



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 03-68409

54. TÍTULO INDANIL AMINAS ACILADAS Y SU
USO COMO FARMACOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL AGIK.31/165, C07C 2133/64

71. SOLICITANTE ÄVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

DOMICILIO FRANKFURT am Main Alemania
Luis Patino Leyva

74. APODERADO GUSTAVO HOLMANN RESTREPO

22. BOGOTÁ, D. C., 11 de agosto de 2003

SS PT

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 068409 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 03068409 00000000
Fecha (AMD): 2003-08-11 14:30:05
Folios: 281
Trámite: 1 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO 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: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH**
Dirección: **Brüniggestrasse 50
65926 Frankfurt am Main, Alemania**
Nacionalidad o Domicilio: **Frankfurt am Main,
Alemania.**
Lugar de Constitución: **Alemania**
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

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

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**
Dirección: **Cra. 11A No. 94-76-Of. 308**
Teléfono: **6161948** Fax: **6163976**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☒
Cual _____
Número **2.878.023** TP **5903**

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **STROBEL, Hartmut**
Dirección: **Erlenweg 22,**
Nacionalidad o Domicilio **65835 Liederbach, Alemania**

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP02/01444** Fecha **Febrero 12 de 2002**
Publicación Internacional No. **WO 02/064545 A1** Fecha **Agosto 22 de 2002**

⑥ Título (54) **"INDANIL AMINAS ACILADAS Y SU USO COMO FARMACOS".**

⑦ Clasificación Internacional (51) **C 07C 233/64 A61K 31/165**

⑧ Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) Pais de Origen

Europa

(32) Fecha

Febrero 13, 2001

(31) Número de Solicitud

01 102 850.3

⑨ Comprobante de pago No. **51,722**

Fecha **Julio 24, 2003**

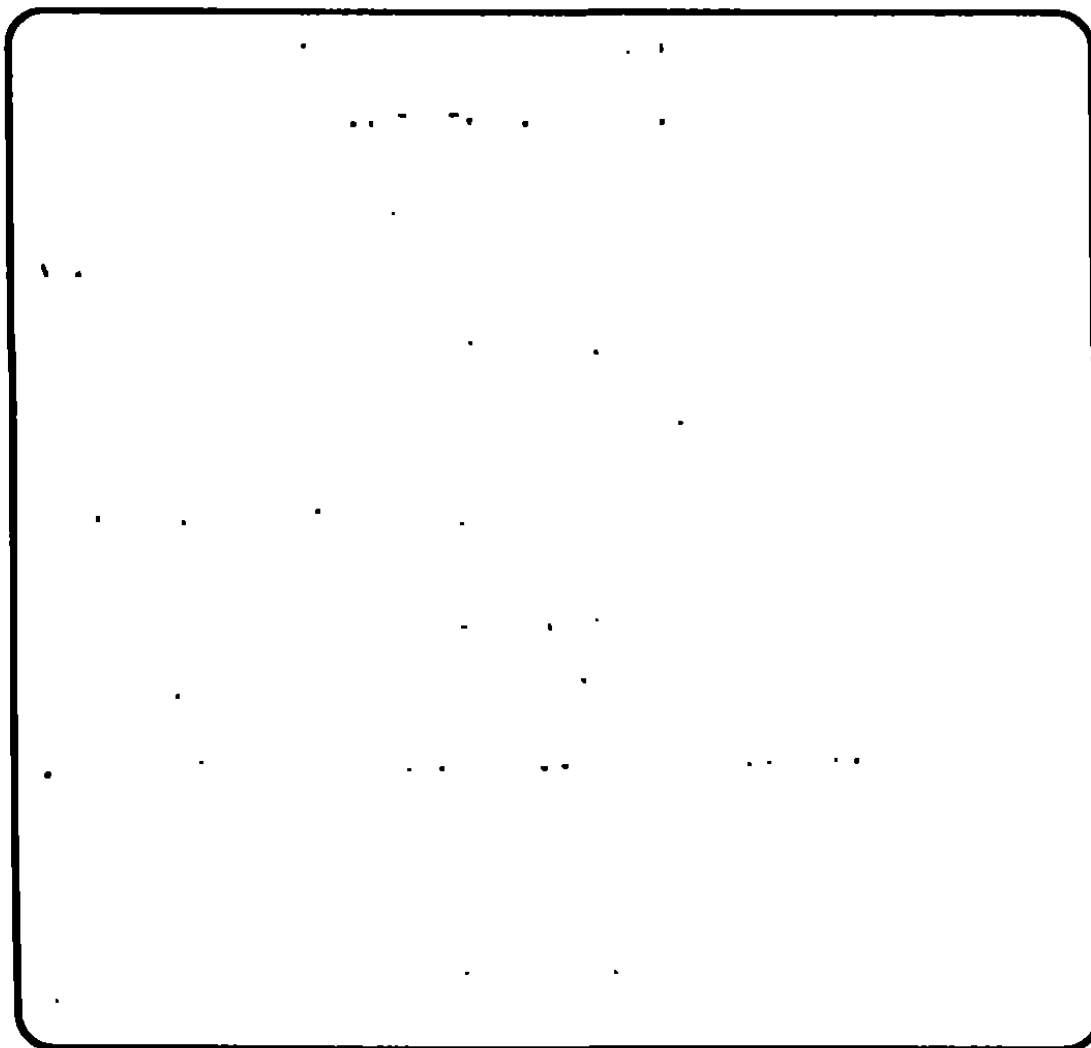
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros **Reporte de Búsqueda Internacional.**

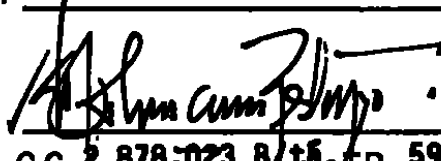
11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA: 

C.C. 2.878.023 B/té. P. 5903

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

**Continuación enumeración del nombre de los Inventores, con
Su correspondiente dirección, código postal y domicilio:**

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
WOHLFART, Paulus; ✓	Bertolt-Brecht-Ring 16c,	64625 Bensheim, Alemania
SAFAROVA, Alena ✓	12431 N. Forest Lake Way,	Tucson, AZ 85737 Estados Unidos
WALSER, Armin ✓	5900 N. Camino Miraval,	Tucson, AZ 85718 Estados Unidos
SUZUKI, Teri ✓	1509 N. Blacklawn Ave.,	Tucson, AZ 85745 Estados Unidos
DHARANIPRAGADA, Ramalinga, M. ✓	805 Taggert Dr. Belle Mead,	NJ 08502-6413 Estados Unidos

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Juego de Reivindicaciones modificadas durante el Examen Preliminar, en ANEXO A y ANEXO B.

Forma PCT/IB/306, en la cual consta la adición del inventor **SCHOENAFINGER, Karl, domiciliado en Holunderweg 8, 63755 Alzenau, Alemania, a la solicitud internacional No. PCT/EP02/01444, así como una comunicación dirigida a la Oficina Internacional de WIPO anunciando la adición del anterior inventor.**

Petitorio solicitud internacional No. PCT/EP 02/01444.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176087-2

Radicacion : 03060409 00000000 Folios: 201
Fecha (AMB): 2003-08-11 14:30:05
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 51,722
FECHA : JULIO 24 DE 2003

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13226021	24/07/2003	3,893,000.00

CONCEPTO

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

Prof 574909

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 August 2002 (22.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/064545 A1

(51) International Patent Classification²: C07C 233/64, 235/44, C07D 213/56, 307/78, 317/60, 333/24, A61K 31/165, 31/36, 31/38, 31/435, A61P 9/00

(74) Agent: ISENBRUCK, Günter; Patent- und Rechtsanwälte, Bardehle Pagenberg Dost Altenburg Geissler Isenbruck, Theodor-Heuss-Anlage 12, 68165 Mannheim (DE).

(21) International Application Number: PCT/EP02/01444

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CQ, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 12 February 2002 (12.02.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
01 102 850.3 13 February 2001 (13.02.2001) EP

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

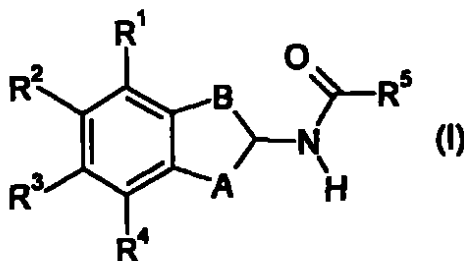
(71) Applicant: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningsstraße 50, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(72) Inventors: STROBEL, Hartmut; Erlenweg 22, 65835 Liederbach (DE); WOHLFART, Paulus; Bertolt-Brocht-Ring 16c, 64625 Bensheim (DE); SA-FAROVA, Alena; 12431 N. Forest Lake Way, Tucson, AZ 85737 (US); WALSER, Armin; 5900 N. Camino Miraval, Tucson, AZ 85718 (US); SUZUKI, Teri; 1509 N. Blacklawn Ave., Tucson, AZ 85745 (US); DHARA-NIPRAGADA, Ramalinga, M.; 805 Taggart Dr, Belle Mead, NJ 08502-6413 (US).

Published:
with international search report
before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ACYLATED INDANYL AMINES AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS



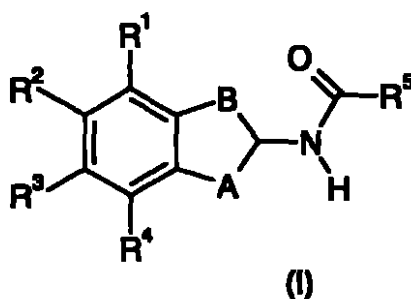
(57) Abstract: The present invention relates to acylated indanyl amines according to the general formula (I) where R¹-R⁴ have the meanings given in the description, A is CH₂, CHOH or CH-(C₁-C₃-alkyl), B is CH₂ or CH-(C₁-C₃-alkyl), and R⁵ is an aryl or heteroaryl group, possibly substituted by the substituents listed in the description. These compounds are useful in the upregulation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS), and may therefore be useful for the manufacture of medicaments for the treatment of cardiovascular diseases, stable or unstable angina pectoris, coronary heart disease, Prinzmetal angina, acute coronary syndrome, heart failure, myocardial infarction, stroke, thrombosis, peripheral artery occlusive disease, endothelial dysfunction, ath-

erosclerosis, restenosis, endothel damage after PTCA, hypertension, essential hypertension, pulmonary hypertension, secondary hypertension, renovascular hypertension, chronic glomerulonephritis, erectile dysfunction, ventricular arrhythmia, diabetes or diabetes complications, nephropathy or retinopathy, angiogenesis, asthma bronchiale, chronic renal failure, cirrhosis of the liver, osteoporosis, restricted memory performance, a restricted ability to learn, or for the lowering of cardiovascular risk of postmenopausal women or after intake of contraceptives.

WO 02/064545 A1

Acylated indanyl amines and their use as pharmaceuticals

- 5 The present invention relates to acylated indanyl amines of the general formula (I), with the definitions of R^1 to R^5 and A and B given below in the text, in any of their stereoisomeric forms or mixtures thereof in any ratio and/or pharmaceutically acceptable salts thereof, and their use as pharmaceutical agents.



10

Endothelial NO synthase (eNOS, NOS-III) belongs to a group of three isoenzymes which produce nitric oxide (NO) by oxidation of arginine. Endothelially released NO is of central importance in a number of key cardiovascular mechanisms. It has a vasodilating effect and
15 inhibits the aggregation of platelets, the adhesion of leukocytes to the endothelium and the proliferation of intimal smooth muscle cells.

Endothelial NO synthase is subject to physiological and pathophysiological regulation both at the transcriptional and at the post-transcriptional level. Enzyme already present in the
20 endothelium may undergo calcium-dependent and calcium-independent activation through phosphorylation of specific amino acids, but also by direct interactions with specific proteins. Stimulators of this, usually transient, NO release are, extracellular arginine, 17β -estrogen and the mechanical stimulus exerted on the luminal surface of the endothelium by the blood flow (shear stress). The latter additionally leads to regulation of
25 eNOS at the transcriptional level. Thus, for example, Sessa et al. (Circ. Research 74 (1994) 349-353) were able by means of exercise training and the increase in shear stress associated therewith to obtain a marked increase in eNOS.

Whether regulation at the post-transcriptional level is relevant in vivo, is not
30 unambiguously proved. Thus, for example, administration of a high arginine dose is

followed by only a transient improvement in the endothelium-dependent vasorelaxation in patients with coronary heart disease.

On the other hand, the significance of the upregulation of the eNOS protein is scientifically accepted. Thus, there are findings which show that the protective properties of the HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin can be attributed, besides the lipid lowering, also in part to an increase in eNOS expression in vivo. (Endres et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 8880-8885). It is additionally known that single point mutations in the 5'-flanking region of the eNOS gene ("eNOS promoter"), and the reduction in the rate of eNOS gene transcription associated therewith, in the Japanese population is associated with an increase in the risk of coronary spasms (Nakayama et al., Circulation 99 (1999) 2864-2870).

The current assumption therefore is that the transcriptional and post-transcriptional mechanisms of eNOS regulation are seriously disturbed in a large number of disorders, especially in cardiovascular disorders. Even in very early stages of a wide variety of cardiovascular disorders it is possible for a dysfunction of this type in the endothelium lining the blood vessels to lead to a deficiency of bioactive NO, which is manifested as the disorder progresses in the form of measurable pathophysiological and morphological changes. Thus, critical steps in early atherogenesis are speeded up by a decrease in endothelial NO release, such as, for example, the oxidation of low density lipoproteins, the recruitment and deposition of monocytes in the intima of vessels, and the proliferation of intimal cells. A consequence of atherogenesis is the formation of plaques on the inside of the blood vessels, which may in turn lead, through a diminution in the shear stress, to a further decrease in endothelial NO release and a further deterioration in the pathology. Since endothelial NO is also a vasodilator, a decrease thereof frequently also leads to hypertension, which may, as an independent risk factor, cause further organ damage.

The aim of a therapeutic approach to the treatment of these disorders must accordingly be to interrupt this chain of events by increasing the endothelial NO expression. Gene transfer experiments which lead in vitro to overexpression of NO synthase in previously damaged vessels are in fact able to counteract the described processes and are thus evidence of the correctness of this approach (Varenne et al., Hum. Gene Ther. 11 (2000) 1329).

Some low molecular weight compounds which, in cell cultures, may lead to a direct effect on eNOS transcription and expression are disclosed in the literature. The statins which

have already been mentioned are, however, the only substances for which it has been possible to date to show such an increase in eNOS in vivo as a side effect. In view of the known range of side effects of this class of substances, however, it is unclear how far this effect is present in a toxicologically unproblematic dose.

