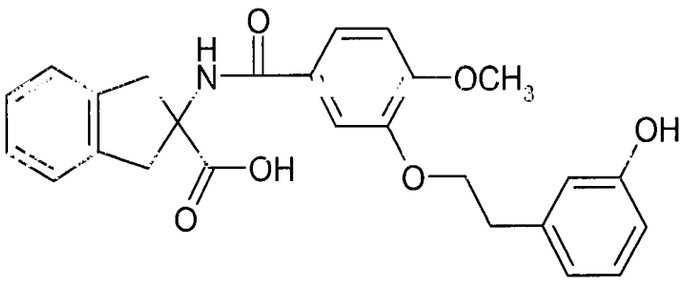


El compuesto de la etapa 2 del ejemplo 15 y (3-fenil-oxetan-3-il)-metanol (S. Kanoh et al., Tetrahedron 58 (2002), 7065-7074) se hicieron reaccionar en analogía a la etapa 3 del ejemplo 15, y el éster metílico obtenido se hidrolizó análogamente al ejemplo 16.

LC/MS (método LC14): T.r. = 3,10 min; m/z = 474,4 [MH^+]

Ejemplo 251

Ácido 2-{3-[2-(3-hidroxi-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster 3-(2-hidroxi-etil)-fenílico de ácido acético

Se disolvió 2-(3-hidroxifenil)etanol (400 mg, 2,90 mmol) en una mezcla de 4 ml de dioxano y 4 ml de agua, y se añadió hidrógenocarbonato sódico (2,43 g, 29 mmol) seguido de anhídrido acético (2,96 g, 29 mmol) con enfriamiento en hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y luego se repartió entre EA y ácido clorhídrico 2 N. La fase acuosa se extrajo con EA, las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad para proveer el compuesto del título bruto, que se usó sin purificación adicional.

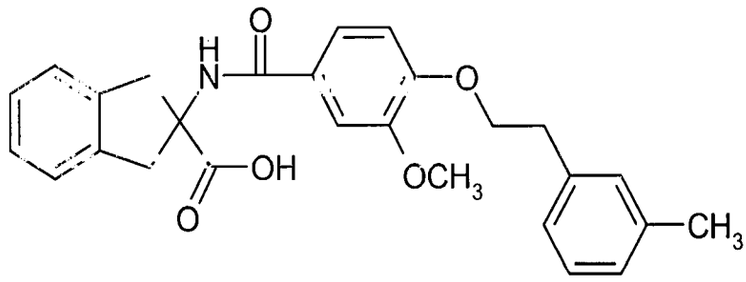
Etapa 2: Ácido 2-{3-[2-(3-hidroxi-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 1 y el compuesto de la etapa 2 del ejemplo 15 se hicieron reaccionar en analogía a la etapa 3 del ejemplo 15 y el éster obtenido se hidrolizó en analogía al ejemplo 16.

LC/MS (Método LC12): T.r. = 3,17 min; m/z = 448,2 [MH^+]

Ejemplo 252

Ácido 2-[3-metoxi-4-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster etílico de ácido 3-acetoxi-4-hidroxi-benzoico

Se disolvió éster etílico de ácido 3,4-dihidroxi-benzoico (550 mg, 3,02 mmol) en DMF (5 ml), terc-butóxido de potasio (210 mg, 2,87 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió anhídrido acético (339 mg, 3,32 mmol) y se siguió agitando durante 10 min. La mezcla se repartió entre EA y ácido clorhídrico 2 N, y la fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre cloruro de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por medio de RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN).

LC/MS (Método LC15): T.r. = 3,97 min; m/z = 225,2 [MH^+]

Etapa 2: Éster etílico de ácido 3-acetoxi-4-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico

El compuesto de la etapa 1 (350 mg, 1,56 mmol) se hizo reaccionar con 2-m-tolil-etanol en analogía a la etapa 3 del ejemplo 15 para proporcionar 450 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC14): T.r. = 3,86 min; m/z = 343,2 [MH^+]

Etapa 3: Éster metílico de ácido 3-metoxi-4-(2-m-tolil-etoxi)-benzoico

El compuesto de la etapa 2 (150 mg, 0,438 mmol) se disolvió en metanol (3 ml), se añadió terc-butóxido de potasio (73 mg, 0,657 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante una noche. Se añadieron luego carbonato de potasio (60 mg, 0,44 mmol) y yodometano (124 mg, 0,876 mmol) repetidamente, en intervalos de 1 h, agitando a reflujo hasta que se completó la reacción. Los volátiles se evaporaron a vacío, el residuo se repartió entre EA y ácido clorhídrico 2 N, y la fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre cloruro, se decantaron y se evaporaron a sequedad para proveer el compuesto del título.

LC/MS (Método LC15): T.r. = 5,27 min; m/z = 301,2 [MH^+]

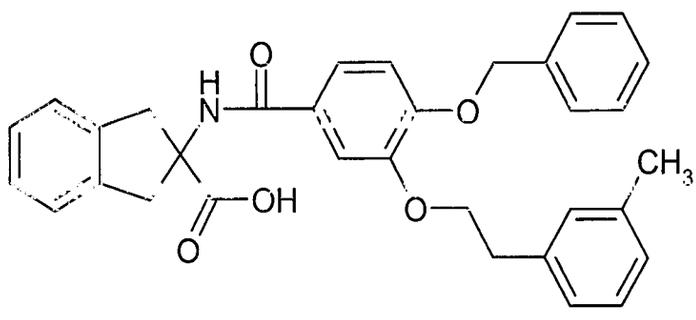
Etapa 4: Ácido 2-[3-metoxi-4-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 3 se hidrolizó análogamente al ejemplo 2, el ácido carboxílico obtenido se hizo reaccionar con éster metílico del ácido 2-aminoindano-2-carboxílico análogamente a la etapa 1 del ejemplo 15, y el éster obtenido se hidrolizó análogamente al ejemplo 2.

LC/MS (método LC14): T.r. = 3,41 min; m/z = 446,1 [MH^+]

Ejemplo 253

Ácido 2-[4-benciloxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster etílico de ácido 3-acetoxi-4-benciloxi-benzoico

El compuesto de la etapa 1 del ejemplo 252 (20 g, 89,2 mmol) se disolvió en DMF (100 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron carbonato de potasio (18,4 g,

134 mmol) e, inmediatamente después, bromuro de bencilo (15,2 g, 89,2 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, se filtró en una mezcla de ácido clorhídrico 2 N y éter dietílico. El sólido se lavó repetidas veces con éter dietílico. Las fases etéreas reunidas se lavaron con agua, se secaron sobre cloruro de sodio, se decantaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente HEP/EA) para dar 21 g del compuesto del título.

LC/MS (método LC14): T.r. = 3,68 min; m/z = 315,1 [MH^+]

Etapa 2: Éster etílico de ácido 4-benciloxi-3-hidroxi-benzoico

El compuesto de la etapa 1 (10 g, 31,8 mmol) se disolvió en metanol, se añadió carbonato de potasio (88 mg, 0,636 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 2 h. Después de la evaporación a sequedad, el residuo se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

LC/MS (método LC14): T.r. = 3,32 min; m/z = 273,1 [MH^+]

Etapa 3: Éster metílico de ácido 2-[4-benciloxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 2 se hizo reaccionar con 2-m-tolil-etanol en analogía a la etapa 1 del ejemplo 1, y el éster obtenido se hidrolizó en analogía al ejemplo 2. El ácido carboxílico obtenido se hizo reaccionar con éster metílico del ácido 2-amino-indano-2-carboxílico análogamente a la etapa 2 del ejemplo 13.

LC/MS (método LC14): T.r. = 4,05 min; m/z = 536,3 [MH^+]

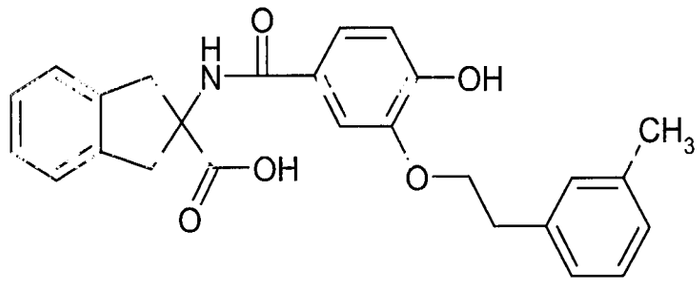
Etapa 4: Ácido 2-[4-benciloxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 3 se hidrolizó en analogía al ejemplo 2.

LC/MS (método LC14): T.r. = 3,79 min; m/z = 522,2 [MH^+]

Ejemplo 254

Ácido 2-[4-hidroxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster metílico de ácido 2-[4-hidroxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 3 del ejemplo 253 (800 mg, 1,49 mmol) se disolvió en EA (15 ml) y se hidrogenó en presencia de paladio (10 %) sobre carbono (200 mg) a una presión de hidrógeno de 5 bar y temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se filtró sobre gel de sílice y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por RP HPLC (gradiente agua/ACN) para dar 300 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC14): T.r. = 3,47 min; m/z = 446,2 [MH^+]

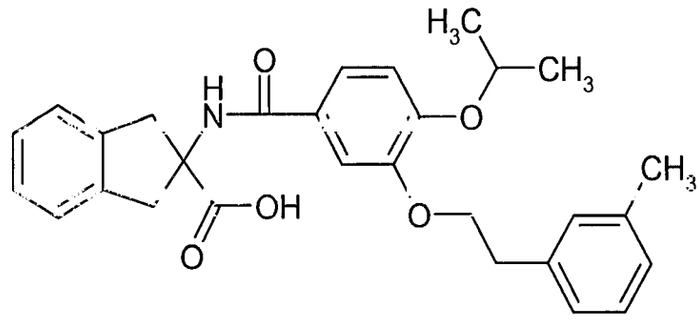
Etapa 2: Ácido 2-[4-hidroxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 1 se hidrolizó en analogía al ejemplo 2.

LC/MS (método LC14): T.r. = 3,22 min; m/z = 432,2 [MH^+]

Ejemplo 255

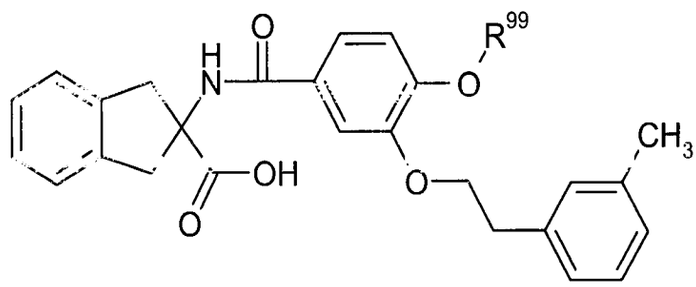
Ácido 2-[4-isopropoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



El compuesto de la etapa 1 del ejemplo 254 se hizo reaccionar con 2-propanol en analogía a la etapa 1 del ejemplo 1, y el éster obtenido se hidrolizó en analogía al ejemplo 2.

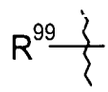
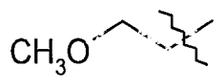
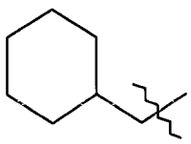
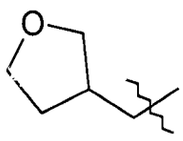
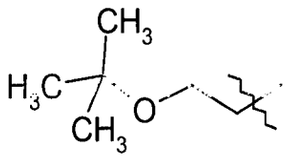
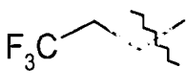
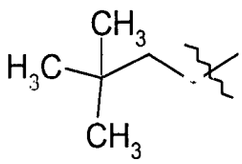
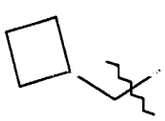
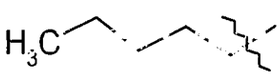
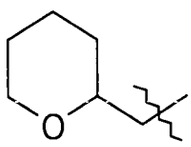
LC/MS (método LC14): T.r. = 3,71 min; m/z = 474,2 [MH^+]

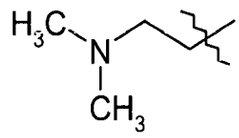
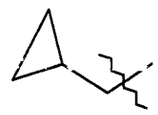
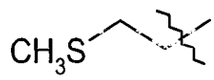
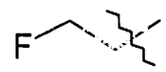
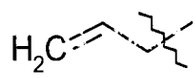
En analogía al ejemplo 255, los siguientes compuestos de ejemplo de fórmula Iw mencionados en la tabla 9 se prepararon usando el respectivo alcohol en lugar de 2-propanol. En las fórmulas de los grupos R^{99} en la tabla 9, la línea cruzada con el símbolo ~~~~ representa el enlace libre mediante el cual el grupo R^{99} está unido al átomo de oxígeno que está unido a la posición 4 del grupo benzoílo representado en la fórmula Iw. Es decir, en la fórmula de la molécula completa, el valor terminal de la línea cruzada con dicho símbolo finaliza en el átomo de oxígeno unido a la posición 4 del grupo benzoílo. Los compuestos se pueden denominar como ácido 2-[4-(R^{99}-oxi)-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico, por ejemplo como ácido 2-[4-ciclopropilmetoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico en el caso del ejemplo 266.