5

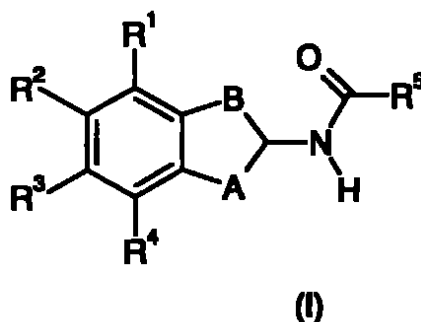
Liao et al. claim in WO 99/47153 and WO 00/03746 the use of rhoGTPase inhibitors and agents which influence the organization of the actin cytoskeleton for increasing eNOS in endothelial cells and for the therapy of various disorders such as, for example, strokes or pulmonary hypertension, without, however, indicating a specific way of achieving this.

10

Thus, there exists a strong need for compounds which upregulate eNOS-expression in endothelial cells. The object of the present invention is to provide compounds showing this ability.

15

This object is attained by acylated indanyl amines in any of their stereoisomeric forms or mixtures thereof in any ratio or pharmaceutically acceptable salt thereof according to the general formula (I).



20

In the above formula,

R^1 and R^4 are independently from each other selected from the group consisting of:

H; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl and C_2 - C_{10} -alkynyl, the substituents of which are selected from the group consisting of F, OH, C_1 - C_8 -alkoxy, $(C_1$ - C_8 -alkyl)mercapto, CN, $COOR^6$, $CONR^7R^8$, and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ; unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ; R^9CO ; $CONR^{10}R^{11}$, $COOR^{12}$; CF_3 ; halogens; pseudohalogens; $NR^{13}R^{14}$, OR^{15} ; $S(O)_mR^{16}$; $SO_2NR^{17}R^{18}$, and NO_2 ;

30

R^2 and R^3 are independently from each other selected from the group consisting of:

H; halogens; pseudohalogens; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl the substituents of which are selected from the group consisting of OH, phenyl, and heteroaryl;
 5 OH; C_1 - C_{10} -alkoxy; phenoxy; $S(O)_m R^{19}$; CF_3 ; CN; NO_2 ; (C_1 - C_{10} -alkyl)amino; di(C_1 - C_{10} -alkyl)amino; (C_1 - C_6 -alkyl)-CONH-; unsubstituted and at least monosubstituted phenyl-CONH- and phenyl-SO₂-O-, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, CH_3 and methoxy; (C_1 - C_6 -alkyl)SO₂-O-; unsubstituted and at least monosubstituted (C_1 - C_6 -alkyl)CO, the substituents of which are
 10 selected from the group consisting of F, di(C_1 - C_3 -alkyl)amino, pyrrolidinyl and piperidinyl; and phenyl-CO, the phenyl part of which can be substituted by one or more substituents from the group consisting of C_1 - C_3 -alkyl, halogens and methoxy;

A is selected from the group consisting of CH_2 , CHOH and CH -(C_1 - C_3 -alkyl);

15

B is selected from the group consisting of CH_2 and CH -(C_1 - C_3 -alkyl);

R^5 is a group Ar or a group Hetar both of which can be unsubstituted or carry one or more substituents selected from the group consisting of: halogens; pseudohalogens; NH_2 ;
 20 unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl, C_2 - C_{10} -alkynyl, C_1 - C_{10} -alkoxy, (C_1 - C_{10} -alkyl)amino, di(C_1 - C_{10} -alkyl)amino, the substituents of which are selected from the group consisting of F, OH, C_1 - C_8 -alkoxy, aryloxy, (C_1 - C_8 -alkyl)mercapto, NH_2 , (C_1 - C_8 -alkyl)amino, and di(C_1 - C_8 -alkyl)amino; C_3 - C_5 -alkandiyl; phenyl; heteroaryl; aryl- or heteroaryl-substituted C_1 - C_4 -alkyl; CF_3 ; NO_2 ; OH; phenoxy;
 25 benzyloxy; (C_1 - C_{10} -alkyl)COO; $S(O)_m R^{20}$; SH; phenylamino; benzylamino; (C_1 - C_{10} -alkyl)-CONH-; (C_1 - C_{10} -alkyl)-CON(C_1 - C_4 -alkyl)-; phenyl-CONH-; phenyl-CON(C_1 - C_4 -alkyl)-; heteroaryl-CONH-; heteroaryl-CON(C_1 - C_4 -alkyl)-; (C_1 - C_{10} -alkyl)-CO; phenyl-CO; heteroaryl-CO; CF_3 -CO; $-OCH_2O-$; $-OCF_2O-$; $-OCH_2CH_2O-$; $-CH_2CH_2O-$; $COOR^{21}$; $CONR^{22}R^{23}$; $CNH(NH_2)$; $SO_2NR^{24}R^{25}$; $R^{26}SO_2NH-$; $R^{27}SO_2N(C_1-C_6-alkyl)-$; and saturated
 30 or at least monounsaturated aliphatic, mononuclear 5- to 7-membered heterocycles containing 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, which heterocycles can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy, OH, oxo and CF_3 , where said heterocycles can optionally be condensed to the said group Ar or the said group Hetar;
 35 wherein all aryl, heteroaryl, phenyl, aryl-containing, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said group

- 5 -

Ar or the said group Hetar, can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃;

5 R⁶ is selected from the group consisting of:

H; C₁-C₁₀-alkyl, which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of F, C₁-C₈-alkoxy, and di(C₁-C₈-alkyl)amino; aryl-(C₁-C₄-alkyl) and heteroaryl-(C₁-C₄-alkyl), which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, C₁-C₄-alkoxy, and di(C₁-C₈-alkyl)amino;

10

R⁷ is selected from the group consisting of:

H; C₁-C₁₀-alkyl which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of F, C₁-C₈-alkoxy, di(C₁-C₈-alkyl)amino and phenyl; phenyl; indanyl; and heteroaryl; and wherein each of the aforementioned aromatic groups can be
15 unsubstituted or carry one or more substituents from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃;

R⁸ is H or C₁-C₁₀-alkyl;

20

R⁹ is selected from the group consisting of: C₁-C₁₀-alkyl which can be unsubstituted or carry one or more substituents from the group consisting of: F, (C₁-C₄)-alkoxy, di(C₁-C₃-alkyl)amino; and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, halogens, pseudohalogens, and CF₃;

25

R¹⁰ independently has the same meaning as R⁷;

R¹¹ independently has the same meaning as R⁸;

30

R¹² independently has the same meaning as R⁶;

R¹³ is selected from the group consisting of: H; C₁-C₆-alkyl; unsubstituted and substituted phenyl, benzyl, heteroaryl, (C₁-C₆-alkyl)-CO, phenyl-CO, and heteroaryl-CO, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens,
35 C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃, and wherein one or more of these substituents can be present;

R^{14} independently has the same meaning as R^{13} ;

R^{15} is selected from the group consisting of: H; C_1 - C_{10} -alkyl; (C_1 - C_3 -alkoxy)- C_1 - C_3 -alkyl;
5 and substituted and unsubstituted benzyl, phenyl and heteroaryl, the substituents of which
are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -
alkoxy, and CF_3 , and wherein one or more of these substituents can be present;

R^{16} is selected from the group consisting of: C_1 - C_{10} -alkyl which can be substituted by one
10 or more substituents selected from the group consisting of F, OH, C_1 - C_8 -alkoxy, aryloxy,
(C_1 - C_8 -alkyl)mercapto, (C_1 - C_8 -alkyl)amino and di(C_1 - C_8 -alkyl)amino; CF_3 ; and substituted
and unsubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the
group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 , and
wherein one or more of these substituents can be present;

15 R^{17} independently has the same meaning as R^7 ;

R^{18} independently has the same meaning as R^8 ;

20 R^{19} independently has the same meaning as R^{16} ;

R^{20} independently has the same meaning as R^{16} ;

R^{21} independently has the same meaning as R^6 ;

25 R^{22} independently has the same meaning as R^7 ;

R^{23} independently has the same meaning as R^8 ;

30 R^{24} independently has the same meaning as R^7 ;

R^{25} independently has the same meaning as R^8 ;

R^{26} independently has the same meaning as R^{16} ;

35 R^{27} independently has the same meaning as R^{16} ;

heteroaryl is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

- 5 the group Hetar is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

aryl is phenyl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

- 10 the group Ar is phenyl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

m is 0, 1 or 2;

- 15 with the proviso that, in case R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are all H, R^5 is not unsubstituted phenyl, unsubstituted pyridyl, phenyl monosubstituted with halogen, 5-chloro-2-ethoxyphenyl, 5-chloro-2-methoxyphenyl, 5-bromo-2-methoxyphenyl, or quinoxalin-2-yl; in case R^5 is phenyl, A is not CHOH, R^1 is not methoxy or methyl, R^2 is not methyl or B is not CH-CH₃; in case R^2 is NO₂, R^5 is not 3-chlorophenyl.

- 20 If, in the compounds of formula (I), groups or substituents such as, for example, aryl, heteroaryl, alkyl etc., can be present several times, they all independently from each other have the meanings indicated and can hence, in each individual case, be identical with or different from each other. One example is the di(C₁-C₁₀-alkyl)amino group in which the alkyl substituents can be identical or different.

- 25 Alkyl, alkenyl and alkynyl residues can be linear or branched, acyclic or cyclic. This also applies when they are part of other groups, for example in alkoxy groups, alkoxycarbonyl groups or amino groups, or when they are substituted.

- 30 Examples for alkyl groups are methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, the n-isomers of these residues, isopropyl, isobutyl, isopentyl, sec-butyl, tert-butyl, neopentyl, 3,3-dimethylbutyl. The term alkyl here also expressly includes cycloalkyl residues and cycloalkyl-alkyl-residues (alkyl substituted by cycloalkyl) containing at least three carbon atoms. Examples for such cycloalkyl residues are
35 cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl. All cycloalkyl groups can be substituted by one or more identical or different (C₁-C₄)-alkyl

residues, in particular by methyl. Examples for substituted cycloalkyl residues are 4-methylcyclohexyl, 4-tert-butylcyclohexyl or 2,3-dimethylcyclopentyl. Furthermore, unless stated otherwise, the term alkyl here also includes unsubstituted alkyl residues as well as alkyl residues which are substituted by one or more, for example one, two, three or four, identical or different residues, for example aryl groups. In substituted alkyl residues, for example arylalkyl, hydroxyalkyl such as $-(C_1-C_3)\text{-alkyl-OH}$ or alkoxyalkyl such as $-(C_1-C_3)\text{-alkyl-O-(C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl)}$, the substituents can be present in any desired position.

Examples for alkenyl and alkynyl groups are the vinyl residue, the 1-propenyl residue, the 2-propenyl residue (allyl residue), the 2-butenyl residue, the 2-methyl-2-propenyl residue, the 3-methyl-2-butenyl residue, the ethynyl residue, the 2-propynyl residue (propargyl residue), the 2-butylnyl residue or the 3-butylnyl residue. The term alkenyl here also expressly includes cycloalkenyl residues and cycloalkenyl-alkyl-residues (alkyl substituted by cycloalkenyl) containing at least three carbon atoms. Examples for cycloalkenyl residues are cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl and cyclooctenyl. All cycloalkenyl groups can be substituted by one or more identical or different $(C_1-C_4)\text{-alkyl}$ residues, in particular by methyl. Furthermore, unless stated otherwise, the term alkenyl and alkynyl here also includes unsubstituted alkenyl and alkynyl residues as well as alkenyl and alkynyl residues which are substituted by one or more, for example one, two, three or four, identical or different residues, for example aryl groups. In substituted alkenyl and alkynyl residues, for example arylalkenyl, hydroxyalkenyl such as $-(C_2-C_3)\text{-alkenyl-OH}$ or alkoxyalkenyl such as $(C_1-C_3\text{-alkyl})\text{-O-(C}_2\text{-C}_4\text{-alkenyl)}$, the substituents can be present in any desired position.

Examples for $C_3-C_5\text{-alkandiyf}$ are $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ and $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ groups.

If not stated otherwise, the above-mentioned phenyl residues, naphthyl and indanyl residues and heterocyclic residues (including heteroaryl residues) can be unsubstituted or can carry one or more, for example one, two, three or four, of the substituents indicated in the above definition which can be in any desired position. If in compounds of the formula (I) nitro groups are present as substituents, in total only up to two nitro groups are preferably present in the molecule. In monosubstituted phenyl residues the substituent can be in the 2-position, the 3-position or the 4-position, in disubstituted phenyl residues the substituents can be in 2,3-position, 2,4-position, 2,5-position, 2,6-position, 3,4-position or 3,5-position. In trisubstituted phenyl residues the substituents can be 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. In fourfold substituted phenyl residues, the substituents can be in the 2,3,4,5-position, the 2,3,4,6-position, or the 2, 3,5,6-position. Tolyl (= methylphenyl) can be 2-tolyl, 3-tolyl or 4-tolyl. Naphthyl can be 1-naphthyl or 2-naphthyl. In monosubstituted 1-naphthyl residues the substituent can be in the 2-position, the 3-position, the 4-position, the 5-position, the 6-position, the 7-position or the 8-position, in monosubstituted 2-naphthyl residues in the 1-position, the 3-position, the 4-position, the 5-position, the 6-position, the 7-position or the 8-position. In higher substituted naphthyl radicals, for example 1-naphthyl radicals or 2-naphthyl radicals which carry two or three substituents, the substituents can also be situated in all possible positions. Indanyl residues include indan-1-yl residues and indan-2-yl residues which can be unsubstituted or carry one or more of the substituents indicated. In case the indanyl residues are substituted, the substituent or substituents can be in any of the positions possible.

The above definitions as well as the following definitions relating to monovalent residues equally apply to the divalent residues phenylene, naphthylene and heteroarylene. Those divalent residues can be attached to the adjacent groups by any ring carbon atom. In the case of a phenylene residue, these can be in 1,2-position (ortho-phenylene), 1,3-position (meta-phenylene) or 1,4-position (para-phenylene). In the case of a naphthylene residue the free bonds can be in 1,2-position (= 1,2-naphthylene or 1,2-naphthalinediyl) or in 1,3-position, 1,4-position, 1,5-position, 1,6-position, 1,7-position, 1,8-position, 2,3-position, 2,6-position or 2,7-position. In the case of 5-membered ring aromatics containing one heteroatom such as, for example, thiophene or furan, the two free bonds can be in 2,3-position, 2,4-position, 2,5-position or 3,4-position. A divalent residue derived from pyridine can be a 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- or 3,5-pyridinediyl residue. In the case of unsymmetrical divalent residues the present invention includes all positional isomers, i. e., in the case of a 2,3-pyridinediyl residue, for example, it includes the compound in which the one adjacent group is present in the 2-position and the other adjacent group is present in the 3-position as well as the compound in which the one adjacent group is present in the 3-position and the other adjacent group is present in the 2-position.