Iw

Tabla 9. Compuestos de ejemplo de fórmula Iw

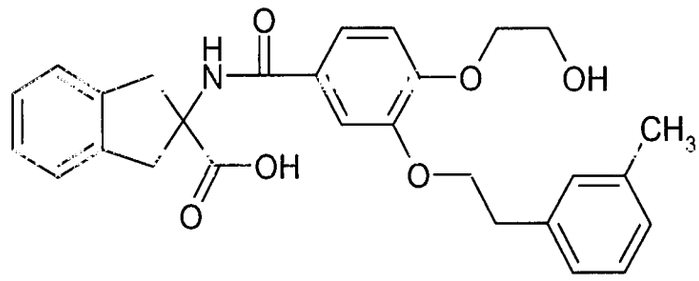
Ejemplo		Método LC/MS	m/z [MH+]	Tiempo de retención [min]
256		LC21	488,3 (a)	4,67
257		LC21	526,4 (a)	5,15
258		LC21	514,3 (a)	4,69
259		LC21	530,3 (a)	4,88
260		LC21	526,2 (a)	4,82
261		LC2	516,2	4,42
262		LC2	500,2	4,29
263		LC12	502,2	4,35
264		LC12	530,2	3,95

Ejemplo	R^{99}	Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
265		LC12	503,2	2,87
266		LC12	486,2	3,93
267		LC12	506,2	3,97
268		LC20	478,2	11,26
269		LC12	472,2	3,93

(a) [$(M-H)^-$] en lugar de [MH^+]

Ejemplo 270

Ácido 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Ácido 2-[4-(2-acetoxi-etoxi)-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 1 del ejemplo 254 (70 mg, 0,157 mmol) se disolvió en DMF (1 ml). Se añadió carbonato de potasio (108 mg, 0,786 mmol) y después acetato de

2-bromoetilo (39 mg, 0,235 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se repartió entre EA y agua. La fase acuosa se extrajo con EA, y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por medio de RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN).

LC/MS (Método LC18): T.r. = 2,59 min; m/z = 532,2 [MH^+]

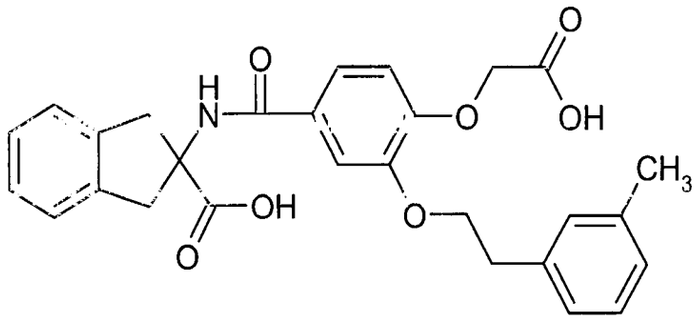
Etapa 2: Ácido 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 1 se hidrolizó en analogía al ejemplo 2, usando 6 equivalentes de hidróxido de litio.

LC/MS (Método LC18): T.r. = 2,21 min; m/z = 476,2 [MH^+]

Ejemplo 271

Ácido 2-[4-carboximetoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

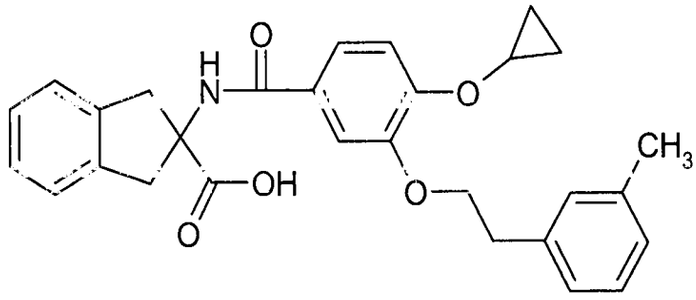


El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 270 a partir del compuesto de la etapa 1 del ejemplo 254 y 2-bromo-acetamida. En la etapa de hidrólisis final, se utilizaron 6 equivalentes de hidróxido de litio, generando la hidrólisis del resto éster y el resto amida.

LC/MS (Método LC18): T.r. = 2,23 min; m/z = 490,1 [MH^+]

Ejemplo 272

Ácido 2-[4-ciclopropoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Ácido 2-[4-(1-fenilsulfanil-ciclopropoxi)-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 1 del ejemplo 254 (50 mg, 0,116 mmol), (1-yodo-ciclopropilsulfanil)-benceno (G. J. Hollingworth et al., Tetrahedron Lett. 40 (1999), 2633-2636) (64 mg, 0,232 mmol) y carbonato de plata (64 mg, 0,232 mmol) en tolueno (1 ml) se agitaron a 50 °C. La mezcla se filtró, el filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente HEP/EA) para proveer 44 mg del compuesto del título.
LC/MS (método LC14): T.r. = 4,23 min; m/z = 594,2 [MH^+]

Etapa 2: Ácido 2-[4-ciclopropoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

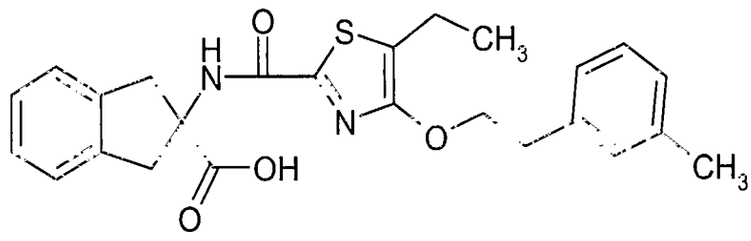
Se añadieron ácido 3-cloroperbenzoico (43 mg, 0,177 mmol) al compuesto de la etapa 1 (35 mg, 0,059 mmol) en DCM (2 ml) y solución saturada, acuosa de hidrógenocarbonato sódico (2 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y luego se repartió entre EA y solución de carbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con EA, y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo (44 mg) se disolvió en una mezcla de 0,5 ml de THF y 1 ml de metanol. Se añadieron hidrógenofosfato disódico (40 mg, 0,28 mmol) amalgama de mercurio y sodio (5 % sodio) (250 mg) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se conservó durante 6 días a 5 °C. Después, la mezcla se repartió entre EA y ácido clorhídrico 2 N, la fase acuosa se extrajo con EA y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre cloruro de sodio, se decantaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente DCM/metanol/28 % amoniaco, 90:10:1 a

85:15:1,5). Las fracciones de producto se evaporaron a sequedad y el residuo se repartió entre ácido clorhídrico 2 N y EA. La fase acuosa se extrajo con EA, y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre cloruro de sodio, se decantaron y se evaporaron a sequedad.

LC/MS (método LC14): T.r. = 3,60 min; m/z = 472,2 [MH^+]

Ejemplo 273

Ácido 2-{[5-etil-4-(2-m-tolil-etoxi)-tiazol-2-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico

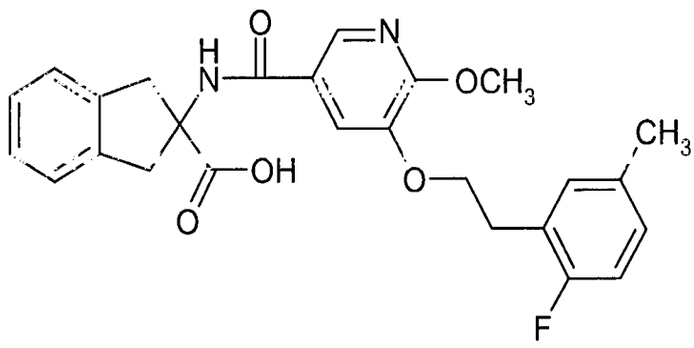


Se hizo reaccionar éster etílico de ácido 5-etil-4-hidroxi-tiazol-2-carboxílico (F. A. J. Kerdesky et al., J. Med. Chem. 34 (1991), 2158-2165) (100 mg, 0,497 mmol) con 2-m-tolil-etanol en analogía a la etapa 1 del ejemplo 1 y posteriormente se hidrolizó el resto éster en analogía al ejemplo 2. El ácido carboxílico obtenido se hizo reaccionar con hidrocloruro de éster metílico del ácido 2-aminoindano-2-carboxílico análogamente a la etapa 2 del ejemplo 13 y el éster obtenido se hidrolizó análogamente al ejemplo 2.

LC/MS (Método LC12): T.r. = 4,17 min; m/z = 451,2 [MH^+]

Ejemplo 274

Ácido 2-({5-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-etoxi]-6-metoxi-piridina-3-carbonil}-amino)-indano-2-carboxílico

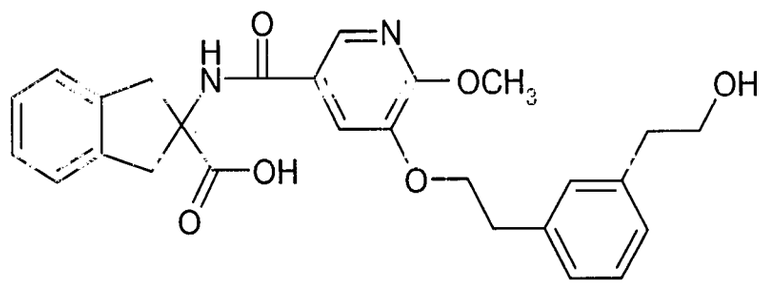


El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 208, usando 2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-etanol en lugar de 2-m-tolil-etanol.

LC/MS (Método LC12): T.r. = 3,64 min; m/z = 465,2 [MH^+]

Ejemplo 275

Ácido 2-[(5-{2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etoxi}-6-metoxi-piridina-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico

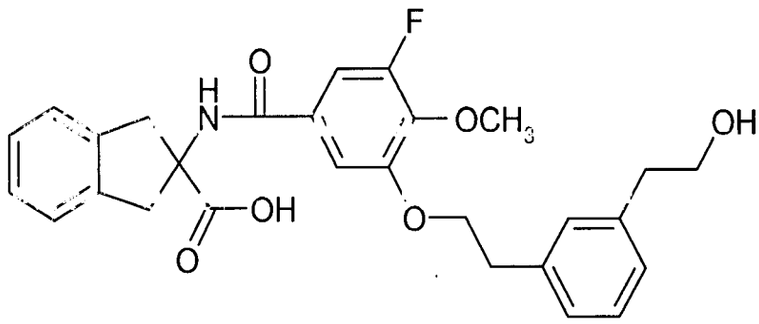


Se preparó éster metílico de ácido 6-cloro-5-nitro-nicotínico de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2005/021544 y se transformó en éster metílico de ácido 5-hidroxi-6-metoxi-nicotínico de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 95/04045. Este último compuesto se transformó en el compuesto del título por eterificación con 2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etanol en analogía a la etapa 1 del ejemplo 1, hidrólisis del grupo éster en analogía al ejemplo 2, reacción del ácido carboxílico obtenido con hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico en analogía a la etapa 3 del ejemplo 1, e hidrólisis del grupo éster en analogía al ejemplo 2.

LC/MS (método LC14): T.r. = 2,90 min; m/z = 477,2 [MH^+]

Ejemplo 276

Ácido 2-(3-fluoro-5-{2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etoxi}-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster 2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etílico de ácido acético

Se disolvió 2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etanol (2,49 g, 15,0 mmol) en ACN (5 ml) y se añadió anhídrido acético (3,06 g, 30 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a reflujo y luego se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente HEP/EA) del residuo para dar 1,30 g del compuesto del título (producto monoacetilado).

^{1}H-NMR: δ = 7,20 (t, 1H), 7,10-7,05 (m, 3H); 4,61 (t, 1H); 4,19 (t, 2H); 3,59 (dt, 2H), 2,82 (t, 2H); 2,69 (t, 2H); 1,98 (s, 3H).

Etapa 2: Éster metílico de ácido 2-fluoro-3-hidroxi-4-metoxibenzoico y éster metílico de ácido 3-fluoro-5-hidroxi-4-metoxibenzoico

Se calentaron éster metílico de ácido 3-acetoxi-4-metoxi-benzoico (WO 2005/009389) (3,58 g, 16,0 mmol) y bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1.4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano (Selectfluor®) (14,1 g, 39,9 mmol) en ACN en lotes (7 partidas) hasta 170°C durante 7 min en un reactor de microondas. Los lotes combinados se repartieron entre ácido clorhídrico 2 N y éter dietílico. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico, las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente HEP/EA) para proveer 0,7 g de una mezcla de los compuestos fluorados isoméricos con y sin un grupo acetilo. Esta mezcla se

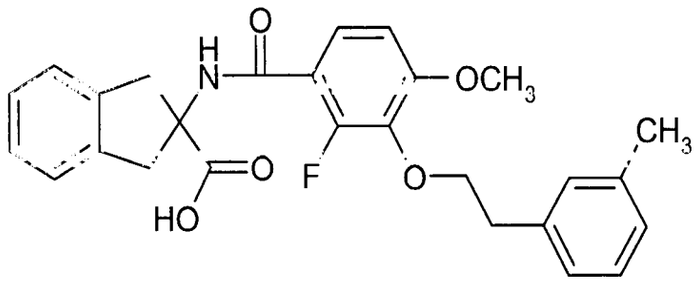
disolvió en metanol (5 ml) y, después de la adición de carbonato de potasio (80 mg), se calentó a reflujo durante 3 h. Después de la evaporación a sequedad, el residuo se repartió entre ácido clorhídrico 2 N y EA, la fase acuosa se extrajo con EA y los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El residuo se separó por RP HPLC (gradiente agua/ACN) para proveer 0,14 g de éster metílico de ácido 2-fluoro-3-hidroxi-4-metoxibenzoico y 0,27 g de éster metílico de ácido 3-fluoro-5-hidroxi-4-metoxibenzoico.

Éster metílico de ácido 2-fluoro-3-hidroxi-4-metoxibenzoico:
^{1}H-NMR: δ = 10,55 (s, 1H); 7,61 (dd, 1H); 6,80 (dd, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,88 (s, 3H).

Éster metílico de ácido 3-fluoro-5-hidroxi-4-metoxibenzoico:
^{1}H-NMR: δ = 10,25 (s, 1H); 7,30 (s a, 1H); 7,21 (dd, 1H); 3,87 (s, 3H); 3,81 (s, 3H).

Etapa 3: Ácido 2-(3-fluoro-5-{2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etoxi}-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico
El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico de ácido 3-fluoro-5-hidroxi-4-metoxibenzoico por eterificación con el compuesto de la etapa 1 en analogía a la etapa 1 del ejemplo 1, hidrólisis de ambos restos éster del compuesto obtenido con 6 equivalentes de hidróxido de litio en analogía al ejemplo 2, reacción del ácido carboxílico obtenido con hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico en analogía a la etapa 3 del ejemplo 1, e hidrólisis del éster metílico en analogía al ejemplo 2.
LC/MS (método LC14): T.r. = 3,11 min; m/z = 494,2 [MH^+]

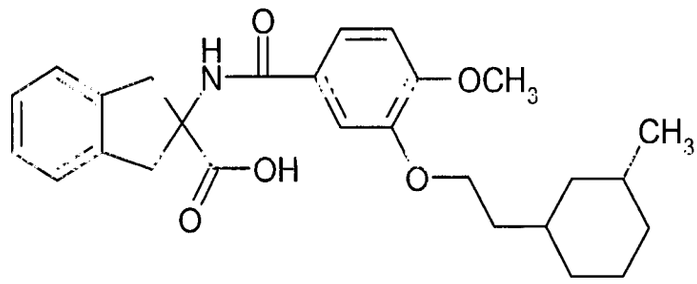
Ejemplo 277
Ácido 2-[2-fluoro-4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Se eterificó éster metílico de ácido 2-fluoro-3-hidroxi-4-metoxibenzoico con 2-m-tolil-etanol en analogía a la etapa 1 del ejemplo 1, el éster obtenido se hidrolizó en analogía al ejemplo 2, el ácido carboxílico obtenido se hizo reaccionar con hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico en analogía a la etapa 3 del ejemplo 1, y el éster metílico se hidrolizó en analogía al ejemplo 2.
LC/MS (método LC14): T.r. = 3,92 min; m/z = 464,2 [MH^+]

Ejemplo 278

Ácido 2-{4-metoxi-3-[2-(3-metil-ciclohexil)-etoxi]-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Ácido 4-metoxi-3-[2-(3-metil-ciclohexil)-etoxi]-benzoico

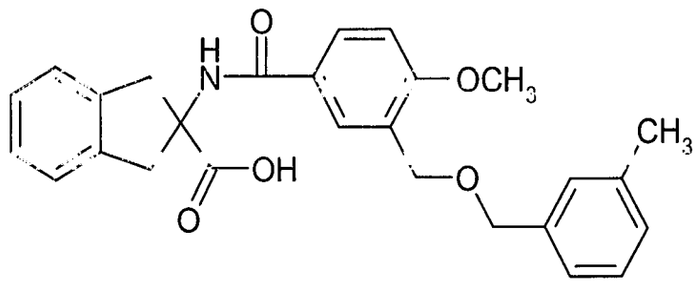
El compuesto de la etapa 1 del ejemplo 13 (100 mg) se disolvió en etanol (5 ml). Se añadió óxido de platino(IV) (12 mg), la mezcla se hidrogenó durante 1 h a temperatura ambiente a una presión de hidrógeno de 1 bar, se filtró sobre celite y se evaporó a sequedad para proveer 99 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC12): T.r. = 3,87 min; m/z = 334,2 [$(M+CH_3CN+H)^+$]

Etapa 2: Ácido 2-{4-metoxi-3-[2-(3-metil-ciclohexil)-etoxi]-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 1 se hizo reaccionar con hidrocloruro de éster metílico del ácido 2-amino-indano-2-carboxílico análogamente a la etapa 4 del ejemplo 3, y el éster obtenido se hidrolizó análogamente al ejemplo 2.
LC/MS (Método LC18): T.r. = 2,72 min; m/z = 452,2 [MH^+]

Ejemplo 279
Ácido 2-[4-metoxi-3-(3-metil-benciloximetil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



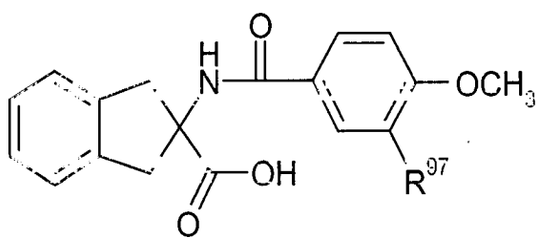
Etapa 1: Se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 2-(3-formil-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico, ácido 3-formil-4-metoxi-benzoic (F. D. Chattaway y F. Calvet, J. Chem. Soc. (1928), 2913-2918) (1,017 g, 5,65 mmol) con hidrocloruro del éster metílico del ácido 2-amino-indano-2-carboxílico análogamente a la etapa 4 del ejemplo 3. El producto obtenido (1,895 g) se disolvió en ácido acético (20 ml), se añadió acetato de sodio (0,57 g, 6,96 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 24 h. Los volátiles se evaporaron a vacío, el residuo se repartió entre una solución saturada de hidrógenocarbonato sódico y EA, y la fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad para proveer 1,52 g del compuesto del título.
LC/MS (método LC14): T.r. = 3,00 min; m/z = 354,1 [MH^+]

Etapa 2: Éster metílico de ácido 2-(3-hidroximetil-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico
El compuesto de la etapa 1 (0,500 g, 1,42 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió borohidruro de sodio (0,164 g, 4,25 mmol). Después se añadió metanol (2 ml) gota a gota. Después de 1 hora, los volátiles se

evaporaron, el residuo se repartió entre éter dietílico y una solución saturada de hidrógenocarbonato sódico, y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad.
LC/MS (método LC14): T.r. = 2,74 min; m/z = 356,1 [MH^+]

Etapa 3: Ácido 2-[4-metoxi-3-(3-metil-benciloximetil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico
El compuesto de la etapa 2 (50 mg, 0,14 mmol)) se disolvió en DMF (3 ml) y se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 6,2 mg, 0,15 mmol) seguido de 1-bromometil-3-metil-benceno (27 mg, 0,14 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. Se añadieron hidróxido de litio (solución 1 M en agua, 0,42 ml) y dioxano (1 ml) y la mezcla se calentó hasta 60°C durante 1 h. El residuo se repartió entre ácido clorhídrico 2 N y EA, y la fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por RP HPLC (gradiente agua/ACN) para dar 5 mg del compuesto del título.
LC/MS (método LC14): T.r. = 3,44 min; m/z = 446,2 [MH^+]

En analogía al ejemplo 196, los compuestos de ejemplo de fórmula Iu mencionados en la tabla 10 se prepararon usando el respectivo ácido fenilborónico en lugar de ácido 3-isopropilfenilborónico. En el caso de los ejemplos 282, 283 y 284, el éster metílico del ácido 2-[3-(R^{97})-4-metoxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico intermedio se purificó mediante RP HPLC preparativa (gradiente de agua/ACN) antes de la hidrólisis. Los compuestos se pueden denominar como ácido 2-[3-(R^{97})-4-metoxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico, por ejemplo como ácido 2-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-4-metoxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico en el caso del ejemplo 282.



Iu

Tabla 10. Compuestos de ejemplo de fórmula Iu

Ejemplo	R^{97}	Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
280	4-cloro-fenilo	LC22	422,22	2,37
281	2-cloro-fenilo	LC22	422,22	2,17
282	5-cloro-piridin-3-ilo	LC14	423,08	2,93
283	6-ciano-piridin-2-ilo	LC12	414,19	3,17
284	5-ciano-piridin-3-ilo	LC14	414,15	2,85

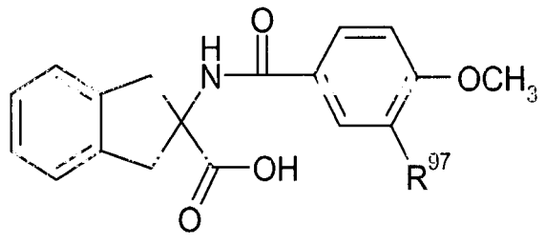
Ejemplo 285

Procedimiento general para la preparación de ácidos 2-(3-aril-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílicos

Se pesaron 0,3 mmol del respectivo ácido borónico en un vial de reacción para microondas. Se añadieron 0,2 mmol de éster metílico de ácido 2-(3-bromo-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico en 2 ml de 1,2-dimetoxietano y 0,4 mmol de fluoruro de cesio en 1 ml de metanol, seguidos de 0,01 mmol de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en 0,5 ml de metanol. El vial se cerró con una tapa a presión y se irradió en un reactor de microondas a 130°C durante 5 min. La solución enfriada se trató con 0,25 ml de hidróxido de sodio acuoso 4 N y se irradió durante otros 5 min a 130°C en un reactor de microondas. La solución enfriada se neutralizó con 0,25 ml de ácido clorhídrico acuoso 4 N y se evaporó. El residuo se disolvió en 2 ml de DMF, se filtró y se sometió a RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN).

De acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 285, se prepararon los compuestos de fórmula Iu mencionados en la tabla 11. Se pueden denominar como ácido 2-[3-(R^{97})-4-metoxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico, por ejemplo como ácido 2-[(3'-etanosulfonil-6-metoxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-

carboxílico en el caso del ejemplo 312, en el que el grupo R97 es 3-etanosulfonil-fenilo y, en vista de las normas de la nomenclatura, el grupo 3-(R^{97})-4-metoxi-fenil-C(O) representado en la fórmula Iu, en consecuencia, se denomina 3'-etanosulfonil-6-metoxi-bifenil-3-carbonilo.