Unless stated otherwise, heteroaryl residues, heteroarylene residues, heterocycliyl residues and rings which are formed by two groups bonded to a nitrogen are preferably derived from heterocycles which contain one, two, three or four heteroatoms which can be identical or different; more preferably they are derived from heterocycles which contain one, two, or three, in particular one or two, heteroatoms which can be identical or different.

Unless stated otherwise, the heterocycles can be monocyclic or polycyclic, for example monocyclic, bicyclic or tricyclic. Preferably they are monocyclic or bicyclic. The rings preferably are 5-membered rings, 6-membered rings or 7-membered rings. Examples of monocyclic and bicyclic heterocyclic systems from which residues occurring in the compounds of the formula (I) can be derived, are pyrrole, furan, thiophene, imidazole, pyrazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, 1,3-dioxole, 1,3-oxazole (= oxazole), 1,2-oxazole (= isoxazole), 1,3-thiazole (= thiazole), 1,2-thiazole (= isothiazole), tetrazole, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, pyran, thiopyran, 1,4-dioxine, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,4,5-tetrazine, azepine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, 1,3-oxazepine, 1,3-thiazepine, indole, benzothiophene, benzofuran, benzothiazole, benzimidazole, benzodioxol, quinoline, isoquinoline, cinnoline, quinazoline, quinoxaline, phthalazine, thienothiophenes, 1,8-naphthyridine and other naphthyridines, pteridin, or phenothiazine, each of them in saturated form (perhydro form) or in partially unsaturated form (for example in the dihydro form or the tetrahydro form) or in maximally unsaturated form, in case the respective forms are known and stable. The term "aryl" and the term "heteroaryl" as used herein comprise bicyclic residues in which both cycles are aromatic as well as bicyclic residues in which only one cycle is aromatic. Independently, the same applies to the term "group Ar" or the term "group Hetar", respectively. Suitable heterocycles include, for example, the saturated heterocycles pyrrolidine, piperidine, piperazine, morpholine and thiomorpholine. The degree of saturation of heterocyclic groups is indicated in their individual definitions. Unsaturated heterocycles can contain, for example, one, two or three double bonds within the ring system. 5-membered rings and 6-membered rings can in particular also be aromatic.

Substituents which may be derived from these heterocycles can be attached via any suitable carbon atom. Residues derived from nitrogen heterocycles can carry a hydrogen atom or a substituent on a ring nitrogen atom, and examples include pyrrole, imidazole, pyrrolidine, morpholine, piperazine residues, etc. Those nitrogen heterocyclic residues can also be attached via a ring nitrogen atom, in particular if the respective heterocyclic residue is bonded to a carbon atom. For example, a thienyl residue can be present as 2-thienyl residue or 3-thienyl residue, a furyl residue as 2-furyl residue or 3-furyl residue, a pyridyl residue as 2-pyridyl residue, 3-pyridyl residue or 4-pyridyl residue, a piperidinyl residue as 1-piperidinyl residue (= piperidino residue), 2-piperidinyl residue, 3-piperidinyl residue or 4-piperidinyl residue, a (thio)morpholinyl residue as 2-(thio)morpholinyl residue, 3-(thio)morpholinyl residue or 4-(thio)morpholinyl residue (= thiomorpholino

residue). A residue derived from 1,3-thiazole or imidazole which is attached via a carbon atom can be attached via the 2-position, the 4-position or the 5-position.

5 In case a heterocyclic groups is substituted, it can carry one or more, for example one, two, three or four, identical or different substituents. Substituents in heterocycles can be present in any desired positions, for example in a 2-thienyl residue or 2-furyl residue in the 3-position and/or in the 4-position and/or in the 5-position, in a 3-thienyl residue or 3-furyl residue in the 2-position and/or in the 4-position and/or in the 5-position, in a 2-pyridyl residue in the 3-position and/or in the 4-position and/or in the 5-position and/or in the 6-
10 position, in a 3-pyridyl residue in the 2-position and/or in the 4-position and/or in the 5-position and/or in the 6-position, in a 4-pyridyl residue in the 2-position and/or in the 3-position and/or in the 5-position and/or in the 6-position. Suitable nitrogen heterocycles can also be present as N-oxides or as quaternary salts containing a counterion which is derived from a pharmaceutically acceptable acid. Pyridyl residues, for example, can be
15 present as pyridine-N-oxides.

Halogen is fluorine, chlorine, bromine oder iodine, preferably fluorine or chlorine.

Examples for pseudohalogens are CN and N₃, a preferred pseudohalogen is CN.

20

The present invention includes all stereoisomeric forms of the compounds of the formula (I). Centers of asymmetry that are present in the compounds of formula (I) all independently of one another have S configuration or R configuration. The invention includes all possible enantiomers and diastereomers and mixtures of two or more
25 stereoisomers, for example mixtures of enantiomers and/or diastereomers, in all ratios. Thus, compounds according to the present invention which can exist as enantiomers can be present in enantiomerically pure form, both as levorotatory and as dextrorotatory antipodes, in the form of racemates and in the form of mixtures of the two enantiomers in all ratios. In the case of a cis/trans isomerism the invention includes both the cis form and
30 the trans form as well as mixtures of these forms in all ratios. All these forms are an object of the present invention. The preparation of individual stereoisomers can be carried out, if desired, by separation of a mixture by customary methods, for example by chromatography or crystallization, by the use of stereochemically uniform starting materials for the synthesis or by stereoselective synthesis. Optionally a derivatization can be carried out
35 before a separation of stereoisomers. The separation of a mixture of stereoisomers can be carried out at the stage of the compounds of the formula (I) or at the stage of an

intermediate during the synthesis. The present invention also includes all tautomeric forms of the compounds of formula (I).

In case the compounds according to formula (I) contain one or more acidic or basic groups, the invention also comprises their corresponding pharmaceutically or toxicologically acceptable salts, in particular their pharmaceutically utilizable salts. Thus, the compounds of the formula (I) which contain acidic groups can be present on these groups and can be used according to the invention, for example, as alkali metal salts, alkaline earth metal salts or as ammonium salts. More precise examples of such salts include sodium salts, potassium salts, calcium salts, magnesium salts or salts with ammonia or organic amines such as, for example, ethylamine, ethanolamine, triethanolamine or amino acids. Compounds of the formula (I) which contain one or more basic groups, i.e. groups which can be protonated, can be present and can be used according to the invention in the form of their addition salts with inorganic or organic acids. Examples for suitable acids include hydrogen chloride, hydrogen bromide, phosphoric acid, sulfuric acid, nitric acid, methanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, naphthalenedisulfonic acids, oxalic acid, acetic acid, tartaric acid, lactic acid, salicylic acid, benzoic acid, formic acid, propionic acid, pivalic acid, diethylacetic acid, malonic acid, succinic acid, pimelic acid, fumaric acid, maleic acid, malic acid, sulfaminic acid, phenylpropionic acid, gluconic acid, ascorbic acid, isonicotinic acid, citric acid, adipic acid, and other acids known to the person skilled in the art. If the compounds of the formula (I) simultaneously contain acidic and basic groups in the molecule, the invention also includes, in addition to the salt forms mentioned, inner salts or betaines (zwitterions). The respective salts according to the formula (I) can be obtained by customary methods which are known to the person skilled in the art like, for example by contacting these with an organic or inorganic acid or base in a solvent or dispersant, or by anion exchange or cation exchange with other salts. The present invention also includes all salts of the compounds of the formula (I) which, owing to low physiological compatibility, are not directly suitable for use in pharmaceuticals but which can be used, for example, as intermediates for chemical reactions or for the preparation of pharmaceutically acceptable salts.

The present invention furthermore includes all solvates of compounds of the formula (I), for example hydrates or adducts with alcohols, active metabolites of the compounds of the formula (II), and also derivatives and prodrugs of the compounds of the formula (I) which contain physiologically tolerable and cleavable groups, for example esters, amides and

- 13 -

compounds in which the N-H group depicted in formula (I) is replaced with an N-alkyl group, such as N-methyl, or with an N-acyl group, such as N-acetyl or N-argininyl, including pharmaceutically acceptable salts formed on functional groups present in the N-acyl group.

5

Preferred compounds of the formula (I) are those compounds in which one or more of the residues contained therein have the meanings given below, with all combinations of preferred substituent definitions being a subject of the present invention. With respect to all preferred compounds of the formula (I) the present invention also includes all stereoisomeric forms and mixtures thereof in all ratios, and their pharmaceutically acceptable salts.

10

In preferred embodiments of the present invention, the substituents R^1 to R^5 , A and B and the groups aryl and heteroaryl of the formula (I) independently from each other have the following meanings. Hence, one or more of the substituents R^1 to R^5 and A and B can have the preferred meanings, the more preferred meanings, the even more preferred meanings, the most preferred meanings, or the particularly preferred meanings given below.

15

R^1 is preferably selected from the group consisting of: H; C_1 - C_4 -alkyl; C_1 - C_4 -alkoxy; CF_3 ; halogens; pseudohalogens; $(C_1$ - C_4 -alkyl)- $S(O)_m$ -; and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 , where heteroaryl is selected from the group consisting of 5- and 6- membered heterocycles containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S; R^1 is more preferably H, halogen or C_1 - C_4 -alkyl.

25

R^2 is preferably selected from the group consisting of: H; halogens; pseudohalogens; and C_1 - C_3 -alkyl; R^2 is more preferably H.

30

R^3 is preferably selected from the group consisting of: H; halogens; pseudohalogens; and C_1 - C_3 -alkyl; R^3 is more preferably H.

- 14 -

R^4 is preferably selected from the group consisting of: H; C_1 - C_4 -alkyl; C_1 - C_4 -alkoxy; CF_3 ; halogens; pseudohalogens; $(C_1$ - C_4 -alkyl)- $S(O)_m$ -; and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 , where
 5 heteroaryl is selected from the group consisting of 5- and 6- membered heterocycles containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S; R^4 is more preferably H, halogen or C_1 - C_4 -alkyl; R^4 is most preferably H.

R^1 to R^4 are in particular each H.

10

A is preferably selected from the group consisting of CH_2 and $CHOH$; A is in particular CH_2 .

15

B is preferably selected from the group consisting of CH_2 and $CH-CH_3$; B is in particular CH_2 .

20

25

30

R^5 is preferably selected from the group consisting of: a group Ar or a group Heter both of which can be unsubstituted or carry one or more substituents selected from the group consisting of: halogens; CN; NH_2 ; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_6 -alkoxy, $(C_1$ - C_6 -alkyl)amino, $di(C_1$ - C_6 -alkyl)amino, the substituents of which are selected from the group consisting of F, C_1 - C_6 -alkoxy, phenoxy, $(C_1$ - C_6 -alkyl)mercapto, NH_2 , $(C_1$ - C_6 -alkyl)amino, and $di(C_1$ - C_6 -alkyl)amino; C_3 - C_5 -alkandiyl; phenyl; heteroaryl; phenyl- or heteroaryl-substituted C_1 - C_2 -alkyl; CF_3 ; OH; phenoxy; benzyloxy; $(C_1$ - C_6 -alkyl)COO; $S(O)_m(C_1$ - C_6 -alkyl); $S(O)_m$ -phenyl; $S(O)_m$ -heteroaryl; SH; phenylamino; benzylamino; $(C_1$ - C_6 -alkyl)-CONH-; $(C_1$ - C_6 -alkyl)-CON(C_1 - C_4 -alkyl)-; phenyl-CONH-; phenyl-CON(C_1 - C_4 -alkyl)-; heteroaryl-CONH-; heteroaryl-CON(C_1 - C_4 -alkyl)-; $(C_1$ - C_6 -alkyl)-CO; phenyl-CO; heteroaryl-CO; CF_3 -CO; $-OCH_2O$ -; $-OCF_2O$ -; $-OCH_2CH_2O$ -; $-CH_2CH_2O$ -; $COO(C_1$ - C_6 -alkyl); $-CONH_2$; $-CONH(C_1$ - C_6 -alkyl); $-CON(di(C_1$ - C_6 -alkyl)); $CNH(NH_2)$; $-SO_2NH_2$; $-SO_2NH(C_1$ - C_6 -alkyl); $-SO_2NH(phenyl)$; $-SO_2N(di(C_1$ - C_6 -alkyl)); $(C_1$ - C_6 -alkyl) SO_2NH -; $(C_1$ - C_6 -alkyl) $SO_2N(C_1$ - C_6 -alkyl)-; phenyl- SO_2NH -; phenyl- $SO_2N(C_1$ - C_6 -alkyl)-; heteroaryl- SO_2NH -; heteroaryl- $SO_2N(C_1$ - C_6 -alkyl)-; and saturated or at least monounsaturated aliphatic, mononuclear 5- to 7-membered heterocycles containing 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, which heterocycles can be substituted by

one or more substituents selected from the group consisting of halogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, OH, oxo and CF₃, where said heterocycles can optionally be condensed to the said group Ar or the said group Hetar; wherein all heteroaryl, phenyl, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said group Ar or the said group Hetar, can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃;

R⁵ is more preferably selected from the group consisting of: phenyl or a group Hetar both of which can be unsubstituted or carry one or more substituents selected from the group consisting of: halogens; CN; NH₂; unsubstituted and at least monosubstituted C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₁-C₃-alkoxy, (C₁-C₄-alkyl)amino, di(C₁-C₄-alkyl)amino, the substituents of which are selected from the group consisting of F, C₁-C₃-alkoxy, (C₁-C₃-alkyl)mercapto, and NH₂; C₃-C₅-alkandiyl; phenyl; heteroaryl; phenyl- or heteroaryl-substituted C₁-C₂-alkyl; CF₃; OH; (C₁-C₄-alkyl)COO; S(O)_m(C₁-C₄-alkyl); (C₁-C₄-alkyl)-CONH-; (C₁-C₄-alkyl)-CON(C₁-C₄-alkyl)-; (C₁-C₄-alkyl)-CO; phenyl-CO; heteroaryl-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(C₁-C₆-alkyl); -CONH₂; -CONH(C₁-C₄-alkyl); -CON(di(C₁-C₄-alkyl)); CNH(NH₂); -SO₂NH₂; -SO₂NH(C₁-C₄-alkyl); -SO₂NH(phenyl); -SO₂N(di(C₁-C₄-alkyl)); (C₁-C₄-alkyl)SO₂NH-; (C₁-C₄-alkyl)SO₂N(C₁-C₄-alkyl)-; and saturated or at least monounsaturated aliphatic, mononuclear 5- to 7-membered heterocycles containing 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, which heterocycles can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, OH, oxo and CF₃, where said heterocycles can optionally be condensed to the said phenyl or the said group Hetar; wherein all heteroaryl, phenyl, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said phenyl or the said group Hetar, can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃;

R⁵ is even more preferably selected from the group consisting of: phenyl or a group Hetar both of which can be unsubstituted or carry one or more substituents selected from the group consisting of: F; Cl; Br; C₁-C₃-alkyl; C₁-C₃-alkoxymethyl; 2-amino-3,3,3-trifluoropropyl-; CF₃; C₃-C₅-alkandiyl; phenyl; heteroaryl; benzyl; heteroaryl-methyl; OH; C₁-C₃-alkoxy; phenoxy; trifluoromethoxy; 2,2,2-trifluoroethoxy; (C₁-C₄-alkyl)COO; (C₁-C₃-alkyl)mercapto; phenylmercapto; (C₁-C₃-alkyl)sulfonyl; phenylsulfonyl; NH₂; (C₁-C₄-

alkyl)amino; di(C₁-C₄-alkyl)amino; (C₁-C₃-alkyl)-CONH-; (C₁-C₃-alkyl)-SO₂NH-; (C₁-C₃-alkyl)-CO; phenyl-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(C₁-C₄-alkyl); -CONH₂; -CONH(C₁-C₄-alkyl); -CON(di(C₁-C₄-alkyl)); CN; -SO₂NH₂; -SO₂NH(C₁-C₄-alkyl); -SO₂N(di(C₁-C₄-alkyl)); pyrrolidinyl; piperidinyl; morpholinyl; and thiomorpholinyl;
 5 wherein all heteroaryl, phenyl, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said phenyl or the said group Heter, can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃;

10 R⁵ is most preferably selected from the group consisting of: 4-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-bromophenyl, 4-(C₁-C₃-alkoxy)-phenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, 2-bromo-4-fluorophenyl, 2-chloro-4-fluorophenyl, 3,4-dimethylphenyl, 2,4-dimethylphenyl, 4-chloro-2-methylphenyl, 2-hydroxy-4-methylphenyl, 2-hydroxy-4-ethoxyphenyl, 2-methoxy-4-methylphenyl, 4-phenoxyphenyl, 3-fluoro-4-methylphenyl, benzo[1,3]dioxol-
 15 5-yl, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, 1-(4-chloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-yl, 1-(4-fluoro-phenyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazole-4-yl, 1H-benzotriazole-5-yl, 1H-indole-4-yl, 1H-indole-6-yl, 1-isopropyl-2-trifluoromethyl-1H-benzoimidazole-5-yl, 1-methyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline-6-yl, 1-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-yl, 2-(2-hydroxy-pyridin-4-yl)-1H-benzoimidazole-5-yl, 2-
 20 (4-cyano-phenyl)-1H-benzoimidazole-5-yl, 2,4-dimethyl-oxazole-5-yl, 2,4-dimethyl-pyrimidine-5-yl, 2,4-dimethyl-thiazole-5-yl, 2,5-dimethyl-1H-pyrrole-3-yl, 2,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrrole-3-yl, 2,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-1H-pyrrole-3-yl, 2,5-dimethyl-2H-pyrazole-3-yl, 2,6-dichloro-pyrid-3-yl, 2,6-dimethoxy-pyrid-3-yl, 2,6-dimethyl-pyrid-3-yl, 2-amino-4,6-dimethyl-pyrid-3-yl, 2-amino-6-chloro-pyrid-3-yl, 2-amino-pyrid-3-yl,
 25 2-chloro-6-methyl-pyrid-3-yl, 2-chloro-pyrid-4-yl, 2-cyclopropyl-4-methyl-thiazole-5-yl, 2-dimethylamino-4-methyl-thiazole-5-yl, 2-dimethylamino-pyrid-4-yl, 2-ethyl-5-methyl-2H-pyrazole-3-yl, 2-hydroxy-6-methyl-pyrid-3-yl, 2-methyl-1H-benzoimidazole-5-yl, 2-methyl-3H-benzoimidazole-5-yl, 2-methyl-pyrid-3-yl, 2-methyl-6-trifluoromethyl-pyrid-3-yl, 2-methyl-thiazole-5-yl, 2-morpholin-4-yl-pyridin-4-yl, 2-morpholin-4-yl-pyrimidine-5-
 30 yl, 2-pyrrolidin-1-yl-pyridin-4-yl, 3,5-dimethyl-1H-pyrazole-4-yl, 3-amino-5,6-dimethyl-pyrazine-2-yl, 3-amino-5-methyl-pyrazine-2-yl, 3-amino-pyrazine-2-yl, 3-dimethylamino-4-methyl-phenyl, 3-dimethylamino-phenyl, 3H-benzoimidazole-5-yl, 1H-benzoimidazole-5-yl, 3-methanesulfonylamino-2-methyl-phenyl, 3-methanesulfonylamino-phenyl, 3-methyl-isoxazole-4-yl, 3-morpholin-4-yl-phenyl, 3-piperidin-1-yl-phenyl, 3-pyrrolidin-1-
 35 yl-phenyl, 4-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl, 4,6-dimethyl-pyrid-3-yl, 4-amino-2-ethylsulfanyl-pyrimidine-5-yl, 4-amino-2-methyl-pyrimidine-5-yl, 4-chloro-3-

methanesulfonylamino-phenyl, 4-chloro-3-sulfamoyl-phenyl, 4-methyl-3-methylamino-phenyl, 4-methyl-thiazole-5-yl, pyridine-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydro-quinoline-3-yl, 5-amino-1-phenyl-1H-pyrazole-4-yl, 5-methanesulfonyl-2-methyl-phenyl, 5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-yl, 5-methyl-isoxazole-3-yl, 5-methyl-pyrid-3-yl, 5-methyl-pyrazine-2-yl, 6-chloro-pyrid-3-yl, 6-cyano-pyrid-3-yl, 6-dimethylamino-pyrid-3-yl, 6-ethynyl-pyrid-3-yl, 6-methoxymethyl-pyrid-3-yl, 6-methoxy-pyrid-3-yl, 6-methyl-2-methylamino-pyrid-3-yl, 6-methylamino-pyrazine-2-yl, 6-methyl-pyrid-3-yl, 6-morpholin-4-yl-pyrid-3-yl, 6-pyrrolidin-1-yl-pyrid-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridine-2-yl, 6-trifluoromethyl-pyrid-3-yl, pyrimidine-4-yl, 4-methylsulfanylphenyl, 4-ethylsulfanylphenyl, 3-methoxycarbonylphenyl, 4-methoxycarbonylphenyl, 3-ethoxycarbonylphenyl, 4-ethoxycarbonylphenyl, 2-bromo-4-chlorophenyl, 2,3-dichlorophenyl, 3-chloro-4-(propane-2-sulfonyl)-thiophene-2-yl, 4-bromo-2-chlorophenyl, 4-methoxyphenyl, 4-ethoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 3-ethoxyphenyl, 2-methyl-thiophene-3-yl, 3-chloro-4-methyl-thiophene-2-yl, 5-bromo-thiophene-2-yl, 5-chloro-thiophene-2-yl, 5-methyl-thiophene-2-yl, 4-methyl-thiophene-2-yl, 3-methyl-thiophene-2-yl, 5-acetyl-thiophene-2-yl, pyridine-3-yl, pyridine-4-yl, 4-trifluoromethyl-phenyl, 4-ethylaminophenyl, 4-methylaminophenyl, 2-aminophenyl, 4-bromo-2-fluoro-phenyl, 2-chloro-phenyl, 3-chloro-4-methyl-phenyl, 4-chloro-3-methyl-phenyl, 2-chloro-3-methyl-phenyl, 2-methyl-phenyl, 2-acetoxy-4-methyl-phenyl, 2-acetoxy-4-ethoxy-phenyl, 2-acetoxy-4-methoxy-phenyl, 4-trifluoromethylsulfanyl-phenyl, naphthalene-2-yl, 1,1-dimethyl-indan-4-yl, 3-isobutyrylamino-phenyl, 3-(2,2-dimethylpropionylamino)-phenyl, 2-bromophenyl, 2-fluorophenyl, 3-bromo-5-methyl-thiophene-2-yl, 3-chloro-6-fluoro-benzo[b]thiophene-2-yl and 3,4-dichloro-benzo[b]thiophene-2-yl.

Heteroaryl is preferably a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one, two or three heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S; heteroaryl is most preferably selected from the group consisting of: furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, benzoimidazolyl, benzthiazolyl, benzoxazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, quinazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzodioxolyl, benzothiophenyl, and indazolyl.

The group Hetar is preferably a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one, two or three heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S; the group Hetar is most preferably selected from the group consisting of: furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl,

pyridazinyl, pyrazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, benzoimidazolyl, benzthiazolyl, benzoxazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxaliny, quinazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzodioxolyl, benzothiophenyl, and indazolyl.

5 Aryl is preferably phenyl.

m is preferably 0 or 2.

10 Compounds of the formula (I) in which some or all of the above-mentioned groups have the preferred meanings, the more preferred meanings, the even more preferred meanings, the most preferred meanings, or the particularly preferred meanings defined above are also an object of the present invention.

15 Most preferred compounds according to the general formula (I), in any of their stereoisomeric forms or mixtures thereof in any ratio or the pharmaceutically acceptable salts thereof, are selected from the group consisting of:

N-indan-2-yl-4-trifluoromethyl-benzamide, 5-bromo-thiophene-2-carboxylic acid indan-2-ylamide, 2-hydroxy-N-indan-2-yl-4-methyl-benzamide, 4-ethylsulfanyl-N-indan-2-yl-
20 benzamide, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxole-5-carboxylic acid indan-2-ylamide, 2,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid indan-2-ylamide, 2,3-dihydro-benzofuran-5-carboxylic acid indan-2-ylamide, 1H-indole-6-carboxylic acid indan-2-ylamide, acetic acid 2-(indan-2-ylcarbonyl)-5-methyl-phenyl ester, 2-amino-N-indan-2-yl-benzamide, 2,5-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid indan-2-ylamide, 5-
25 methyl-thiophene-2-carboxylic acid indan-2-ylamide, 3-chloro-4-methyl-thiophene-2-carboxylic acid indan-2-ylamide, 3-methyl-thiophene-2-carboxylic acid indan-2-ylamide, N-indan-2-yl-4-methylamino-benzamide, N-indan-2-yl-4-methylsulfanyl-benzamide, 3-chloro-4-(propane-2-sulfonyl)-thiophene-2-carboxylic acid indan-2-ylamide, 5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid indan-2-ylamide, 5-acetyl-thiophene-2-carboxylic
30 acid indan-2-ylamide, and 2-chloro-N-indan-2-yl-6-methyl-nicotinamide.

In another embodiment of the present invention, the substituents R^1 to R^5 , A and B and the groups aryl and heteroaryl according to the formula (I) have the following meanings.

R^1 and R^4 are independently from each other selected from the group consisting of:

H; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl and C_2 - C_{10} -alkynyl, the substituents of which are selected from the group consisting of F, OH, C_1 - C_6 -alkoxy, (5 C_1 - C_6 -alkyl)mercapto, CN, COOR⁶, CONR⁷R⁸, unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF₃; unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF₃; R⁹CO; CONR¹⁰R¹¹; COOR¹²; CF₃; halogens; pseudohalogens; NR¹³R¹⁴; OR¹⁵; S(O)_mR¹⁶; SO₂NR¹⁷R¹⁸; and NO₂;

R^2 and R^3 are independently from each other selected from the group consisting of:

H; halogens; pseudohalogens; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_6 -alkyl the substituents of which are selected from the group consisting of OH, phenyl, and heteroaryl; OH; C_1 - C_6 -alkoxy; phenoxy; S(O)_mR¹⁹; CF₃; CN; NO₂; (15 C_1 - C_6 -alkyl)amino; di(C_1 - C_6 -alkyl)amino; (C_1 - C_6 -alkyl)-CONH-; unsubstituted and at least monosubstituted phenyl-CONH and phenyl-SO₂-O-, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, CH₃ and methoxy; (C_1 - C_6 -alkyl)SO₂-O-; unsubstituted and at least monosubstituted (C_1 - C_6 -alkyl)CO, the substituents of which are selected from the group consisting of F, di(C_1 - C_3 -alkyl)amino, pyrrolidinyl and piperidinyl; and phenyl-CO, the phenyl part of which can be substituted by one or more substituents from the group consisting of C_1 - C_3 -alkyl, halogens and methoxy;

25 A is CH₂, CHOH or CH-(C_1 - C_3 -alkyl);

B is CH₂ or CH-(C_1 - C_3 -alkyl);

R^5 is an aryl or a heteroaryl group which can be unsubstituted or carry one or more substituents selected from the group consisting of: halogens; pseudohalogens; C_1 - C_{10} -alkyl; C_3 - C_5 -alkandiy; phenyl; phenylsubstituted C_1 - C_4 -alkyl; CF₃; OH; C_1 - C_{10} -alkoxy; phenoxy; benzyloxy; CF₃O; (C_1 - C_{10} -alkyl)COO; S(O)_mR²⁰; (C_1 - C_{10} -alkyl)amino; di(C_1 - C_{10} -alkyl)amino; (C_1 - C_{10} -alkyl)-CONH-; (C_1 - C_{10} -alkyl)-CON(C_1 - C_3 -alkyl)-; (C_1 - C_{10} -alkyl)-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; phenylamino; 35 phenyl-CO; COOR²¹; CONR²²R²³; SO₂NR²⁴R²⁵; and aromatic or aliphatic, mononuclear 5- to 7-membered heterocycles containing 1 to 3 heteroatoms from the group consisting of N,

O and S which can be substituted by one or more substituents from the group consisting of halogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃; wherein all phenyl groups and phenyl-containing groups which may be present in the said substituents of the said aryl or heteroaryl groups can be substituted by one or more groups selected from halogens,
5 pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃;

R⁶ is H, C₁-C₆-alkyl or benzyl;

R⁷ is selected from the group consisting of:

10 H; C₁-C₆-alkyl which can be phenyl-substituted; phenyl; indanyl; and heteroaryl; and wherein each of the aforementioned aromatic groups can be unsubstituted or carry one or more substituents from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃;

15 R⁸ is H or C₁-C₆-alkyl;

R⁹ is C₁-C₆-alkyl which can be unsubstituted or carry one or more substituents from the group consisting of: F; di(C₁-C₃-alkyl)amino; and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the
20 group consisting of C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, halogens, pseudohalogens, and CF₃;

R¹⁰ independently has the same meaning as R⁷;

R¹¹ independently has the same meaning as R⁸;

25

R¹² independently has the same meaning as R⁶;

R¹³ is selected from the group consisting of: H; C₁-C₆-alkyl; and unsubstituted and substituted phenyl, benzyl, heteroaryl, phenyl-CO, and heteroaryl-CO, the substituents of
30 which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃, and wherein one or more of these substituents can be present;

R¹⁴ is H or C₁-C₆-alkyl;

35 R¹⁵ is selected from the group consisting of: H; C₁-C₆-alkyl; and substituted and unsubstituted benzyl, phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the

- 21 -

group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃, and wherein one or more of these substituents can be present;

5 R¹⁶ is selected from the group consisting of: C₁-C₆-alkyl; CF₃; and substituted and unsubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃, and wherein one or more of these substituents can be present;

10 R¹⁷ independently has the same meaning as R⁷;

R¹⁸ independently has the same meaning as R⁸;

R¹⁹ independently has the same meaning as R¹⁶;

15 R²⁰ independently has the same meaning as R¹⁶;

R²¹ independently has the same meaning as R⁶;

20 R²² independently has the same meaning as R⁷;

R²³ independently has the same meaning as R⁸;

R²⁴ independently has the same meaning as R⁷;

25 R²⁵ independently has the same meaning as R⁸;

heteroaryl is a 5 to 10-membered, mono- or bicyclic aromatic heterocycle containing one or more heteroatoms from the group consisting of N, O and S;

30 aryl is phenyl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

m is 0, 1 or 2,

35 with the proviso that, in case R¹, R², R³ and R⁴ are all H, R⁵ is not phenyl, 5-chloro-2-ethoxyphenyl, 5-chloro-2-methoxyphenyl, 5-bromo-2-methoxyphenyl; or quinoxalin-2-yl;

in case R^5 is phenyl, A is not CHOH, R^1 is not methoxy or methyl, R^2 is not methyl or B is not CH-CH₃; in case R^2 is NO₂, R^5 is not 3-chlorophenyl.