Iu

Tabla 11. Compuestos de ejemplo de fórmula Iu

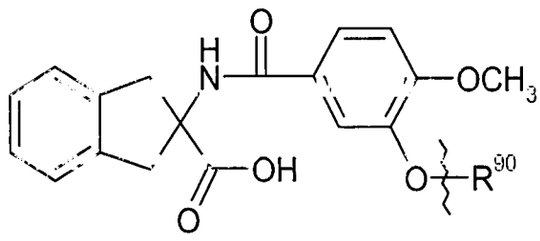
Ejemplo	R^{97}	Método LC/MS	m/z [MH+]	Tiempo de retención [min]
286	3-metilfenilo	LC13	402,21	2,55
287	3-acetilamino-fenilo	LC13	445,23	2,14
288	3-etoxi-fenilo	LC13	432,21	2,55
289	2-cloro-5-trifluorometil-fenilo	LC13	490,12	2,70
290	4-propil-fenilo	LC13	430,22	2,80
291	3,4-dimetil-fenilo	LC13	416,22	2,63
292	3,4-dicloro-fenilo	LC13	456,12	2,75
293	2,3-dicloro-fenilo	LC13	456,12	2,61
294	4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo	LC13	446,22	2,57
295	benzo[b]tiofen-3-ilo	LC12	444,2	3,65
296	5-cloro-2-metoxi-fenilo	LC13	452,17	2,53
297	3-ciano-fenilo	LC13	413,19	2,39

Ejemplo	R^{97}	Método LC/MS	m/z [MH+]	Tiempo de retención [min]
298	3-dimetilamino-fenilo	LC13	472,27	1,88
299	2-dimetilaminometil-fenilo	LC13	445,22	1,87
300	4-metil-tiofen-2-ilo	LC13	408,16	2,54
301	3-metilsulfanilfenilo	LC13	434,18	2,56
302	3-trifluorometoxi-fenilo	LC13	472,14	2,70
303	2,5-dicloro-fenilo	LC13	456,12	2,64
304	5-fluoro-2-metoxi-fenilo	LC13	436,18	2,43
305	3-benciloxi-fenilo	LC13	494,24	2,76
306	3,4,5-trifluoro-fenilo	LC13	442,14	2,63
307	3-metanosulfonilamino-fenilo	LC13	481,19	2,20
308	3-etilsulfanil-fenilo	LC13	448,19	2,67
309	3-metanosulfonilfenilo	LC13	466,18	2,21
310	4-cloro-3-trifluorometil-fenilo	LC13	490,12	2,79
311	3-(pirrolidin-1-il)-fenilo	LC13	498,27	2,22
312	3-etanosulfonil-fenilo	LC13	480,19	2,28
313	3-terc-butil-5-metil-fenilo	LC13	458,25	2,91
314	5-cloro-2-metil-fenilo	LC12	436,19	3,74
315	3-metoximetil-fenilo	LC13	432,21	2,40
316	2-metoximetil-fenilo	LC12	432,25	3,34
317	2,4,5-trimetil-fenilo	LC13	430,22	2,69
318	3-propoxi-fenilo	LC13	446,23	2,68
319	3-isopropoxi-fenilo	LC13	446,18	2,58

Ejemplo	R^{97}	Método LC/MS	m/z [MH+]	Tiempo de retención [min]
320	2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo	LC13	474,01	2,60
321	3-cloro-4-propoxi-fenilo	LC13	480,08	2,76
322	3-cloro-4-trifluorometil-fenilo	LC13	490,01	2,75
323	3-metilcarbamoil-fenilo	LC13	445,12	2,08
324	3-ciclopropilmetoxi-fenilo	LC13	458,12	2,61
325	3-cloro-4-metoxi-fenilo	LC13	452,12	2,49
326	benzofuran-5-ilo	LC13	428,14	2,46
327	3-cloro-2-metil-fenilo	LC13	436,12	2,61
328	3-(2-carboxi-etil)-fenilo	LC13	460,22	2,21
329	2-cloro-tiofen-3-ilo	LC13	428,09	2,45
330	1-metil-1H-indol-5-ilo	LC13	441,21	2,44
331	2-etoxi-naftalen-1-ilo	LC13	482,21	2,58
332	5-cloro-2-fluoro-fenilo	LC13	440,11	2,53
333	5-cloro-2-fluoro-3-metil-fenilo	LC13	454,12	2,63
334	3-(pirazol-1-il)-fenilo	LC13	454,16	2,37
335	5-fluoro-2-isopropoxi-fenilo	LC13	464,19	2,56
336	2-fluoro-5-isopropoxi-fenilo	LC13	464,16	2,57
337	5-fluoro-3-trifluorometil-fenilo	LC13	474,09	2,68
338	3-dimetilaminometil-fenilo	LC13	445,18	1,84
339	3-(acetilamino-metil)-fenilo	LC13	459,23	2,11
340	4-etoxi-3-metil-fenilo	LC13	446,23	2,69
341	4-isopropoxi-3-metil-fenilo	LC13	460,24	2,78

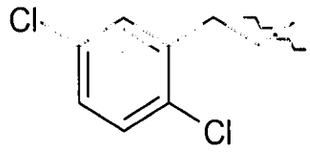
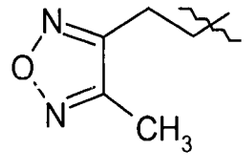
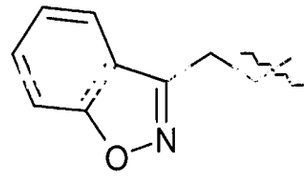
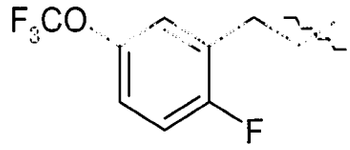
Ejemplo	R^{97}	Método LC/MS	m/z [MH+]	Tiempo de retención [min]
342	3-cloro-5-fluoro-fenilo	LC13	440,13	2,66
343	5-fluoro-3-isopropoxi-fenilo	LC13	464,21	2,71
344	5-fluoro-3-isobutoxi-fenilo	LC13	478,22	2,88
345	4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo	LC13	474,17	2,68
346	3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilo	LC12	486,22	3,68
347	5-cloro-3-trifluorometil-fenilo	LC13	490,13	2,83
348	2-fluoro-3-trifluorometil-fenilo	LC13	474,13	2,63
349	5-metoxi-3-trifluorometil-fenilo	LC13	486,16	2,69
350	3-isobutirilamino-fenilo	LC12	473,28	3,30
351	5-cloro-2-trifluorometil-fenilo	LC13	490,12	2,68

En analogía a los ejemplos mencionados en la tabla 1, se prepararon los compuestos de ejemplo de fórmula Im enumerados en la tabla 12. En las fórmulas de los grupos R^{90} de la tabla 12, la línea cruzada con el símbolo ~~~~ representa el enlace libre mediante el cual está unido el grupo R^{90} al átomo de oxígeno que está unido a la posición 3 del grupo benzoílo representado en la fórmula Im. Es decir, en la fórmula de la molécula completa, el valor terminal de la línea cruzada con dicho símbolo finaliza en el átomo de oxígeno unido a la posición 3 del grupo benzoílo. Los compuestos se pueden nombrar ácido 2-[3-(R^{90}-oxi)-4-metoxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico, por ejemplo ácido 2-{3-[2-(2-fluoro-5-trifluorometoxi-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico en el caso del ejemplo 355.



Im

Tabla 12. Compuestos de ejemplo de fórmula Im

Ejemplo	R^{90}	Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
352		LC13	500,04	2,77
353		LC13	438,13	2,25
354		LC13	473,18	2,37
355		LC12	534,07	3,84

Ejemplo 356 (compuesto de partida)

2-(2-Fluoro-5-trifluorometoxi-fenil)-etanol

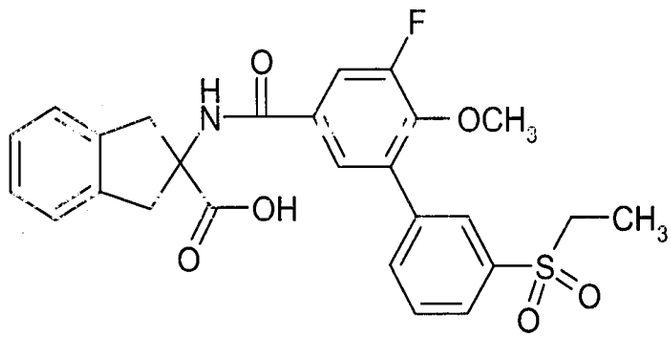
Se disolvieron 3,00 g (12,6 mmol) de ácido 2-(2-fluoro-5-trifluorometoxi-fenil)-acético en 50 ml de THF seco y se vertieron, a 0 °C, en una suspensión de 956 mg (25,2 mmol) de hidruro de aluminio y litio en 11 ml de THF. Después de agitar durante una

noche, se añadieron 150 ml de THF seguidos de 3 ml de EA. Se añadieron gota a gota 15 ml de agua y se decantó el sobrenadante de la suspensión resultante. La suspensión se extrajo tres veces con 20 ml de EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El aceite restante (2,5 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

En analogía al ejemplo 356, se prepararon los compuestos de partida 2-(benzo[d]isoxazol-3-il)-etanol y 2-(4-metil-furazan-3-il)-etanol a partir de ácido 2-(benzo[d]isoxazol-3-il)-acético y ácido 2-(4-metil-furazan-3-il)-acético, respectivamente.

Ejemplo 357

Ácido 2-[(3'-etanosulfonil-5-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Éster metílico de ácido 3-bromo-5-fluoro-4-hidroxi-benzoico

Durante 30 min, se añadieron 5,64 g (35,27 mmol) de bromo a una solución de 5,00 g (29,39 mmol) de éster metílico de ácido 3-fluoro-4-hidroxi-benzoico en 30 ml de DCM y 30 ml de ácido acético a 0 °C. Después de agitar durante una noche, se añadieron 200 ml de acetato de metilo. La solución resultante se extrajo con una solución de 7,56 g (60 mmol) de sulfito de sodio en 50 ml de agua, una solución saturada de cloruro de sodio y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El sólido blanco resultante (7,2 g) se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa 2: Éster metílico de ácido 3-bromo-5-fluoro-4-metoxi-benzoico

Se disolvieron 6 g (24,09 mmol) del producto obtenido en la etapa 1 en 60 ml de acetona, se añadieron 10,13 g (2,270 mmol) de carbonato de potasio y 6,84 g (48,18 mmol) de yodometano, y la mezcla se agitó durante 4 días. Después se filtró y evaporó. El producto resultante (5,8 g) se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa 3: Ácido 3-bromo-5-fluoro-4-metoxi-benzoico

Se disolvieron 5,8 g del producto obtenido en la etapa 2 en 100 ml de una mezcla de THF y agua (9:1), se añadieron 1,06 g (44,1 mmol) de hidróxido de litio y la mezcla se agitó durante 3 días. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN). Se obtuvieron 2,9 g del compuesto del título.

Etapa 4: Éster metílico de ácido 2-(3-bromo-5-fluoro-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

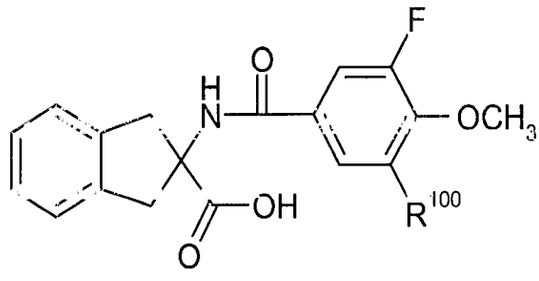
Se disolvieron 2,4 g (9,64 mmol) del compuesto de la etapa 3 en 40 ml de DMF y 2,49 g (19,27 mmol) de EDIA y se añadieron 4,03 g (10,60 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio. Después, se añadió una solución de 2,19 g (9,64 mmol) de hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico en 10 ml de DMF. Después de agitar durante una noche, la mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN). Se obtuvieron 3,6 g del compuesto del título.

Etapa 5: Ácido 2-[(3'-etanosulfonil-5-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico

Se disolvieron 300 mg (0,71 mmol) del compuesto de la etapa 4 y 175 mg (1,07 mmol) de ácido 3-etanosulfonilfenilborónico en 4 ml de DMF y 4 ml de 1,2-dimetoxietano en atmósfera de argón. Se añadieron 216 mg (1,42 mmol) de fluoruro de cesio y 41,08 mg (0,04 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), y la mezcla se calentó a 130°C en un reactor de microondas durante 15 min. Después de enfriar, se

evaporó el disolvente y se purificó el residuo por RP HPLC preparativa (gradiente de agua/ACN) para dar el éster metílico del compuesto del título. Se disolvieron 135,1 mg (0,26 mmol) de éster metílico en 5 ml de una mezcla de THF y agua (9:1), se añadieron 12,65 mg (0,53 mmol) de hidróxido de litio y la mezcla se agitó durante 3 días. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por RP HPLC preparativa (gradiente agua/ACN). Se obtuvieron 123 mg del compuesto del título.
LC/MS (método LC14): T.r. = 3,07 min; m/z = 498,19 [MH^+]
1H-NMR: δ = 12,5 (br s, 1H); 8,90 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,75-7,95 (m, 6H); 7,28 (d, 4H); 3,30-3,64 (m, 6H); 1,13 (t, 3H)

En analogía al ejemplo 357, los compuestos de ejemplo de fórmula Ix mencionados en la tabla 13 se prepararon usando el respectivo ácido fenilborónico en lugar de ácido 3-etanosulfonilfenilborónico. Se pueden denominar como ácido 2-[3-(R^{100})-5-fluoro-4-metoxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico, por ejemplo como ácido 2-[(5-fluoro-3'-isopropil-6-metoxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico en el caso del ejemplo 360 en el que el grupo R100 es 3-isopropil-fenilo y, en vista de las normas de la nomenclatura, el grupo 3-(R^{100})-5-fluoro-4-metoxi-fenil-C(O) representado en la fórmula Ix se denomina, por lo tanto, 5-fluoro-3'-isopropil-6-metoxi-bifenil-3-carbonilo.