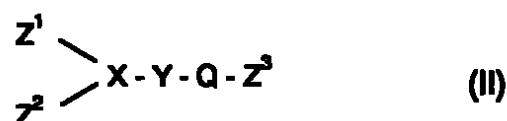
The compounds according to general formula (I) and their precursors can be prepared according to methods published in the literature or, respectively, analogous methods. Appropriate methods have been published in, for example, Masui et al., Tetrahedron Lett. 39 (1998) 5195, Colette et al., Ann. Chim. (Paris) 1 (1976) 269, Cannon et al., J. Med. Chem. 15 (1972) 348, Cannon et al., J. Med. Chem. 25 (1982) 1442, US 4,192,888 and Crooks, Chem. Ind. (London) 12 (1974) 495. Indanyl amines prepared according to the disclosed methods can be dissolved in a solvent like, for example, dichloromethane, THF, toluene or dioxane and reacted in the presence of base like, for example, triethylamine, with an appropriate carboxylic acid derivative, for example a carboxylic acid chloride. This reaction is preferably carried out at room temperature. Alternatively, the compounds according to the general formula (I) are obtained by a coupling reaction of the respective indanyl amine with an acid, which indanyl amine and/or acid may be substituted and/or functionalized, in the presence of a base like, for example, diisopropylethylamine, and the use of an appropriate coupling reagent like, for example, carbodiimides, HATU or TOTU. The thus obtained acyl indanyl amines can then be functionalized, in order to obtain further desired compounds according to the general formula (I). The reaction leading to the above-mentioned acyl indanyl amines and the reactions used in the functionalization are known to the person skilled in the art.

All reactions for the synthesis of the compounds of the formula (I) are per se well-known to the skilled person and can be carried out under standard conditions according to or analogously to procedures described in the literature, for example in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Thieme-Verlag, Stuttgart, or Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York. Depending on the circumstances of the individual case, in order to avoid side reactions during the synthesis of a compound of the formula (I), it can be necessary or advantageous to temporarily block functional groups by introducing protective groups and to deprotect them in a later stage of the synthesis, or introduce functional groups in the form of precursor groups which in a later reaction step are converted into the desired functional groups. Such synthesis strategies and protective groups and precursor groups which are suitable in an individual case are known to the skilled person. If desired, the compounds of the formula (I) can be purified by customary purification procedures, for example by recrystallization or chromatography. The starting compounds for the preparation of the compounds of the

formula (I) are commercially available or can be prepared according to or analogously to literature procedures. The compounds obtained with the above-mentioned synthesis methods are a further object of the present invention.

5 A part of the compounds falling under formula (I) are disclosed in the literature. However, their use as a pharmaceutical compound is not disclosed in any of these references. The compounds are for example disclosed in Tetrahedron.Lett. (1998), 39(29), 5195-5198; Tetrahedron.Lett. (1998), 39(5/6), 497-500; JP 09255592; WO 99/26927; WO 97/06158, US 5,583,221; WO 96/24588; Biorg.Med.Chem.Lett. (1996), 6(8), 973-978; WO 95/30640; 10 EP-A 0 399 422; Helv. Chim. Acta (1977), 60(6), 2089-98; Ann. Chim. (Paris) (1976), 1(5), 269-76; Khim. Geterosikl.Soedin. (1974), (12), 1629-38; Chem.Ind (1974), (12), 495; Liebigs Ann. Chem. (1971), 743, 42-49; J. Org. Chem. (1970), 35(4), 1149-54; and ZA-A 6806875.

15 WO 00/51970 discloses compounds according to the general formula (II) and their use for the potentiation of cholinergic activity.



20 In the above formula:

Z^1 and Z^2 are each aryl or ar(lower)alkyl, or are taken together to form lower alkylene or lower alkenylene, each of which may be substituted with aryl or may be condensed with a cyclic hydrocarbon optionally substituted with lower alkyl, lower alkoxy, aryl, aryloxy or halogen,

25 Z^3 is lower alkyl, lower alkoxy, aryl, arylamino or aryloxy, each of which may be substituted with lower alkoxy or halogen, pyridyl, or pyridylamino,

X is CH or N,

Y is a single bond or -NH-, and

30 Q is $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$

Referring to the definition of Z^1 and Z^2 in formula (II), it is stated that preferred lower alkenylenes are tetramethylene or pentamethylene, preferred lower alkenylenes are

- 24 -

butenylene, pentenylene or methylpentenylene, a preferred cyclic hydrocarbon is benzene and a preferred aryl is phenyl.

Furthermore, it is stated that, among other, preferred compounds according to the general formula (II) are those having lower alkenylene which may be substituted with aryl or may be condensed with benzene optionally substituted with lower alkoxy for Z^1 and Z^2 to be taken together to form, aryl or arylamino, each of which may be substituted with halogen,

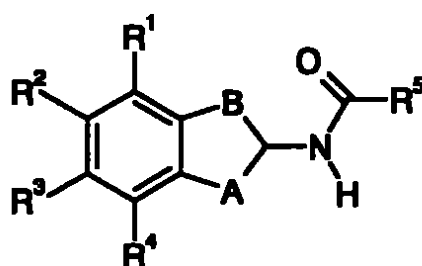
pyridyl, or pyridylamino for Z^3 , CH or N for X, a single bond or -NH- for Y, and $\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{--}$ for Q.

More preferred compounds according to the general formula (II) are those having Z^1 and Z^2 taken together to form methylpentenylene, butenylene condensed with benzene, or pentenylene which may be condensed with benzene optionally substituted with lower alkoxy.

As an example, 4-fluoro-N-(indan-2-yl)benzamide is provided.

Compounds as such explicitly disclosed by WO 00/51970 are not an object of the present invention.

The present invention also relates to acylated indanyl amines according to the general formula (I) in any of their stereoisomeric forms or mixtures thereof in any ratio and their pharmaceutically acceptable salts for use as pharmaceuticals.



(I)

In the above formula (I),

R^1 and R^4 are independently from each other selected from the group consisting of:

H; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl and C_2 - C_{10} -alkynyl, the substituents of which are selected from the group consisting of F, OH, C_1 - C_8 -

alkoxy, (C₁-C₈-alkyl)mercapto, CN, COOR⁶, CONR⁷R⁸, and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃; unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃; R⁹CO; CONR¹⁰R¹¹; COOR¹²; CF₃; halogens; pseudohalogens; NR¹³R¹⁴; OR¹⁵; S(O)_mR¹⁶; SO₂NR¹⁷R¹⁸; and NO₂;

R² and R³ are independently from each other selected from the group consisting of:

H; halogens; pseudohalogens; unsubstituted and at least monosubstituted C₁-C₁₀-alkyl the substituents of which are selected from the group consisting of OH, phenyl, and heteroaryl; OH; C₁-C₁₀-alkoxy; phenoxy; S(O)_mR¹⁹; CF₃; CN; NO₂; (C₁-C₁₀-alkyl)amino; di(C₁-C₁₀-alkyl)amino; (C₁-C₆-alkyl)-CONH-; unsubstituted and at least monosubstituted phenyl-CONH- and phenyl-SO₂-O-, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, CH₃ and methoxy; (C₁-C₆-alkyl)SO₂-O-; unsubstituted and at least monosubstituted (C₁-C₆-alkyl)CO, the substituents of which are selected from the group consisting of F, di(C₁-C₃-alkyl)amino, pyrrolidinyl and piperidinyl; and phenyl-CO, the phenyl part of which can be substituted by one or more substituents from the group consisting of C₁-C₃-alkyl, halogens and methoxy;

A is selected from the group consisting of CH₂, CHOH and CH-(C₁-C₃-alkyl);

B is selected from the group consisting of CH₂ and CH-(C₁-C₃-alkyl);

R⁵ is a group Ar or a group Heter both of which can be unsubstituted or carry one or more substituents selected from the group consisting of: halogens; pseudohalogens; NH₂; unsubstituted and at least monosubstituted C₁-C₁₀-alkyl, C₂-C₁₀-alkenyl, C₂-C₁₀-alkynyl, C₁-C₁₀-alkoxy, (C₁-C₁₀-alkyl)amino, di(C₁-C₁₀-alkyl)amino, the substituents of which are selected from the group consisting of F, OH, C₁-C₈-alkoxy, aryloxy, (C₁-C₈-alkyl)mercapto, NH₂, (C₁-C₈-alkyl)amino, and di(C₁-C₈-alkyl)amino; C₃-C₃-alkandiyl; phenyl; heteroaryl; aryl- or heteroaryl-substituted C₁-C₄-alkyl; CF₃; NO₂; OH; phenoxy; benzyloxy; (C₁-C₁₀-alkyl)COO; S(O)_mR²⁰; SH; phenylamino; benzylamino; (C₁-C₁₀-alkyl)-CONH-; (C₁-C₁₀-alkyl)-CON(C₁-C₄-alkyl)-; phenyl-CONH-; phenyl-CON(C₁-C₄-alkyl)-; heteroaryl-CONH-; heteroaryl-CON(C₁-C₄-alkyl)-; (C₁-C₁₀-alkyl)-CO; phenyl-CO; heteroaryl-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COOR²¹; CONR²²R²³; CNH(NH₂); SO₂NR²⁴R²⁵; R²⁶SO₂NH-; R²⁷SO₂N(C₁-C₆-alkyl)-; and saturated

or at least monounsaturated aliphatic, mononuclear 5- to 7-membered heterocycles containing 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, which heterocycles can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, OH, oxo and CF₃, where said
5 heterocycles can optionally be condensed to the said group Ar or the said group Hetar; wherein all aryl, heteroaryl, phenyl, aryl-containing, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said group Ar or the said group Hetar, can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy, and
10 CF₃;

R⁶ is selected from the group consisting of:

H; C₁-C₁₀-alkyl, which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of F, C₁-C₆-alkoxy, and di(C₁-C₆-alkyl)amino; aryl-(C₁-C₄-alkyl) and
15 heteroaryl-(C₁-C₄-alkyl), which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, C₁-C₄-alkoxy, and di(C₁-C₆-alkyl)amino;

R⁷ is selected from the group consisting of:

H; C₁-C₁₀-alkyl which can be substituted by one or more substituents selected from the
20 group consisting of F, C₁-C₆-alkoxy, di(C₁-C₆-alkyl)amino and phenyl; phenyl; indanyl; and heteroaryl; and wherein each of the aforementioned aromatic groups can be unsubstituted or carry one or more substituents from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃;

25 R⁸ is H or C₁-C₁₀-alkyl;

R⁹ is selected from the group consisting of: C₁-C₁₀-alkyl which can be unsubstituted or carry one or more substituents from the group consisting of: F, (C₁-C₄)-alkoxy, di(C₁-C₃-alkyl)amino; and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the
30 substituents of which are selected from the group consisting of C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, halogens, pseudohalogens, and CF₃;

R¹⁰ independently has the same meaning as R⁷;

35 R¹¹ independently has the same meaning as R⁸;

- 27 -

R^{12} independently has the same meaning as R^6 ;

R^{13} is selected from the group consisting of: H; C_1-C_6 -alkyl; unsubstituted and substituted phenyl, benzyl, heteroaryl, $(C_1-C_6\text{-alkyl})\text{-CO}$, phenyl-CO, and heteroaryl-CO, the
5 substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1-C_3 -alkyl, C_1-C_3 -alkoxy, and CF_3 , and wherein one or more of these substituents can be present;

R^{14} independently has the same meaning as R^{13} ;

10

R^{15} is selected from the group consisting of: H; C_1-C_{10} -alkyl; $(C_1-C_3\text{-alkoxy})\text{-}C_1-C_3\text{-alkyl}$; and substituted and unsubstituted benzyl, phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1-C_3 -alkyl, C_1-C_3 -alkoxy, and CF_3 , and wherein one or more of these substituents can be present;

15

R^{16} is selected from the group consisting of: C_1-C_{10} -alkyl which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of F, OH, C_1-C_8 -alkoxy, aryloxy, $(C_1-C_8\text{-alkyl})\text{mercapto}$, $(C_1-C_8\text{-alkyl})\text{amino}$ and $\text{di}(C_1-C_8\text{-alkyl})\text{amino}$; CF_3 ; and substituted and unsubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the
20 group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1-C_3 -alkyl, C_1-C_3 -alkoxy and CF_3 , and wherein one or more of these substituents can be present;

R^{17} independently has the same meaning as R^7 ;

25 R^{18} independently has the same meaning as R^8 ;

R^{19} independently has the same meaning as R^{16} ;

R^{20} independently has the same meaning as R^{16} ;

30

R^{21} independently has the same meaning as R^6 ;

R^{22} independently has the same meaning as R^7 ;

35 R^{23} independently has the same meaning as R^8 ;

- 28 -

R^{24} independently has the same meaning as R^7 ;

R^{25} independently has the same meaning as R^8 ;

5 R^{26} independently has the same meaning as R^{16} ;

R^{27} independently has the same meaning as R^{16} ;

10 heteroaryl is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

the group Hetar is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

15 aryl is phenyl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

the group Ar is phenyl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

m is 0, 1 or 2;

20 With respect to the definitions given above in the context of the compounds for use as pharmaceuticals according to the general formula (I), the same explanations as laid out above in the context with the compounds as such apply.

25 Compounds of the formula (I) for use as pharmaceutical, in which one or more, including all, of the above-mentioned groups have the preferred meanings, the more preferred meanings, the even more preferred meanings, the most preferred meanings, or the particularly preferred meanings defined above are also an object of the present invention.

30 In a further embodiment, the object of the present invention is attained by compounds of the formula (I) for use as pharmaceutical wherein the substituents R^1 to R^5 , A and B and the groups aryl and heteroaryl have the following meanings.

R^1 and R^4 are independently from each other selected from the group consisting of:

- 29 -

H; unsubstituted and at least monosubstituted C₁-C₁₀-alkyl, C₂-C₁₀-alkenyl and C₂-C₁₀-alkynyl, the substituents of which are selected from the group consisting of F, OH, C₁-C₆-alkoxy, (C₁-C₆-alkyl)mercapto, CN, COOR⁶, CONR⁷R⁸, unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃; unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃; R⁹CO; CONR¹⁰R¹¹; COOR¹²; CF₃; halogens; pseudohalogens; NR¹³R¹⁴; OR¹⁵; S(O)_mR¹⁶; SO₂NR¹⁷R¹⁸; and NO₂;

10

R² and R³ are independently from each other selected from the group consisting of:

H; halogens; pseudohalogens; unsubstituted and at least monosubstituted C₁-C₆-alkyl the substituents of which are selected from the group consisting of OH, phenyl, and heteroaryl; OH; C₁-C₆-alkoxy; phenoxy; S(O)_mR¹⁹; CF₃; CN; NO₂; (C₁-C₆-alkyl)amino; di(C₁-C₆-alkyl)amino; (C₁-C₆-alkyl)-CONH-; unsubstituted and at least monosubstituted phenyl-CONH and phenyl-SO₂-O-, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, CH₃ and methoxy; (C₁-C₆-alkyl)SO₂-O-; unsubstituted and at least monosubstituted (C₁-C₆-alkyl)CO, the substituents of which are selected from the group consisting of F, di(C₁-C₃-alkyl)amino, pyrrolidinyl and piperidinyl; and phenyl-CO, the phenyl part of which can be substituted by one or more substituents from the group consisting of C₁-C₃-alkyl, halogens and methoxy;

20

A is CH₂, CHOH or CH-(C₁-C₃-alkyl);

25 B is CH₂ or CH-(C₁-C₃-alkyl);

R⁵ is an aryl or a heteroaryl group which can be unsubstituted or carry one or more substituents selected from the group consisting of: halogens; pseudohalogens; C₁-C₁₀-alkyl; C₃-C₅-alkandiyl; phenyl; phenylsubstituted C₁-C₄-alkyl; CF₃; OH; C₁-C₁₀-alkoxy; phenoxy; benzyloxy; CF₃O; (C₁-C₁₀-alkyl)COO; S(O)_mR²⁰; (C₁-C₁₀-alkyl)amino; di(C₁-C₁₀-alkyl)amino; (C₁-C₁₀-alkyl)-CONH-; (C₁-C₁₀-alkyl)-CON(C₁-C₃-alkyl)-; (C₁-C₁₀-alkyl)-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; phenylamino; phenyl-CO; COOR²¹; CONR²²R²³; SO₂NR²⁴R²⁵; and aromatic or aliphatic, mononuclear 5- to 7-membered heterocycles containing 1 to 3 heteroatoms from the group consisting of N, O and S which can be substituted by one or more substituents from the group consisting of halogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃; wherein all phenyl groups and phenyl-

35

containing groups which may be present in the said substituents of the said aryl or heteroaryl groups can be substituted by one or more groups selected from halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃;

5 R⁶ is H, C₁-C₆-alkyl or benzyl;

R⁷ is selected from the group consisting of:

H; C₁-C₆-alkyl which can be phenyl-substituted; phenyl; indanyl; and heteroaryl; and
10 wherein each of the aforementioned aromatic groups can be unsubstituted or carry one or more substituents from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃;

R⁸ is H or C₁-C₆-alkyl;

15 R⁹ is C₁-C₆-alkyl which can be unsubstituted or carry one or more substituents from the group consisting of: F; di(C₁-C₃-alkyl)amino; and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, halogens, pseudohalogens, and CF₃;

20 R¹⁰ independently has the same meaning as R⁷;

R¹¹ independently has the same meaning as R⁸;

R¹² independently has the same meaning as R⁶;

25

R¹³ is selected from the group consisting of: H; C₁-C₆-alkyl; and unsubstituted and substituted phenyl, benzyl, heteroaryl, phenyl-CO, and heteroaryl-CO, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃, and wherein one or more of these substituents can be present;

30

R¹⁴ is H or C₁-C₆-alkyl;

R¹⁵ is selected from the group consisting of: H; C₁-C₆-alkyl; and substituted and unsubstituted benzyl, phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the
35 group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃, and wherein one or more of these substituents can be present;

R^{16} is selected from the group consisting of: C_1 - C_6 -alkyl; CF_3 ; and substituted and unsubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy, and CF_3 , and wherein
5 one or more of these substituents can be present;

R^{17} independently has the same meaning as R^7 ;

R^{18} independently has the same meaning as R^8 ;

10 R^{19} independently has the same meaning as R^{16} ;

R^{20} independently has the same meaning as R^{16} ;

15 R^{21} independently has the same meaning as R^6 ;

R^{22} independently has the same meaning as R^7 ;

R^{23} independently has the same meaning as R^8 ;

20 R^{24} independently has the same meaning as R^7 ;

R^{25} independently has the same meaning as R^8 ;

25 heteroaryl is a 5 to 10-membered, mono- or bicyclic aromatic heterocycle containing one or more heteroatoms from the group consisting of N, O and S;

aryl is phenyl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

30 m is 0, 1 or 2.

The compounds according to the general formula (I) can be used to upregulate the expression of the endothelial NO synthase and are helpful pharmaceutical compounds for the treatment of various diseases. In the context of the present invention, treatment
35 includes the therapy as well as the prophylaxis of the respective diseases.

Examples of diseases which can be treated with the compounds according to the present invention include cardiovascular diseases like stable and unstable angina pectoris, coronary heart disease, Prinzmetal angina (spasm), acute coronary syndrome, heart failure, myocardial infarction, stroke, thrombosis, peripheral artery occlusive disease (PAOD),
5 endothelial dysfunction, atherosclerosis, restenosis, endothel damage after PTCA, hypertension including essential hypertension, pulmonary hypertension, and secondary hypertension (renovascular hypertension, chronic glomerulonephritis), erectile dysfunction, ventricular arrhythmia, and the lowering of cardiovascular risk of postmenopausal women or after intake of contraceptiva.

10 Compounds of the formula (I) can additionally be used in the therapy and prophylaxis of diabetes and diabetes complications (nephropathy, retinopathy), angiogenesis, asthma bronchiale, chronic renal failure, cirrhosis of the liver, osteoporosis, restricted memory performance or a restricted ability to learn.

15 Preferred indications are stable angina pectoris, coronary heart disease, hypertension, endothelial dysfunction, atherosclerosis and diabetes complications.

20 The compounds according to the formula (I) can also be used in combination with other pharmaceutically active compounds, preferably compounds which are able to enhance the effect of the compounds according to the general formula (I). Examples of such compounds include:

25 statins; ACE-inhibitors; AT1-antagonists; argininase-inhibitors; PDE V-inhibitors; Ca-antagonists; alpha-blockers; beta-blockers; metimazol and analogous compounds; arginine; tetrahydrobiopterin; vitamins, in particular vitamin C and vitamin B6; niacine.

30 The compounds of the formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts, optionally in combination with other pharmaceutically active compounds, can be administered to animals, preferably to mammals, and in particular to humans, as pharmaceuticals by themselves, in mixtures with one another or in the form of pharmaceutical preparations. Further subjects of the present invention therefore also are the compounds of the formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts for use as pharmaceuticals, their use as transcription stimulating agent for endothelial NO synthase and in particular their use in
35 the therapy and prophylaxis of the above-mentioned syndromes as well as their use for preparing medicaments for these purposes. Furthermore, subjects of the present invention are pharmaceutical preparations (or pharmaceutical compositions) which comprise an

effective dose of at least one compound of the formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier, i.e. one or more pharmaceutically acceptable carrier substances and/or additives.

5 The pharmaceuticals according to the invention can be administered orally, for example in the form of pills, tablets, lacquered tablets, sugar-coated tablets, granules, hard and soft gelatin capsules, aqueous, alcoholic or oily solutions, syrups, emulsions or suspensions, or rectally, for example in the form of suppositories. Administration can also be carried out parenterally, for example subcutaneously, intramuscularly or intravenously in the form of
10 solutions for injection or infusion. Other suitable administration forms are, for example, percutaneous or topical administration, for example in the form of ointments, tinctures, sprays or transdermal therapeutic systems, or the inhalative administration in the form of nasal sprays or aerosol mixtures, or, for example, microcapsules, implants or rods. The preferred administration form depends, for example, on the disease to be treated and on its
15 severity.

The amount of compounds of the formula (I) and/or its pharmaceutically acceptable salts in the pharmaceutical preparations normally ranges from 0.2 to 800 mg, preferably from 0.5 to 500 mg, in particular from 1 to 200 mg, per dose, but depending on the type of the
20 pharmaceutical preparation it may also be higher. The pharmaceutical preparations usually comprise 0.5 to 90 percent by weight of the compounds of the formula (I) and/or their pharmaceutically acceptable salts. The preparation of the pharmaceutical preparations can be carried out in a manner known per se. To this end, one or more compounds of the formula (I) and/or their pharmaceutically acceptable salts, together with one or more solid
25 or liquid pharmaceutical carrier substances and/or additives (or auxiliary substances) and, if desired, in combination with other pharmaceutically active compounds having therapeutic or prophylactic action, are brought into a suitable administration form or dosage form which can then be used as a pharmaceutical in human or veterinary medicine.

30 For the production of pills, tablets, sugar-coated tablets and hard gelatin capsules it is possible to use, for example, lactose, starch, for example maize starch, or starch derivatives, talc, stearic acid or its salts, etc. Carriers for soft gelatin capsules and suppositories are, for example, fats, waxes, semisolid and liquid polyols, natural or hardened oils, etc. Suitable carriers for the preparation of solutions, for example of
35 solutions for injection, or of emulsions or syrups are, for example, water, physiologically sodium chloride solution, alcohols such as ethanol, glycerol, polyols, sucrose, invert sugar,

glucose, mannitol, vegetable oils, etc. It is also possible to lyophilize the compounds of the formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts and to use the resulting lyophilisates, for example, for preparing preparations for injection or infusion. Suitable carriers for microcapsules, implants or rods are, for example, copolymers of glycolic acid and lactic acid.

Besides the compound or compounds according to the invention and carriers, the pharmaceutical preparations can also contain additives, for example fillers, disintegrants, binders, lubricants, wetting agents, stabilizers, emulsifiers, dispersants, preservatives, sweeteners, colorants, flavorings, aromatizers, thickeners, diluents, buffer substances, solvents, solubilizers, agents for achieving a depot effect, salts for altering the osmotic pressure, coating agents or antioxidants.

The dosage of the compound of the formula (I) to be administered and/or of a pharmaceutically acceptable salt thereof depends on the individual case and is, as is customary, to be adapted to the individual circumstances to achieve an optimum effect. Thus, it depends on the nature and the severity of the disorder to be treated, and also on the sex, age, weight and individual responsiveness of the human or animal to be treated, on the efficacy and duration of action of the compounds used, on whether the therapy is acute or chronic or prophylactic, or on whether other active compounds are administered in addition to compounds of the formula (I). In general, a daily dose of approximately 0.01 to 100 mg/kg, preferably 0.1 to 10 mg/kg, in particular 0.3 to 5 mg/kg (in each case mg per kg of bodyweight) is appropriate for administration to an adult weighing approximately 75 kg in order to obtain the desired results. The daily dose can be administered in a single dose or, in particular when larger amounts are administered, be divided into several, for example two, three or four individual doses. In some cases, depending on the individual response, it may be necessary to deviate upwards or downwards from the given daily dose.

The compounds according to the formula (I) can also be used for other purposes than those indicated in the foregoing. Non-limiting examples include diagnostic purposes, the use as biochemical tools, and as intermediates for the preparation of further compounds, e.g. pharmaceutically active compounds.

The present invention will now be illustrated in the following examples:

Examples:

5

EX 1: 4-FLUORO-N-(4-METHYL-INDAN-2-YL)-BENZAMIDE

370mg (2.52mmol) 2-amino-4-methylindane and 257mg (2.52mmol) triethylamine were dissolved in 5 ml dioxane, 400mg (2.52 mmol) 4-fluorobenzoylchloride were added, and the mixture was stirred for 2 h at room temperature (RT).

10 The resulting mixture was then poured onto an ice/HCl-mixture, extracted with ethyl acetate and concentrated. The thus-obtained residue was fractionated with prep. HPLC (RP18, acetonitrile/water, 0.1% trifluoroacetic acid). Yield: 370 mg (87%), mp.:154°C
¹H (d6-DMSO, 300MHz): 2.20 (s, 3H, CH₃), 2.80-3.00 (m, 2H, -CH₂-), 3.16-3.30 (m, 2H, -CH₂-), 4.69 (quint, 1H, CH-N), 6.92-7.10 (m, 3H, H⁵, H⁶, H⁷), 7.39 (t, 2H, H^{3'}, H^{5'}), 7.94
15 (dd, 2H, H^{2'}, H^{6'}), 8.67 (d, 1H, NH)

The enantiomers were separated by prep. HPLC (Chiralpeak AD, elution agent n-heptane:isopropanol 10:1);

a) (-)-4-Fluoro-N-(4-methyl-indan-2-yl)-benzamide

20 retention-time: 8.69

b) (+)-4-Fluoro-N-(4-methyl-indan-2-yl)-benzamide

retention-time: 9.46

The following compounds were obtained in an analogous way:

25

EX 2: 4-FLUORO-N-(5-METHOXY-INDAN-2-YL)-BENZAMIDE

mp.: 160°C

EX 3: 4-FLUORO-N-(5,6-DIMETHOXY-INDAN-2-YL)-BENZAMIDE

30 mp.: 160°C

EX 4: 4-FLUORO-N-(5-FLUORO-INDAN-2-YL)-BENZAMIDE

mp.: 144°C

35 **EX 5: 4-FLUORO-N-(5-METHYL-INDAN-2-YL)-BENZAMIDE**

mp.: 143°C

**EX 6: ACETIC ACID 5-ETHOXY-2-(INDAN-2-YLCARBAMOYL)-
PHENYL ESTER**

mp.: 139°C

5

**EX 7: ACETIC ACID 2-(INDAN-2-YLCARBAMOYL)-5-METHYL-
PHENYL ESTER**

mp.: 116°C

EX 8: 4-FLUORO-N-(TRANS-1-HYDROXY-INDAN-2-YL)-BENZAMIDE

mp.: 247°C

10

**EX 9: BENZO[1,3]DIOXOL-5-CARBOXYLICACID (5-NITRO-INDAN-2-
YL)-AMIDE**

mp: 229°C

15

**EX 10: BENZO[1,3]DIOXOL-5-CARBOXYLICACID (6-CHLOR-1-
HYDROXY-INDAN-2-YL)-AMIDE**

mp: 255°C

20

EX 11: 4-FLUORO-N-(4-FLUORO-INDAN-2-YL)-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 274

retention-time: 4,91

EX 12: 4-FLUORO-N-(4-HYDROXY-INDAN-2-YL)-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 272

retention-time: 4,37

25

EX 13: 4-FLUORO-N-(4-ISOPROPOXY-INDAN-2-YL)-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 314

retention-time: 5,21

30

EX 14: N-(5,6-DICHLORO-INDAN-2-YL)-4-FLUORO-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 324

retention-time: 5,01

35

- 37 -

EX 15A: N-(4-CHLORO-INDAN-2-YL)-4-FLUORO-BENZAMIDE**[M+H⁺] measured: 290****retention-time: 4,94 (Rf on prep. HPLC (Chiralpeak AD, solvent acetonitril:isopropanol 9:1))**

5

EX 15B: N-(4-CHLORO-INDAN-2-YL)-4-FLUORO-BENZAMIDE**[M+H⁺] measured: 290****retention-time: 16,79 (Rf on prep. HPLC (Chiralpeak AD, solvent acetonitrile:isopropanol 9:1))**

10

One of the compounds of examples 15A and 15B is the R enantiomer and the other one is the S enantiomer.**EX 16A: N-(5-CHLORO-INDAN-2-YL)-4-FLUORO-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 290****retention-time: 7,21 (Rf on prep. HPLC (Chiralpeak AD, solvent acetonitrile:isopropanol 9:1))**

15

EX 16B: N-(5-CHLORO-INDAN-2-YL)-4-FLUORO-BENZAMIDE**[M+H⁺] measured: 290****retention-time: 20,12 (Rf on prep. HPLC (Chiralpeak AD, solvent acetonitrile:isopropanol 9:1))**

20

One of the compounds of examples 16A and 16B is the R enantiomer and the other one is the S enantiomer.