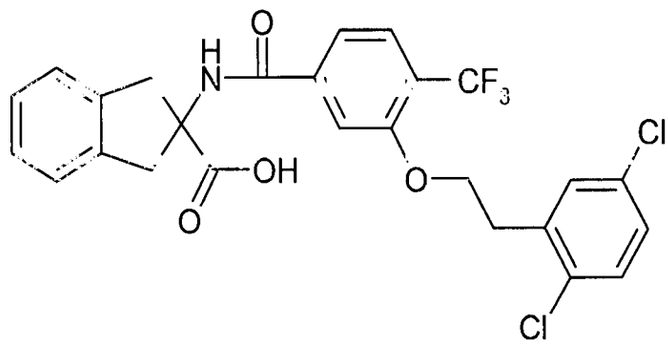
Ix

Tabla 13. Compuestos de ejemplo de fórmula Ix

Ejemplo	R^{100}	Método LC/MS	m/z [MH^+]	Tiempo de retención [min]
358	4-cloro-fenilo	LC14	440,15	3,53
359	3-metanosulfonilamino-fenilo	LC14	499,19	2,96
360	3-isopropil-fenilo	LC14	448,22	4,08
361	3-dimetilaminosulfonilamino-fenilo	LC14	528,21	3,28

Ejemplo 362

Ácido 2-{3-[2-(2,5-dicloro-fenil)-etoxi]-4-trifluorometil-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó en analogía al ejemplo 185, usando 2,5-dicloro-fenil-etanol en lugar de 2-(3-metil-fenil)-etanol en la etapa 3.

LC/MS (Método LC13): T.r. = 538,01 min; m/z = 3,06 min [MH^+]

Ensayos farmacológicos

A) Determinación de la inhibición del receptor Edg-2 por mediciones en una lectora de placas de imágenes fluorescentes (FLIPR)

La inhibición del receptor Edg-2 (receptor LPA_1) por lo compuestos de la invención se cuantificó por el efecto inhibidor sobre la liberación de calcio mediada por LPA en un ensayo de fluorescencia de calcio basado en células mediante el uso de células de ovario de hámster chino (CHO), en las que el receptor Edg-2 humano se sobrexpresó establemente (sistema Flp-In, Invitrogen). Con el fin de efectuar el acoplamiento de la proteína G y dirigir la señalización directa hacia la liberación de Ca^{2+}, el receptor sobrexpresado tenía adicionalmente una secuencia C-terminal de una proteína G modificada ($G_{\alpha i4qi4}$) (WO 02/04665). Los cambios en el calcio intracelular se determinaron por medición de fluorescencia con el tinte sensible al calcio fluo-4 (Invitrogen) en una lectora de placas de imágenes fluorescentes (FLIPR, Molecular Dynamics).

Se sembraron células CHO que sobrexpresan establemente el receptor Edg-2 humano (40.000 por pocillo) en placas negras de 96 pocillos con fondo transparente recubiertas con poli-D-lisina (Becton Dickinson, Biocoat cellware) aproximadamente 18-24 h antes de los experimentos. Las células se desarrollaron en una incubadora a 37 °C, 5 % dióxido de carbono y 95 % humedad en un medio de cultivo celular basado en medio glutamax F-12 (Gibco, #31765) enriquecido con 1 % (vol/vol) penicilina/estreptomicina (PAN, #P06-07100), 10 % (vol/vol) suero de ternero fetal (FCS, PAA, #A15-151) e higromicina B (Invitrogen, #10687-010) 300 mg/l (concentraciones finales).

Antes del experimento FLIPR, las células se cargaron con éster fluo-4 acetoximetílico (fluo-4 AM, Invitrogen, N°F14202) durante 60 min en una incubadora a 37 °C, 5 % dióxido de carbono y 95 % humedad en un tampón de carga de tinte que consistía en solución de sal balanceada de Hanks (HBSS, Invitrogen, #14065049) enriquecida con fluo-4 AM a 2 µM (todos los datos expuestos para concentración final), Pluronic® F-127 0,05 % (vol/vol) (Invitrogen, N°P-3000MP), HEPES 20 mM (Gibco, N°15630), probenecid 2,5 mM (Sigma, N° P-8761) y albúmina de suero bovino 0,05 % (BSA, Sigma, N° A-6003), con ajuste hasta pH 7,5

con hidróxido sódico. Durante la carga de células, se escinde fluo-4 AM por estearasa intracelular, lo que produce el atrapamiento del tinte fluo-4 dentro de las células. La carga se terminó lavando las células en una lavadora de células (Tecan Power washer) tres veces con el tampón especificado anteriormente, pero sin fluo-4 AM ni BSA. Este último tampón se usó también como el tampón en las mediciones posteriores de fluorescencia celular.

Las células cargadas con tinte y lavadas se preincubaron durante aproximadamente 5 min con distintas concentraciones del compuesto de ensayo añadidas como solución en DMSO (0,3 % vol/vol concentración final máxima de DMSO), o con DMSO en la respectiva concentración solamente (control positivo). La adición posterior de LPA (18:1, 3-fosfato de 1-oleoil-sn-glicerol; concentración final 100 nM) conduce a la liberación de calcio intracelular de almacenamientos internos que resultan en un gran incremento transitorio de la señal de fluo-4 fluorescencia que se controló durante aproximadamente 3 min. El porcentaje de inhibición causada por el compuesto de ensayo se determinó a partir de la respuesta de fluorescencia máxima después de la adición de LPA a las células preincubadas con el compuesto, según lo comparado con la respuesta de fluorescencia máxima después de la adición de LPA a las células preincubadas con DMSO solamente. Todos los valores de fluorescencia se corrigieron para los valores de fluorescencia iniciales obtenidos con células que fueron preincubadas con DMSO solamente y no fueron tratadas con LPA (control inicial). Todas las mediciones se realizaron por triplicado. A partir del porcentaje de inhibiciones, se determinó la concentración inhibidora CI_{50}.

Las concentraciones inhibidoras CI_{50} de los distintos compuestos de ejemplo se exponen en la tabla 14, en la que "a" denota una CI_{50} inferior a 0,1 µM, "b" denota una CI_{50} entre 0,1 µM y 1 µM y "c" denota una CI_{50} entre 1 µM y 30 µM.

Tabla 14. Concentraciones inhibidoras CI_{50} para inhibición del receptor Edg-2

Ejemplo	IC_{50}
2	a
4	a
5	c
6	c
8	b
9	b
10	a
11	a
12	a
14	a
16	a
17	c
18	c
19	a
20	a
21	a
22	c
23	a
24	a
25	a
26	c
27	a
28	c
29	c
30	c
31	c
32	c
33	c
34	c
35	c

Ejemplo	IC_{50}
36	c
37	c
38	c
39	c
40	c
41	c
42	c
43	c
44	c
45	c
46	b
47	c
48	c
49	c
50	b
51	c
52	c
53	c
54	c
55	c
56	c
57	c
58	c
59	c
60	c
61	c
62	c
63	c
64	c
65	c

Ejemplo	IC_{50}
66	c
67	c
68	c
69	c
70	c
71	c
72	c
73	c
74	c
75	c
76	c
77	c
78	c
79	c
80	c
81	a
82	c
83	c
84	c
85	c
86	c
87	c
88	c
89	c
90	c
91	c
94	a
95	c
96	c
98	a

Ejemplo	IC_{50}
99	a
100	a
101	c
102	b
103	c
104	c
105	b
106	a
107	c
108	b
109	c
110	c
111	c
112	c
113	c
114	c
115	c
116	a
117	b
118	c
119	c
120	c
121	c
122	b
123	c
124	b
126	c
127	a
128	b
129	b

Ejemplo	IC_{50}
130	a
131	a
132	a
133	b
134	c
135	c
136	c
137	c
138	c
139	b
140	c
141	c
142	c
143	a
144	a
145	b
146	b
147	b
148	c
149	a
150	c
151	c
152	a
153	b
154	a
155	c
156	a
157	a
158	b
159	a

Ejemplo	IC_{50}
161	c
162	c
163	b
164	a
165	b
166	b
167	c
168	a
169	b
171	a
172	c
173	c
174	c
175	c
176	a
177	b
178	c
179	b
180	a
181	a
182	c
183	c
184	c
185	a
186	a
187	a
188	a
189	a
190	c
191	a

Ejemplo	IC_{50}
192	a
193	a
194	c
195	b
196	a
197	c
198	a
199	a
200	a
201	c
202	a
203	a
204	a
205	c
206	c
207	c
208	a
209	a
210	b
211	a
212	a
213	a
214	a
215	a
216	a
217	a
218	a
219	c
220	a
221	a

Ejemplo	IC_{50}
222	a
223	a
224	a
225	b
226	a
227	a
228	a
229	a
230	a
231	a
232	a
233	a
234	a
235	a
236	a
237	b
238	b
239	c
240	c
241	c
242	b
243	c
244	b
245	a
246	c
247	b
248	a
249	a
250	a
251	c

Ejemplo	IC_{50}
252	b
253	a
254	c
255	a
256	a
257	a
258	a
259	a
260	b
261	b
262	a
263	a
264	a
265	b
266	a
267	a
268	a
269	a
270	a
271	b
272	b
273	b
274	a
275	a
276	a
277	c
278	c
279	b
280	b
281	c

Ejemplo	IC_{50}
282	b
283	c
284	a
286	a
287	b
288	b
289	b
290	c
291	b
292	a
293	a
294	a
295	a
296	a
297	a
298	b
299	c
300	b
301	a
302	a
303	a
304	a
305	b
306	a
307	a
308	a
309	b
310	b
311	c
312	b

Ejemplo	IC_{50}
313	a
314	a
315	a
316	b
317	b
318	a
319	b
320	a
321	c
322	a
323	c
324	c
325	a
326	b
327	a
328	b
329	c
330	c
331	b
332	b
333	a
334	b
335	a
336	c
337	a

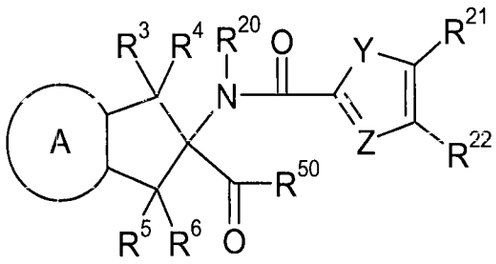
Ejemplo	IC_{50}
338	c
339	b
340	b
341	c
342	a
343	a
344	b
345	a
346	b
347	a
348	a
349	a
350	c
351	a
352	a
353	c
354	c
355	a
357	a
358	a
359	a
360	a
361	a
362	a

B) Actividad antihipertrófica y renoprotectora *in vivo*

La actividad farmacológica *in vivo* de los compuestos de la invención se puede investigar, por ejemplo, en el modelo de ratas sensibles a sal de DOCA con nefrectomía unilateral. En síntesis, en este modelo, se practica una nefrectomía unilateral del riñón izquierdo (UNX) en ratas Sprague Dawley de 150 g a 200 g de peso corporal. Después de la cirugía, como también al comienzo de cada una de las semanas siguientes, se administran 30 mg/kg de peso corporal de DOCA (acetato de desoxicorticosterona) a las ratas por inyección subcutánea. A las ratas nefrectomizadas tratadas con DOCA se les suministra agua potable que contiene 1 % de cloruro de sodio (ratas UNX/DOCA). Las ratas UNX/DOCA presentan hipertensión arterial, disfunción endotelial, hipertrofia de miocardio y fibrosis, como también disfunción renal. En el grupo de ensayo (Ensayo UNX/DOCA) y en el grupo placebo (Placebo UNX/DOCA), que consisten en ratas UNX/DOCA aleatorizadas, las ratas se tratan por gavaje oral en dos administraciones a las 6 a.m. y a las 6 p.m. de dosis diarias del compuesto de ensayo (por ejemplo 10 mg/kg de peso corporal disuelto en vehículo) o con vehículo solamente, respectivamente. En un grupo control (control), que consiste en animales que no han sido sometidos a administración de UNX y DOCA, los animales reciben agua potable normal y se tratan con vehículo solamente. Después de cinco semanas de tratamiento, se miden la presión arterial sistólica (SBP) y la frecuencia cardiaca (HR) en forma no invasiva mediante el método del manguito de cola. Para la determinación de albuminuria y creatinina, se recogen 24 h de orina en jaulas metabólicas. La función endotelial se evalúa en cortes anulares de la aorta torácica, como se describió previamente (W. Linz et al., JRAAS (Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system) 7 (2006), 155-161). Como medida de la hipertrofia y fibrosis de miocardio, se determinan el peso del corazón, el peso ventricular izquierdo y la relación de hidroxiprolina y prolina en los corazones resecados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal del mismo fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos,