25

EX 17: N-(4,7-DIMETHOXY-INDAN-2-YL)-4-FLUORO-BENZAMIDE**[M+H⁺] measured: 316****retention-time: 4,81**

30

EX 18: 4-FLUORO-N-(2-METHYL-INDAN-2-YL)-BENZAMIDE**[M+H⁺] measured: 270****retention-time: 2,49****condition: b**

35

EX 19: 2-AMINO-N-(2-METHYL-INDAN-2-YL)-NICOTINAMIDE

[M+H⁺] measured: 268

retention-time: 1,75

condition: b

5 **EX 20: 2,5-DIMETHYL-1-PYRIDIN-4-YLMETHYL-1H-PYRROLE-3-CARBOXYLIC ACID (2-METHYL-INDAN-2-YL)-AMIDE**

[M+H⁺] measured: 360

Retention-time: 1,89

condition: b

10

EX 21: 4-FLUORO-N-(INDAN-2-YL)-BENZAMIDE

43.70g (258mmol) 2-aminoindane hydrochloride and 53.43g (528mmol) triethylamine were added to 250 ml of tetrahydrofuran, 42.89g (270 mmol) 4-fluorobenzoylchloride were added, and the mixture was stirred for 2 h at RT.

15 The resulting mixture was then poured onto an ice/HCl-mixture, the obtained precipitate was filtered, washed with a NaHCO₃-solution and water and dried in vacuo. The crude product was crystallized from methanol. There were obtained 47.8 g (73%) of a white, crystalline product.

mp.:167°C

20

MS: [M+H⁺]:256.1

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 2.96 (dd, 2H, H1/3), 3.25 (dd, 2H, H3/1), 4.70 (sextett, 1H, H2), 7.12 - 7.19 (m, 2H, H4,7/5,6), 7.20 - 7.28 (m, 2H, H5,6/4,7), 7.30 (t, 2H, H3', 5'),
25 7.95 (dd, 2H, H2',6'), 8.68 (d, 1H, NH)

COUPLING OF INDANYL AMINES WITH VARIOUS AROMATIC CARBOXYLIC ACIDS

30 **Method A:**

0.5 mmol (96mg) 1-ethyl-3-(3-(dimethylamino)propyl)carbodiimide hydrochloride and 0.5 mmol (87μl) diisopropylethyl amine (DIPEA) were dissolved in 2.5ml of dichloromethane, added to a solution of 0.5mmol of the respective acid in 2.5ml of dichloromethane (DCM) and stirred for 10 min at room temperature. There were then added 0.7mmol of the
35 respective indanyl amine and stirring was continued over night.

The resulting solution was then washed 2 x with 2N HCl and once with a saturated KHCO_3 -solution, dried over MgSO_4 , filtered and the residue obtained after evaporating to dryness was crystallized from ethyl acetate/hexane- or MeOH-diethylether-mixtures or purified with HPLC.

5

The retention times given are those obtained on a Beckmann HPLC-system using a YMC ODS-AM 4.6x250mm-column and acetonitrile/water/0,1%TFA-gradient (0% acetonitrile to 80% acetonitrile in 40 min) under a flow of 1 ml/min. (unless stated otherwise).

10 **EX 22: 2-HYDROXY-N-INDAN-2-YL-4-METHYL-BENZAMIDE**
mp.: 163°C

EX 23: 4-ETHOXY-2-HYDROXY-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE
mp.: 163°C

15

EX 24: 3-FLUORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE
[M+H⁺] measured: 256.2
retention-time: 15.48

20 **EX 25: 3-ETHOXY-4-METHOXY-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**
[M+H⁺] measured: 312.2
retention-time: 15.38

EX 26: 4-ETHOXY-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE
25 [M+H⁺] measured: 282.2
retention-time: 16.62

EX 27: 4-CHLORO-3-METHYL-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE
[M+H⁺] measured: 286.2
30 retention-time: 17.60

EX 28: 4-ISOPROPYLOXY-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE
[M+H⁺] measured: 296.2
retention-time: 17.96

35

EX 29: 3,4-DIMETHYL-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

- 40 -

[M+H⁺] measured: 266.2

retention-time: 17.71

EX 30: 4-BUTOXY-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

5 [M+H⁺] measured: 310.2

retention-time: 20.83

EX 31: 3-CHLORO-4-METHOXY-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 302.2

10 retention-time: 17.27

EX 32: 4-PHENOXY-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 330.2

retention-time: 20.54

15

EX 33: 3-BROMO-4-FLUORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 334.2

retention-time: 18.71

20 **EX 34: 3-CHLORO-4-METHYL-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**

[M+H⁺] measured: 286.2

retention-time: 19.23

EX 35: 3-FLUORO-4-METHOXY-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

25 [M+H⁺] measured: 286.2

retention-time: 15.75

EX 36: 3,4-DIMETHOXY-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 298.2

30 retention-time: 13.93

EX 37: 3-CHLORO-4-FLUORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 290.2

retention-time: 18.26

35

EX 38: 2,4-DIMETHYL-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

- 41 -

[M+H⁺] measured: 266.2

retention-time: 16.84

EX 39: 3,4-DIFLUOR-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

5 [M+H⁺] measured: 274.2

retention-time: 16.47

EX 40: 4-BENZYLOXY-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 344.2

10 retention-time: 20.38

EX 41: 5-BROMO-THIOPHEN-2-CARBOXYLIC ACID- INDAN-2-YLAMIDE

[M+H⁺] measured: 322.2

15 retention-time: 18.14

M.P.: 158.5°C

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

20

EX 42: 3-BENZYLOXY-4-METHOXY-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 374.2

retention-time: 19.62

25 **EX 43: 4-FLUORO-NAPHTHALENE-1-CARBOXYLIC ACID- INDAN-2-YLAMIDE**

[M+H⁺] measured: 306.2

retention-time: 18.47

30 **EX 44: 5-CHLORO-THIOPHEN-2-CARBOXYLIC ACID- INDAN-2-YLAMIDE**

[M+H⁺] measured: 278.2

retention-time: 17.74

35 **EX 45: 4-CHLORO-3-METHYL-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**

[M+H⁺] measured: 286.2

- 42 -

retention-time: 19.14

EX 46: 4-CHLORO-3-METHOXY-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE $[M+H^+]$ measured: 302.2

5 retention-time: 18.42

EX 47: 3-METHOXY-4-METHYL-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE $[M+H^+]$ measured: 282.2

retention-time: 18.20

10

EX 48: 2-CHLORO-4,5-DIMETHOXY-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE $[M+H^+]$ measured: 332.2

retention-time: 15.27

15

EX 49: 2-METHOXY-4-METHYL-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE $[M+H^+]$ measured: 282.2

retention-time: 18.10

EX 50: 4-TRIFLUOROMETHYLOXY-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE20 $[M+H^+]$ measured: 322.2

retention-time: 19.90

EX 51: 3-FLUORO-4-METHYL-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE $[M+H^+]$ measured: 270.2

25 retention-time: 18.09

EX 52: 4-METHOXY-3-METHYL-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE $[M+H^+]$ measured: 282.2

retention-time: 17.73

30

EX 53: 4-PROPYLOXY-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE $[M+H^+]$ measured: 296.2

retention-time: 19.60

35

EX 54: 3,4-DIETHOXY-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE $[M+H^+]$ measured: 326.2

retention-time: 17.67

EX 55: 4-(CYCLOHEX-2-ENYLOXY)-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 334.2

5 retention-time: 21.53

EX 56: 2,3-DIHYDRO-BENZOFURAN-5-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

[M+H⁺] measured: 280.2

10 retention-time: 15.67

EX 57: 4-FLUORO-2-TRIFLUOROMETHYL-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 324.2

retention-time: 16.54

15

EX 58: 3-FLUORO-2-METHYL-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 270.2

retention-time: 16.54

20 **EX 59: 4-FLUORO-3-METHOXY-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**

[M+H⁺] measured: 286.2

retention-time: 16.65

EX 60: 3,5-DIFLUORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

25 [M+H⁺] measured: 274.2

retention-time: 17.76

EX 61: 2-BROMO-4-FLUORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 334.2

30 retention-time: 16.73

EX 62: 4-FLUORO-3-TRIFLUORMETHYL-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 324.2

retention-time: 20.31

35

- 44 -

EX 63: 5-ACETYL-THIOPHEN-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**[M+H⁺] measured: 286.2****retention-time: 14.20**

5

EX 64: 5-METHYL-THIOPHEN-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**[M+H⁺] measured: 258.2****retention-time: 15.67**

10

EX 65: 2-CHLORO-4-FLUORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**[M+H⁺] measured: 290.2****retention-time: 15.70**

15

EX 66: 2,2-DIFLUORO-BENZO[1,3]DIOXOL-5-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**[M+H⁺] measured: 318.2****retention-time: 18.73****M.P.: 147.5°C**

20

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

25

EX 67: 2-PHENOXY-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**[M+H⁺] measured: 330.2****retention-time: 20.77****EX 68: 2,4-DIFLUORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**

30

[M+H⁺] measured: 274.2**retention-time: 15.93****EX 69: 4-CHLORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 272.2**

35

retention-time: 17.00

- 45 -

EX 70: 4-CHLORO-2-HYDROXY-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE[M+H⁺] measured: 288.2

retention-time: 20.87

5 EX 71: 2-HYDROXY-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE[M+H⁺] measured: 254.1

retention-time: 17.15

EX 72: N,N'-DI-INDAN-2-YL-PHTHALAMIDE**10 [M+H⁺] measured: 397.2**

Retention-time: 16.89

EX 73: 2-AMINO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE[M+H⁺] measured: 253.1**15 retention-time: 19.26****EX 74: 2-(INDAN-2-YLAMINOCARBONYL)-BENZOIC ACID**[M+H⁺] measured: 282.2

retention-time: 18.48

20**EX 75: 2-ACETYLAMINO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**[M+H⁺] measured: 295.2

retention-time: 13.39

25 EX 76: BENZO[1,3]DIOXOL-5-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YL AMIDE

mp.: 175,4 °C

Method B:

To 0.75 mmol of the respective acid and 271 µl (1.575 mmole) diisopropylethylamine (DIPEA) in 5 ml tetrahydrofuran were given 271 mg (0.825 mmol) O-[(cyanoethoxycarbonylmethylene)-amino]-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TOTU) (dissolved in 1 ml DMF). After 15 min stirring at room temperature a mixture of 0.900 mmol of the respective amine hydrochloride and 172 µl (1.000 mmol) DIPEA in 1 ml DMF was added. After stirring for 6h the mixture was filtered and evaporated. The residue was taken up in ethyl acetate and washed successively with 20 ml 1N HCL and 20

30**35**

- 46 -

ml 5% sodium hydrogencarbonate solution. The resulting organic phase was evaporated and purified via prep. HPLC. (RP 18, acetonitrile/water).