I

en el que

el anillo A es un anillo cicloalcano de 3 a 7 miembros, un anillo benceno o un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende 1 ó 2 miembros de anillo hetero idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, N(R^0), O y S, donde el anillo cicloalcano está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4), y el anillo benceno y los anillos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-S(O)$_2$-O-, R^1-S(O)$_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-N(R^1)-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-N(R^{71})-, R^1-S(O)$_2$-NH-, R^1-S(O)$_2$-N(R^{71})-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-N(R^1)-C(O)-, H_2N-S(O)$_2$-, R^1-NH-S(O)$_2$-, R^1-N(R^1)-S(O)$_2$-, NC-, O_2N-, fenilo y Het;

Y se selecciona de la serie que consiste en N(R^{10}), S, O, C(R^{12})=C(R^{13}), N=C(R^{14}) y C(R^{15})=N;

Z se selecciona de la serie que consiste en N y C(R^{16});

R^0 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y R^2;

R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} y R^{58} se seleccionan, independientemente de cada grupo R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} y R^{58}, de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)alquilo (C_1-C_4) que están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{70} idénticos o diferentes;

R^3 y R^5 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), fenil-alquilo (C_1-C_4), fenilo e hidroxi;

R^4 y R^6 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^{10} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y R^{11};

R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} y R^{16} se seleccionan, independientemente uno de otro, de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$-, H_2N-, alquil (C_1-C_4)-NH-, alquil (C_1-C_4)-N(alquilo (C_1-C_4))-, alquil (C_1-C_4)-C(O)-, NC- y O_2N-;

R^{20} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

uno de los grupos R^{21} y R^{22} es un grupo de fórmula II

$$R^{24}\text{-}R^{23}\text{-} \qquad \text{II}$$

y el otro de los grupos R^{21} y R^{22} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, R^{30}, HO-, R^{30}-O-, R^{30}-C(O)-O-, R^{30}-$S(O)_2$-O-, R^{30}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{30}-NH-, R^{30}-N(R^{30})-, R^{30}-C(O)-NH-, R^{30}-C(O)-N(R^{71})-, R^{30}-$S(O)_2$-NH-, R^{30}-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^{30}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{30}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{30}-NH-C(O)-, R^{30}-N(R^{30})-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{30}-NH-$S(O)_2$-, R^{30}-N(R^{30})-$S(O)_2$-, NC-, O_2N- y Het^1;

R^{23} es un enlace directo o una cadena que consiste en 1 a 5 miembros de cadena donde 0, 1 ó 2 miembros de la cadena son miembros de cadena hetero idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O, S, S(O) y $S(O)_2$, pero dos miembros de cadena hetero pueden estar presentes en posiciones adyacentes solamente si uno de ellos se selecciona de la serie que consiste en S(O) y $S(O)_2$ y el otro se selecciona de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y S, y los otros miembros de cadena son grupos $C(R^{26})(R^{26})$ idénticos o diferentes, donde dos grupos adyacentes $C(R^{26})(R^{26})$ pueden conectarse entre sí por un doble enlace o un triple enlace;

R^{24} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, R^{31}, HO-, R^{31}-O-, R^{31}-C(O)-O-, R^{31}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{31}-NH-, R^{31}-$N(R^{31})$-, R^{31}-C(O)-NH-, R^{31}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{31}-$S(O)_2$-NH-, R^{31}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{31}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{31}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{31}-NH-C(O)-, R^{31}-$N(R^{31})$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{31}-NH-$S(O)_2$-, R^{31}-$N(R^{31})$-$S(O)_2$-, NC- y un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 a 10 miembros que está saturado o insaturado y contiene 0, 1, 2 ó 3 miembros de anillo hetero idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, $N(R^{32})$, O, S, S(O) y $S(O)_2$, donde el anillo está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-C(O)-O-, R^{33}-$S(O)_2$-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, H_2N-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-NH-, H_2N-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-, NC-, O_2N-, oxo, fenilo y Het,

siempre que el número total de átomos C, N, O y S presente en los dos grupos R^{23} y R^{24}, sea por lo menos 5;

R^{25} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^{26}, independientemente de cada grupo R^{26}, se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) y HO-, o dos grupos R^{26} unidos al mismo átomo de carbono son oxo, o dos de los grupos R^{26} o un grupo R^{25} y un grupo R^{26}, junto con los miembros de cadena comprendidos, forman un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros que está saturado y contiene 0, 1 ó 2 miembros de anillo hetero idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, N(R^{34}), O, S, S(O) y $S(O)_2$, donde el anillo está opcionalmente sustituido en átomos de carbono del anillo por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

R^{31} se selecciona de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6) y alquinilo (C_2-C_6), todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{70} idénticos o diferentes;

R^{32} y R^{34} se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno, R^{35}, R^{35}-$S(O)_2$-, R^{35}-C(O)-, R^{35}-O-C(O)-, fenilo y Het;

R^{50} se selecciona de la serie que consiste en R^{51}-O- y R^{52}-N(R^{53})-;

R^{51} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y R^{54};

R^{52} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, R^{55}, NC- y R^{56}-$S(O)_2$-;

R^{53} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y R^{57};

R^{56} se selecciona de la serie que consiste en R^{58} y fenilo;

R^{60}, independientemente de cada grupo R^{60}, se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^{70} se selecciona de la serie que consiste en HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, R^{71}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{71}-NH-, R^{71}-N(R^{71})-, R^{71}-C(O)-NH-, R^{71}-C(O)-N(R^{71})-, R^{71}-$S(O)_2$-NH-,

R^{71}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, HO-C(O)-, R^{71}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{71}-NH-C(O)-, R^{71}-$N(R^{17})$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{71}-NH-$S(O)_2$-, R^{71}-$N(R^{71})$-$S(O)_2$-, NC-, oxo, fenilo y Het^2;

R^{71}, independientemente de cada grupo R^{71}, se selecciona entre alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_4) y cicloalquil (C_3-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-;

Het, independientemente de cada grupo Het, es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros monocíclico que comprende 1, 2 ó 3 miembros de anillo hetero idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, $N(R^{60})$, O, S, S(O) y $S(O)_2$, donde el anillo está saturado o insaturado y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y R^{70};

Het_1 es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros monocíclico que comprende 1 ó 2 miembros de anillo hetero idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, $N(R^{60})$, O, S, S(O) y $S(O)_2$, donde el anillo está saturado y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

Het^2 es un anillo heterocíclico de 5 miembros o 6 miembros monocíclico que comprende 1, 2 ó 3 miembros de anillo hetero idénticos o diferentes de la serie que consiste en N, $N(R^{60})$, O y S, donde el anillo es aromático y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y NC-;

m, independientemente de cada número m, es un número entero seleccionado de la serie que consiste en 0, 1 y 2;

fenilo, independientemente de cada grupo fenilo, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que

consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y NC-, a menos que se especifique lo contrario;

cicloalquilo, independientemente de cada grupo cicloalquilo, e independientemente de cualquier otro sustituyente en el cicloalquilo, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de flúor y alquilo (C_1-C_4);

alquilo, alquenilo y alquinilo, independientemente del grupo alquilo, alquenilo y alquinilo, e independientemente de cualquier otro sustituyente en alquilo, alquenilo y alquinilo, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

siempre que el compuesto de fórmula I no sea ácido 2-[(6,2',4'-triclorobifenil-3-carbonil)amino]indano-2-carboxílico, ácido 2-[6-cloro-[1,1',4',1"]terfenil-3-carbonil)amino]indano-2-carboxílico, 2-(4-cloro-3-feniletinil-benzoilamino)-indano-2-carboxílico, ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-ilmetil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico o éter etílico de ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-ilmetil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico.

2. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal del mismo fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, según la reivindicación 1, en el que
R^3 y R^5 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), fenil-alquilo (C_1-C_4) y fenilo.

3. Un compuesto de fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal del mismo fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, según una o más de las reivindicaciones 1 y 2, en el que
el anillo A es un anillo ciclohexano, un anillo benceno, un anillo piridina, un anillo piridazina o un anillo tiofeno, donde el anillo ciclohexano está opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4), y el anillo benceno, el anillo piridina, el anillo piridazina y el anillo tiofeno están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_2$-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-$N(R^1)$-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-$N(R^{71})$-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-$N(R^1)$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^1-NH-$S(O)_2$-, R^1-$N(R^1)$-$S(O)_2$-, NC- y O_2N-;

Y se selecciona de la serie que consiste en S, $C(R^{12})=C(R^{13})$ y $C(R^{15})=N$;

Z es $C(R^{16})$.

4. Un compuesto de fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal del mismo fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el que
el anillo A es un anillo benceno, un anillo piridina, un anillo pirazina o un anillo tiofeno, donde los anillos están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-;

Y se selecciona de la serie que consiste en S, $C(R^{12})=C(R^{13})$ y $C(R^{15})=N$;

Z es $C(R^{16})$;

R^3 y R^5 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^4 y R^6 son hidrógeno;

R^{12}, R^{13}, R^{15} y R^{16} se seleccionan, independientemente en cada caso, de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y NC-;

R^{20} es hidrógeno.

5. Un compuesto de fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal del mismo fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

R^{21} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$-, H_2N-, alquil (C_1-C_4)-NH-, di(alquil (C_1-C_4))N-, alquil (C_1-C_4)-C(O)- y NC-;

R^{22} es un grupo de fórmula II;

$$R^{24}\text{-}R^{23}\text{-} \qquad \text{II}$$

R^{23} es un enlace directo o una cadena que consiste en 2, 3 ó 4 miembros de cadena de los cuales 0 ó 1 miembros de la cadena son miembros de cadena hetero de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O, S, S(O) y $S(O)_2$ y los otros miembros de la cadena son grupos $C(R^{26})(R^{26})$ idénticos o diferentes, donde dos grupos adyacentes $C(R^{26})(R^{26})$ pueden estar conectados entre sí por un doble enlace o un triple enlace.

6. Un compuesto de fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal del mismo fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

R^{24} es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros o un anillo bicíclico de 7 a 10 miembros, donde los anillos están saturados o insaturados y contienen 0, 1 ó 2 miembros de anillo hetero idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, $N(R^{32})$, O, S, S(O) y $S(O)_2$, y donde los anillos están opcionalmente sustituidos en los átomos de carbono del anillo por uno o más sustituyentes idénticos

o diferentes de la serie que consiste en halógeno, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-S(O)$_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-N(R^{33})-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-N(R^{71})-, R^{33}-S(O)$_2$-NH-, R^{33}-S(O)$_2$-N(R^{71})-, H_2N-S(O)$_2$-NH-, R^{33}-NH-S(O)$_2$-NH-, R^{33}-N(R^{33})-S(O)$_2$-NH-, H_2N-S(O)$_2$-N(R^{71})-, R^{33}-NH-S(O)$_2$-N(R^{71})-, R^{33}-N(R^{33})-S(O)$_2$-N(R^{71})-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-N(R^{33})-C(O)-, NC-, oxo, fenilo y Het;

R^{32} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, R^{35}, R^{35}-C(O)-, R^{35}-O-C(O)- y fenilo.

7. Un compuesto de fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal del mismo fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en el que
el anillo A es un anillo benceno, un anillo piridina, un anillo pirazina o un anillo tiofeno, donde los anillos están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-;

Y se selecciona de la serie que consiste en S, C(R^{12})=C(R^{13}) y C(R^{15})=N;

Z es C(R^{16});

R^3 y R^5 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^4 y R^6 son hidrógeno;

R^{12}, R^{13}, R^{15} y R^{16} se seleccionan, independientemente en cada caso, de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y NC-;

R^{20} es hidrógeno;

R^{21} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$-, H_2N-, alquil (C_1-C_4)-NH-, di(alquil (C_1-C_4))N-, alquil (C_1-C_4)-C(O)- y NC-;

R^{22} es un grupo de fórmula II;

$$R^{24}\text{-}R^{23}\text{-} \qquad II$$

R^{23} es un enlace directo o una cadena que consiste en 2, 3 ó 4 miembros de cadena de los cuales 0 ó 1 miembros de la cadena son miembros de cadena hetero de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O, S, S(O) y $S(O)_2$ y los otros miembros de la cadena son grupos $C(R^{26})(R^{26})$ idénticos o diferentes, donde dos grupos adyacentes $C(R^{26})(R^{26})$ pueden estar conectados entre sí por un doble enlace o un triple enlace;

R^{24} es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros o un anillo bicíclico de 7 a 10 miembros, donde los anillos están saturados o insaturados, y contiene 0, 1 ó 2 miembros de anillo hetero idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, $N(R^{32})$, O, S, S(O) y $S(O)_2$, donde el anillo está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)-, NC-, oxo, fenilo y Het;

R^{32} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, R^{35}, R^{35}-C(O)-, R^{35}-O-C(O)- y fenilo.

8. Un compuesto de fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal de los mismos fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, en el que

el anillo A es un anillo benceno que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-;

Y es $C(R^{12})=C(R^{13})$;

Z es $C(R^{16})$;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno;

R^{12}, R^{13} y R^{16} se seleccionan, independientemente unos de otros, de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y NC-;

R^{20} es hidrógeno;

R^{21} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-alquilo (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$-, alquil (C_1-C_4)-C(O)- y NC-;

R^{22} es un grupo de fórmula II;

$$R^{24}\text{-}R^{23}\text{-} \qquad \text{II}$$

R^{23} es un enlace directo o una cadena que consiste en 2, 3 ó 4 miembros de cadena de los cuales 0 ó 1 miembros de la cadena son miembros de cadena hetero seleccionados de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O, S, S(O) y $S(O)_2$, y los otros miembros de cadena son grupos $C(R^{26})(R^{26})$ idénticos o diferentes;

R^{24} es un anillo benceno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)- y NC-;

siempre que el número total de átomos C, N, O y S presente en los dos grupos R^{23} y R^{24}, sea por lo menos 5;

R^{25} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^{26}, independientemente de cada grupo R^{26}, se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) y HO-, o dos de los grupos R^{26} que están unidos al mismo átomo de carbono en la cadena, junto con el átomo de carbono que los porta, forman un anillo ciclopropano;

R^{33} se selecciona, independientemente de cada grupo R^{33}, de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_2), que están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{70} idénticos o diferentes;

R^{50} se selecciona de la serie que consiste en R^{51}-O- y R^{52}-N(R^{53})-;

R^{51} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^{52} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^{53} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^{70} se selecciona de la serie que consiste en HO- y R^{71}-O-;

R^{71} es alquilo (C_1-C_4);

m, independientemente de cada número m, es un número entero seleccionado de la serie que consiste en 0 y 2;

cicloalquilo, independientemente de cada grupo cicloalquilo, e independientemente de cualquier otro sustituyente en el cicloalquilo, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de flúor y alquilo (C_1-C_4);

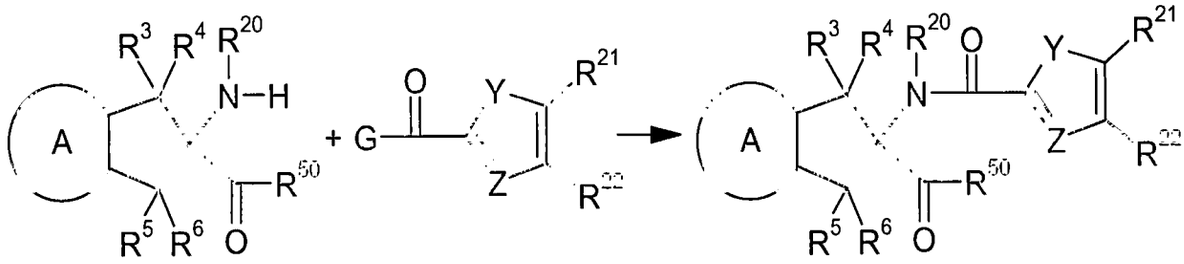
alquilo, independientemente de cada grupo alquilo, e independientemente de cualquier otro sustituyente en alquilo, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor.

9. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier proporción o una sal fisiológicamente aceptable de las mismas o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellas, según se reivindica en una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 7, elegido de

ácido 2-[4-metilsulfanil-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[4-acetil-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[4-etil-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[4-etoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-{4-metoxi-3-[2-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)-etoxi]-benzoilamino}-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[4-metoxi-3-(1-m-tolil-ciclopropilmetoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-{3-[2-(3-ciano-fenil)-etoxi]-4-metoxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico,
ácido 5-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-5-carboxílico,
ácido 5-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-5-carboxílico,
ácido 2-{[5-acetil-4-(2-m-tolil-etoxi)-tiofeno-2-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[3-fluoro-4-metoxi-5-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-toliloxi-etil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[4-metoxi-3-(3-m-tolil-propil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
ácido 5-fluoro-2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-5,6-dimetil-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[4-ciano-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etilamino)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-{3-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-4-metil-benzoilamino}-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[4-metoxi-3-(2-m-tolil-etilsulfanil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[3-(2-m-tolil-etoxi)-4-trifluorometil-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-{3-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-etoxi]-4-trifluorometil-benzoilamino}-indano-2-carboxílico,
ácido 2-(3-{2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etoxi}-4-metoxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico,
ácido 2-{[6-metoxi-5-(2-m-tolil-etoxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[(3'-metanosulfonilamino-6-metoxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[(3'-dimetilaminosulfonilamino-6-metoxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[(6-metoxi-3'-trifluorometoxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[(3'-cianometil-6-metoxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[(3'-isopropil-6-metoxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-[(3'-cloro-6-metoxi-2'-metil-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico,
ácido 2-{[5-(3-cloro-fenil)-6-metoxi-piridina-3-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico, y
ácido 2-[3-(2,2-difluoro-2-fenil-etoxi)-4-metoxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico.

10. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo fisiológicamente aceptable o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV,



III IV I

donde el anillo A y los grupos Y, Z, R^3 a R^6, R^{20} a R^{22} y R^{50} en los compuestos de las fórmulas III y IV se definen como en los compuestos de fórmula I y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor, y el grupo G en el compuesto de fórmula IV es HO-, alquil (C_1-C_4)-O- o halógeno.

11. Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal del mismo fisiológicamente aceptable o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para uso como producto farmacéutico.

12. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal del mismo fisiológicamente aceptable o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

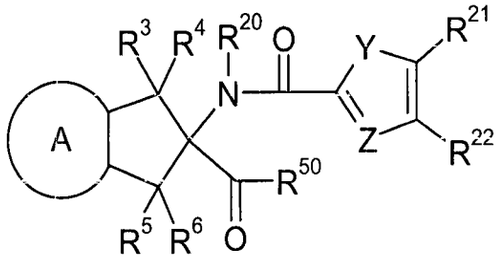
13. Uso de un compuesto de fórmula I según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardiaca, cardiomiopatía, infarto de miocardio, remodelación de miocardio, remodelación vascular, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad oclusiva arterial periférica, restenosis, trombosis, trastornos de permeabilidad vascular, enfermedades inflamatorias, artritis reumatoidea, artrosis, enfermedades renales, necrosis papilar renal, insuficiencia renal, enfermedades pulmonares, enfermedad

pulmonar obstructiva crónica, asma, síndrome de distrés respiratorio agudo, enfermedades inmunológicas, enfermedades alérgicas, tumores, metástasis, enfermedades metabólicas, enfermedades fibróticas, fibrosis pulmonar, fibrosis cardiaca, fibrosis vascular, fibrosis perivascular, fibrosis renal, fibrosis hepática, dermopatías fibrosantes, psoriasis, dolor, prurito, isquemia retinal/daño de reperfusión, degeneración macular, trastornos psiquiátricos, enfermedades neurodegenerativas, trastornos nerviosos cerebrales, trastornos nerviosos periféricos, trastornos endocrinos, hipertiroidismo, trastornos de cicatrización o trastornos de cicatrización de heridas, o para cardioprotección o renoprotección.

Resumen

Derivados de ácido ciclopentanocarboxílico condensados sustituidos con acilamino y su uso como productos farmacéuticos

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I,



I

en la que A, Y, Z, R^3 a R^6, R^{20} a R^{22} y R^{50} tienen los significados que se indican en las reivindicaciones, que son valiosos compuestos activos farmacéuticos. Específicamente, son inhibidores del receptor del gen de diferenciación endotelial 2 (Edg-2, EDG2), que es activado por ácido lisofosfatídico (LPA) y también se denomina receptor LPA_1, y son útiles para el tratamiento de enfermedades tales como aterosclerosis, infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca, por ejemplo. La invención se refiere además a procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I, a su uso y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

561

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/002917

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4402 A61K31/38 A61K31/16 A61P9/00 A61P29/00
C07D333/80 C07D333/32 C07C323/19 C07C235/54 C07C235/84
C07C323/62 C07D213/64 C07D277/56

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, COMPENDEX, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2006/044975 A (COMPASS PHARMACEUTICALS LLC [US]; KANNE DAVID [US]; WARD JOHN [US]; LO) 27 April 2006 (2006-04-27) cited in the application three compounds of the proviso of the present application given in figures 1-A1 and 1-A3. the whole document	1-13
A	EP 1 849 465 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 31 October 2007 (2007-10-31) cited in the application example B157, page 124	1-13
Y	EP 1 258 484 A (KIRIN BREWERY [JP]) 20 November 2002 (2002-11-20) cited in the application the whole document	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 May 2009	04/06/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Seelmann, Marielle

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2009/002917

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: claims 1(part)-12(part)

   compounds of formula I for which R21 and R22 are not hydrogen (disubstitution)

   ---

2. claims: claims 1(part)-12(part)

   compounds of formula I for which if R21 or R22 is hydrogen the other one is not heterocyclic (monosubstitution)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2009/002917

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006044975 A	27-04-2006	EP 1802606 A2	04-07-2007
		JP 2008516989 T	22-05-2008
		US 2009018145 A1	15-01-2009
EP 1849465 A	31-10-2007	WO 2006088246 A1	24-08-2006
EP 1258484 A	20-11-2002	AT 420878 T	15-01-2009
		AU 3234001 A	27-08-2001
		DK 1258484 T3	20-04-2009
		WO 0160819 A1	23-08-2001
		TW 288136 B	11-10-2007
		US 2003114505 A1	19-06-2003

565

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference DE2008/032	**FOR FURTHER ACTION**	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/EP2009/002917	International filing date *(day/month/year)* 22.04.2009	Priority date *(day/month/year)* 05.05.2008
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K31/4402		
Applicant Sanofi-Aventis		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☐ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of sheets, as follows:
      ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3*bis* of Annex C of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:
   - ☑ Box No. I Basis of the report
   - ☐ Box No. II Priority
   - ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
   - ☑ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - ☐ Box No. VI Certain documents cited
   - ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
   - ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
2010-02-23	09.04.2010
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Seelmann, Marielle Telephone No. +49 89 2399-8325

Form PCT/IPEA/409 (Cover Sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2009/002917

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

   ☑ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
   - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
   - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

   Description, Pages

   1-251 as originally filed

   Claims, Numbers

   1-13 as originally filed

   ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:

5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2009/002917

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-13
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	4, 7-9(completely); 10-13(partially)
	No:	Claims	1-3, 5, 6, 10-13(all partially)
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-13
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

D1: WO 2006 044 975

D2: EP 1 849 465

D3: EP 1 258 484

All three documents are cited in the present application.

Section V

V.1 Novelty (Art. 33(2) PCT)

D1 discloses the three compounds according to formula I of claim 1 disclaimed (cf. proviso on page 204; D1: figure 1-A1 compounds CP143341 and CP169798 as well as figure 1-A3 compound CP169767).

Compound in example B157 of D2 is an inhibitor of the GPR34 receptor and has been disclaimed in the present application.

The azole compounds of D3 are known as LPA antagonists and are characterized by a carbamate group in the 4-position of the azole ring instead of a fused cyclopentane ring disubstituted on the same ring carbon by an acylamino and a carboxyl group.

Novelty prevails for the claimed subject-matters in view of D1-D3.

V.2 Inventive step (Art. 33(3) PCT)

D3 is considered as the closest prior art document. The compounds have the same activity as the ones presently claimed. They differ structurally by a carbamate group in the 4-position of the azole ring instead of a fused cyclopentane ring disubstituted on the same ring carbon by an acylamino and a carboxyl group.

The technical problem is to provide further Edg-2 inhibitors.

The proposed solution are the acylamino-substituted fused cyclopentanecarboxylic derivatives of formula I (claim 1).

The technical problem has been shown solved for several compounds: pharmaceutical tests are indicated on pages 243-252, in particular table 14. The results given cover compounds of formula I with A = benzene, pyridine, thiophene, pyrazine or cyclohexane optionally substituted; Y-Z ring = benzene, thiophene, thiazole or pyridine; R3-R6 = H; R20= H, Me; R50 = OH, OMe, OEt, NH2. The technical problem has therefore not been solved over the entire scope of protection.

An inventive step could be recognized for the subject-matters of claim 4, 7-9 and dependent claims thereof.

570

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:

22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad (31) ***Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País***
08290427.7 **05/05/2008** **EP**
61/117,336 **24/11/2008** **US**

(51) Int Cl: **A61K 031/4402**

(71)Solicitante(s) **SANOFI-AVENTIS**

(72) Inventor(es) **MATTHIAS SCHAEFER Y OTROS**

(74) Apoderado: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**

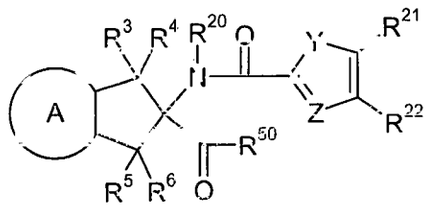
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 05/12/2010
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 22/04/2009
No. de solicitud PCT/EP2009/002917

(87) Publicación internacional
Fecha: 12/11/2009
N° publicación: ***WO 2009/135590 A1***

(54) Titulo: **DERIVADOS DE ÁCIDO CICLOPENTANOCARBOXÍLICO CONDENSADOS SUSTITUIDOS CON ACILAMINO Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una sal del mismo fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos,



I

en el que
el anillo A es un anillo cicloalcano de 3 a 7 miembros, un anillo benceno o un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende 1 ó 2 miembros de anillo hetero idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, N(R^0), O y S, donde el anillo cicloalcano está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4), y el anillo benceno y los anillos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en halógeno, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_2$-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-N(R^1)-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-N(R^{71})-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-N(R^1)-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^1-NH-$S(O)_2$-, R^1-N(R^1)-$S(O)_2$-, NC-, O_2N-, fenilo y Het;

Y se selecciona de la serie que consiste en N(R^{10}), S, O, C(R^{12})=C(R^{13}), N=C(R^{14}) y C(R^{15})=N;

Z se selecciona de la serie que consiste en N y C(R^{16});

R^0 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y R^2;

R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} y R^{58} se seleccionan, independientemente de cada grupo R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} y R^{58}, de la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)alquilo (C_1-C_4) que están todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{70} idénticos o diferentes;

R^3 y R^5 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), fenil-alquilo (C_1-C_4), fenilo e hidroxi;

R^4 y R^6 se seleccionan, independientemente uno del otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^{10} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y R^{11};

R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} y R^{16} se seleccionan, independientemente uno de otro, de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$-, H_2N-, alquil (C_1-C_4)-NH-, alquil (C_1-C_4)-N(alquilo (C_1-C_4))-, alquil (C_1-C_4)-C(O)-, NC- y O_2N-;

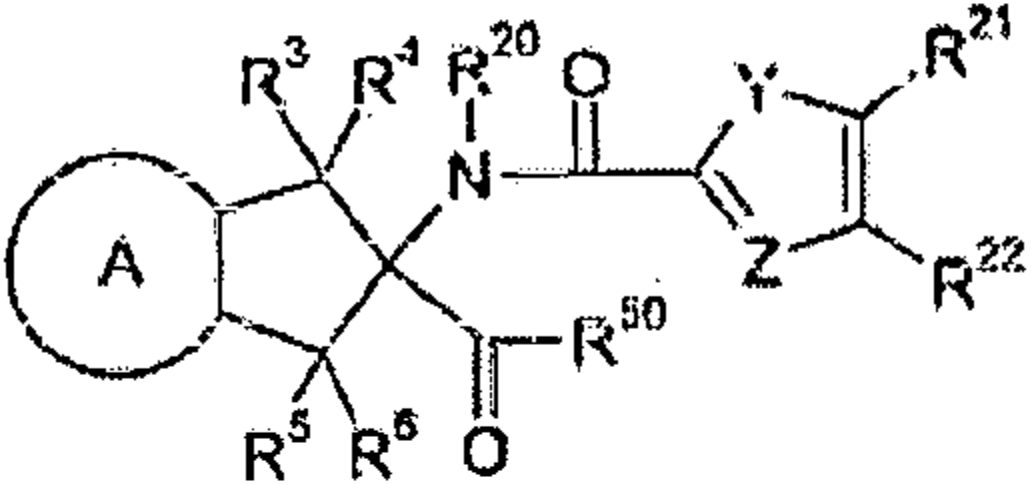
R^{20} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

uno de los grupos R^{21} y R^{22} es un grupo de fórmula II

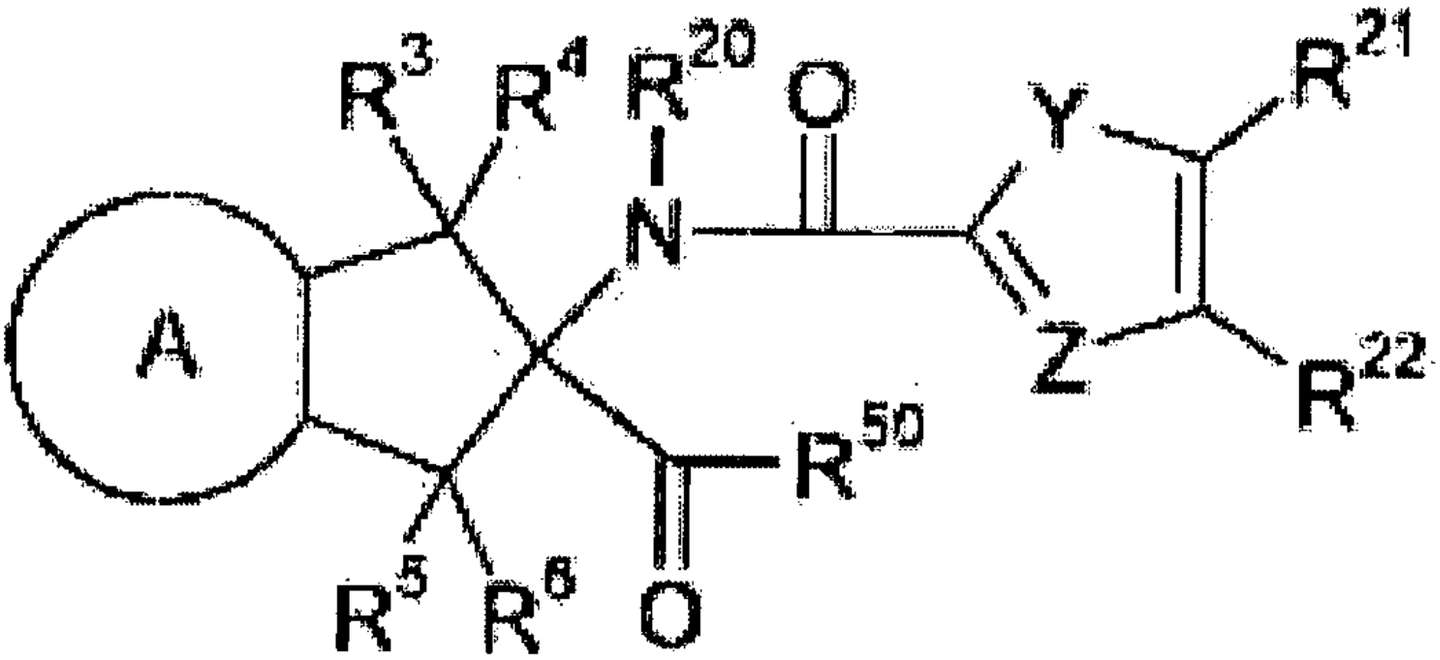
$$R^{24}\text{-}R^{23}\text{-} \quad \text{II}$$

y el otro de los grupos R^{21} y R^{22} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, R^{30}, HO-, R^{30}-O-, R^{30}-C(O)-O-, R^{30}-$S(O)_2$-O-, R^{30}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{30}-NH-, R^{30}-N(R^{30})-, R^{30}-C(O)-NH-, R^{30}-C(O)-N(R^{71})-, R^{30}-$S(O)_2$-NH-, R^{30}-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^{30}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{30}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{30}-NH-C(O)-, R^{30}-N(R^{30})-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{30}-NH-$S(O)_2$-, R^{30}-N(R^{30})-$S(O)_2$-, NC-, O_2N- y Het^1;

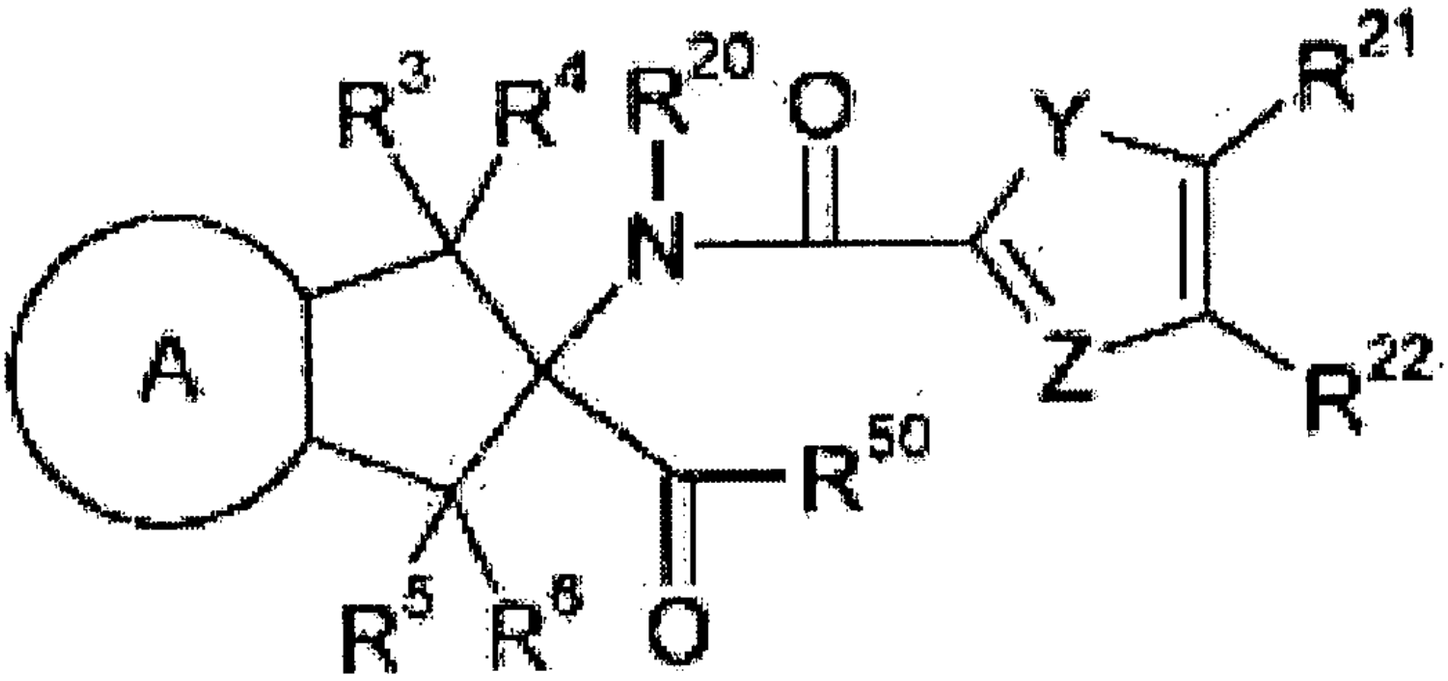
R^{23} es un enlace directo o una cadena que consiste en 1 a 5 miembros de cadena donde 0, 1 ó 2 miembros de la cadena son miembros de cadena hetero idénticos o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N(R^{25}), O, S, S(O) y $S(O)_2$, pero dos miembros de cadena hetero pueden estar presentes en posiciones adyacentes solamente si uno de ellos se selecciona de la serie que consiste en S(O) y $S(O)_2$ y el otro se selecciona de la serie que consiste en N(R^{25}), O y S, y



(I)



(I)



(I)

572

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-137694- -00000-0000

NIT :

Fecha: 2010-11-05 11:55:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 575

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 93,001
FECHA : NOVIEMBRE 2 DE 2010

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320694	02/11/2010	30,766,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
		TOTAL : $	26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

COLO: 1975-841-155-6

573

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 93,002
FECHA : NOVIEMBRE 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-137694- -00000-0000
Fecha: 2010-11-05 11:55:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 575

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320694	02/11/2010	30,766,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
		TOTAL : $	26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

(NIT: 1475-841-155-6

574

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 93,003
FECHA : NOVIEMBRE 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-137694- -00000-0000

Fecha: 2010-11-05 11:55:46 Dep: 2020 DIR.NULVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 575

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320694	02/11/2010	30,766,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
		TOTAL : $	26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Folio: 14775 — 241-155-6

575

NIT : 800/ SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 93,048
FECHA : NOVIEMBRE 2 DE 2010

No. 10-137694- -00000-0000
Fecha: 2010-11-05 11:55:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 575

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320694	02/11/2010	30,766,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL : $	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

Codigo: 14775 - 391 - 155-6

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-137694- -00000-0000

Fecha: 2010-11-05 11:55:46 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Evs: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 575

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	10 137694
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/002917
	Fecha inicio fase nacional	05/12/2010
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	

№ 00352

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 35 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal f) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título XI de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 07 ENE 2010
adpa11