The retention times given were obtained on a HPLC-MS-System (HP 1100, Detector: HP DAD G1315A) using a Merck Lichro CART 55-2 Purosphere STAR RP 18e 3 μ , an acetonitril/water+0.1% formic acid (B) gradient (95%B to 5% B in 1,25 min, 5%B for 3,5 min, 5% B bis 95%B in 0,25 min, and 95%B für 0,5 min under a flow of of 0,75 ml/min

EX 77: 2,5-DIFLUORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 274

retention-time: 3,13

EX 78: 2,6-DIFLUORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 274

retention-time: 3,09

EX 79: 2-CHLORO-6-FLUORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 290

retention-time: 3,18

EX 80: N-INDAN-2-YL-2-PHENYLAMINO-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 329

retention-time: 3,45

EX 81: N-INDAN-2-YL-2,3-DIMETHOXY-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 298

retention-time: 3,17

EX 82: N-INDAN-2-YL-2,3,4-TRIMETHOXY-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 328

retention-time: 3,32

EX 83: N-INDAN-2-YL-2,4-DIMETHOXY-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 298

retention-time: 3,17

- 47 -

- EX 84: N-INDAN-2-YL-2,6-DIMETHOXY-BENZAMIDE**
[M+H⁺] measured: 298
retention-time: 3,01
- 5 **EX 85: 2-ETHOXY-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**
[M+H⁺] measured: 282
retention-time: 3,31
- EX 86: BIPHENYL-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**
10 [M+H⁺] measured: 314
retention-time: 3,24
- EX 87: N-INDAN-2-YL-PHTHALAMIC ACID METHYL ESTER**
[M+H⁺] measured: 296
15 retention-time: 3,01
- EX 88: 2-(4-FLUORO-BENZOYL)-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**
[M+H⁺] measured: 360
retention-time: 3,29
20
- EX 89: 2-ACETYL-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**
[M+H⁺] measured: 280
retention-time: 3,10
- 25 **EX 90: N-INDAN-2-YL-2,3-DIMETHYL-BENZAMIDE**
[M+H⁺] measured: 266
retention-time: 3,18
- EX 91: N-INDAN-2-YL-2,6-DIMETHYL-BENZAMIDE**
30 [M+H⁺] measured: 266
retention-time: 3,20
- EX 92: 2-BENZYL-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**
[M+H⁺] measured: 328
35 retention-time: 3,28

- 48 -

EX 93: N-INDAN-2-YL-2-(2-PHENETHYL)-BENZAMIDE**[M+H⁺] measured: 342****retention-time: 3,36****5 EX 94: 3-BROMO-N-INDAN-2-YL-4-METHYL-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 331****retention-time: 3,32****EX 95: N-INDAN-2-YL-3,4,5-TRIMETHOXY-BENZAMIDE****10 [M+H⁺] measured: 328****retention-time: 3,10****EX 96: N-INDAN-2-YL-3-TRIFLUOROMETHYL-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 306****15 retention-time: 3,27****EX 97: 4-CYANO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 263****retention-time: 3,06****20****EX 98: 4-ACETYLAMINO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 295****retention-time: 2,88****25 EX 99: 4-ETHYLSULFANYL-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 298****retention-time: 3,25****EX 100: N-INDAN-2-YL-TEREPHTHALAMIC ACID METHYL ESTER****30 [M+H⁺] measured: 296****retention-time: 3,12****EX 101: 4-BENZOYL-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 342****35 retention-time: 3,25**

- 49 -

- EX 102: 4-ACETYL-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**
[M+H⁺] measured: 280
retention-time: 3,02
- 5 **EX 103: 5-FLUORO-1H-INDOLE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**
[M+H⁺] measured: 295
retention-time: 3,14
- 10 **EX 104: 1H-INDOLE-3-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**
[M+H⁺] measured: 277
retention-time: 3,06
- EX 105: 1H-INDOLE-5-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**
15 [M+H⁺] measured: 277
retention-time: 3,05
- EX 106: 1-METHYL-1H-INDOLE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**
20 [M+H⁺] measured: 291
retention-time: 3,29
- EX 107: PYRAZINE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**
[M+H⁺] measured: 240
25 retention-time: 2,92
- EX 108: 2-CHLORO-N-INDAN-2-YL-NICOTINAMIDE**
[M+H⁺] measured: 273
retention-time: 2,95
30
- EX 109: 2-HYDROXY-N-INDAN-2-YL-6-METHYL-NICOTINAMIDE**
[M+H⁺] measured: 269
retention-time: 2,86
- 35 **EX 110: PYRIDINE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**
[M+H⁺] measured: 239

- 50 -

retention-time: 3,14

EX 111: 5-BUTYL-PYRIDINE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**[M+H⁺] measured: 295**5 **retention-time: 3,49****EX 112: 2-PHENYL-QUINOLINE-4-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE****[M+H⁺] measured: 365**10 **retention-time: 3,40****EX 113: QUINOLINE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE****[M+H⁺] measured: 289****retention-time: 3,30**

15

EX 114: QUINOLINE-4-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**[M+H⁺] measured: 289****retention-time: 2,98**20 **EX 115: N-INDAN-2-YL-4-METHANESULFONYL-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 316****retention-time: 2,99****EX 116: N-INDAN-2-YL-4-SULFAMOYL-BENZAMIDE**25 **[M+H⁺] measured: 317****retention-time: 2,98****EX 117: 2-HYDROXY-N-INDAN-2-YL-NICOTINAMIDE****[M+H⁺] measured: 255**30 **retention-time: 2,80****EX 118: N-INDAN-2-YL-2-METHOXY-4-METHYLSULFANYL-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 314**35 **retention-time: 3,33**

EX 119: 1H-BENZIMIDAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

[M+H⁺] measured: 278

retention-time: 2,51

5 EX 120: 1H-BENZOTRIAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

[M+H⁺] measured: 279

retention-time: 2,89

10 EX 121: 2,4,5-TRIFLUORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 292

retention-time: 3,21

EX 122: N-INDAN-2-YL-N'-(S)-1-PHENYL-ETHYL)-PHTHALAMIDE

15 [M+H⁺] measured: 385

retention-time: 3,13

EX 123: N-INDAN-2-YL-2-(4-METHYL-BENZOYL)-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 356

20 retention-time: 3,29

EX 124: 3-(2-CHLORO-PHENYL)-5-METHYL-ISOXAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

[M+H⁺] measured: 353

25 retention-time: 3,16

EX 125: 4-ACETYL-3,5-DIMETHYL-1H-PYRROLE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

[M+H⁺] measured: 297

30 retention-time: 2,93

EX 126: 4-CYCLOHEXYL-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 320

retention-time: 3,48

35

EX 127: 4-BROMO-N-INDAN-2-YL-2-METHYL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 330

retention-time: 3,21

EX 128: N-INDAN-2-YL-3-TRIFLUOROMETHOXY-BENZAMIDE

5 [M+H⁺] measured: 322

retention-time: 3,23

EX 129: 2,4,6-TRIFLUORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 292

10 retention-time: 3,01

EX 130: 4-CHLORO-2-FLUORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 290

retention-time: 3,21

15

EX 131: N-INDAN-2-YL-PHTHALAMIC ACID TERT-BUTYL ESTER

[M+H⁺] measured: 281 (-tert.- butyl)

retention-time: 3,14

20 **EX 132: 3-CHLORO-THIOPHENE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**

[M+H⁺] measured: 278

retention-time: 3,25

25 **EX 133: N-INDAN-2-YL-2-PYRROL-1-YL-BENZAMIDE**

[M+H⁺] measured: 303

retention-time: 3,18

**EX 134: 5-METHYL-2-PHENYL-2H-[1,2,3]TRIAZOLE-4-CARBOXYLIC
30 ACID INDAN-2-YLAMIDE**

[M+H⁺] measured: 319

retention-time: 3,42

EX 135: 3,5-DIMETHYL-ISOXAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

35

[M+H⁺] measured: 257

- 53 -

retention-time: 2,98

EX 136: 2-ETHYLSULFANYL-N-INDAN-2-YL-NICOTINAMIDE

[M+H⁺] measured: 299

5 retention-time: 3,11

EX 137: 2-(2,3-DIMETHYL-PHENYLAMINO)-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 357

retention-time: 3,68

10

**EX 138: 4-DIMETHYLAMINO-NAPHTHALENE-1-CARBOXYLIC ACID
INDAN-2-YLAMIDE**

[M+H⁺] measured: 331

retention-time: 3,20

15

EX 139: 2-ACETYLAMINO-6-CHLORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 329

retention-time: 2,97

20 **EX 140: 2-CHLORO-N-INDAN-2-YL-6-METHYL-ISONICOTINAMIDE**

[M+H⁺] measured: 287

retention-time: 3,11

EX 141: 5-CHLORO-6-HYDROXY-N-INDAN-2-YL-NICOTINAMIDE

25 [M+H⁺] measured: 289

retention-time: 2,80

**EX 142: 7-METHOXY-BENZOFURAN-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-
YLAMIDE**

30 [M+H⁺] measured: 308

retention-time: 3,20

EX 143: 2-FLUORO-N-INDAN-2-YL-5-TRIFLUOROMETHYL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 324

35 retention-time: 3,29

- 54 -

**EX 144: 5-METHYL-1-PHENYL-1H-PYRAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID
INDAN-2-YLAMIDE****[M+H⁺] measured: 318****retention-time: 3,14**

5

**EX 145: 5-METHYL-PYRAZINE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-
YLAMIDE****[M+H⁺] measured: 254****retention-time: 2,97**

10

EX 146: 2-(2-CYANO-PHENYLSULFANYL)-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**[M+H⁺] measured: 371****retention-time: 3,23**

15

EX 147: N-INDAN-2-YL-2,6-DIMETHOXY-NICOTINAMIDE**[M+H⁺] measured: 299****retention-time: 3,23****EX 148: 2-CHLORO-4,5-DIFLUORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**

20

[M+H⁺] measured: 308**retention-time: 3,20****EX 149: N-INDAN-2-YL-4-PYRROL-1-YL-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 303**

25

retention-time: 3,20**EX 150: 3,5-DI-TERT-BUTYL-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 351****retention-time: 3,62**

30

EX 151: 2-CHLORO-N-INDAN-2-YL-6-METHYL-NICOTINAMIDE**[M+H⁺] measured: 287****retention-time: 3,01**

35

**EX 152: 3-BENZOYL-PYRIDINE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-
YLAMIDE**

- 55 -

[M+H⁺] measured: 343

retention-time: 3,21

EX 153: 1H-INDOLE-6-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

5 [M+H⁺] measured: 277

retention-time: 3,00

EX 154: 1H-INDAZOLE-3-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

[M+H⁺] measured: 278

10 retention-time: 3,02

EX 155: 5-(4-CHLORO-PHENYL)-FURAN-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

[M+H⁺] measured: 338

15 retention-time: 3,40

EX 156: 2,6-DICHLORO-N-INDAN-2-YL-ISONICOTINAMIDE

[M+H⁺] measured: 307

retention-time: 3,22

20

EX 157: N-INDAN-2-YL-4-METHYLAMINO-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 267

retention-time: 3,55

25 **EX 158: 4-BUTYLAMINO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**

[M+H⁺] measured: 309

retention-time: 6,06

EX 159: 4-DIMETHYLAMINO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

30 [M+H⁺] measured: 281

retention-time: 5,44

EX 160: BIPHENYL-4-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

[M+H⁺] measured: 314

35 retention-time: 3,94

EX 161: N-INDAN-2-YL-4-TRIFLUOROMETHYL-BENZAMIDE**[M+H⁺] measured: 306****retention-time: 3,36****5 EX 162: 4-ETHYL-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 266****retention-time: 3,19****EX 163: 1-METHYL-1H-PYRROLE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE****10****[M+H⁺] measured: 241****retention-time: 3,00****EX 164: 5-BROMO-FURAN-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE****15****[M+H⁺] measured: 306****retention-time: 3,08****EX 165: 2-ETHOXY-NAPHTHALENE-1-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE****20****[M+H⁺] measured: 332****retention-time: 3,19****EX 166: 1H-PYRROLE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE****25****[M+H⁺] measured: 227****retention-time: 2,88****EX 167: 3-METHYL-THIOPHENE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE****30****[M+H⁺] measured: 258****retention-time: 3,08****EX 168: THIOPHENE-3-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE****35****[M+H⁺] measured: 244****retention-time: 2,96****EX 169: N-INDAN-2-YL-1-OXY-ISONICOTINAMIDE**

- 57 -

[M+H⁺] measured: 255

retention-time: 2,51

EX 170: 6-HYDROXY-N-INDAN-2-YL-NICOTINAMIDE

5 [M+H⁺] measured: 255

retention-time: 2,60

EX 171: 2-AMINO-N-INDAN-2-YL-NICOTINAMIDE

[M+H⁺] measured: 254

10 retention-time: 1,55

EX 172: 6-AMINO-N-INDAN-2-YL-NICOTINAMIDE

[M+H⁺] measured: 254

retention-time: 1,62

15

EX 173: N-INDAN-2-YL-6-METHYL-NICOTINAMIDE

[M+H⁺] measured: 253

retention-time: 2,43

20 **EX 174: N-INDAN-2-YL-NICOTINAMIDE**

[M+H⁺] measured: 239

retention-time: 2,63

EX 175: N-INDAN-2-YL-ISONICOTINAMIDE

25 [M+H⁺] measured: 239

retention-time: 2,56

EX 176: N-INDAN-2-YL-2-METHYL-NICOTINAMIDE

[M+H⁺] measured: 253

30 retention-time: 1,59

EX 177: 3-ACETYLAMINO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 295

retention-time: 2,83

35

EX 178: N-INDAN-2-YL-4-PENTYLOXY-BENZAMIDE

- 58 -

[M+H⁺] measured: 324

retention-time: 3,41

EX 179: N-INDAN-2-YL-4-PROPYL-BENZAMIDE

5 [M+H⁺] measured: 280

retention-time: 3,28

**EX 180: 3-CHLORO-BENZO[B]THIOPHENE-2-CARBOXYLIC ACID
INDAN-2-YLAMIDE**

10 [M+H⁺] measured: 328

retention-time: 3,44

EX 181: N-INDAN-2-YL-2-PHENOXY-NICOTINAMIDE

[M+H⁺] measured: 331

15 retention-time: 3,20

EX 182: 2-DIMETHYLAMINO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 281

retention-time: 2,86

20

EX 183: N-INDAN-2-YL-2,4,6-TRIMETHOXY-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 328

retention-time: 2,98

25 **EX 184: N-INDAN-2-YL-4-(2,2,2-TRIFLUORO-1,1-DIHYDROXY-ETHYL)-
BENZAMIDE**

[M+H⁺] measured: 352

retention-time: 3,01

30 **EX 185: 3-AMINO-PYRAZINE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**

[M+H⁺] measured: 255

retention-time: 4,71

condition: a

35 **EX 186: 4-METHYL-2-PHENYL-THIAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID
INDAN-2-YLAMIDE**

- 59 -

[M+H⁺] measured: 335

retention-time: 5,32

condition: a

5 **EX 187: 2-AMINO-N-INDAN-2-YL-4,6-DIMETHYL-NICOTINAMIDE**

[M+H⁺] measured: 282

retention-time: 3,85

condition: a

10 **EX 188: 6-CYANO-N-INDAN-2-YL-NICOTINAMIDE**

[M+H⁺] measured: 264

retention-time: 4,31

condition: a

15 **EX 189: N-INDAN-2-YL-4,6-DIMETHYL-NICOTINAMIDE**

[M+H⁺] measured: 267

retention-time: 3,43

condition: a

20 **EX 190: N-INDAN-2-YL-1-OXY-NICOTINAMIDE**

[M+H⁺] measured: 255

retention-time: 1,44

condition: c

25 **EX 191: QUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**

[M+H⁺] measured: 289

retention-time: 1,71

condition: c

30 **EX 192: CINNOLINE-4-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**

[M+H⁺] measured: 290

retention-time: 1,64

condition: c

35 **EX 193: 5-BROMO-N-INDAN-2-YL-NICOTINAMIDE**

[M+H⁺] measured: 317

- 60 -

retention-time: 1,74

condition: c

EX 194: N-INDAN-2-YL-2-METHYLSULFANYL-NICOTINAMIDE5 [M+H⁺] measured: 285

retention-time: 1,68

condition: c

EX 195: N-INDAN-2-YL-2-MERCAPTO-NICOTINAMIDE10 [M+H⁺] measured: 271**EX 196: 1H-PYRAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**[M+H⁺] measured: 228

retention-time: 1,54

15 condition: c

EX 197: QUINOXALINE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE[M+H⁺] measured: 290

retention-time: 1,82

20 condition: c

EX 198: [1,2,3]THIADIAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE[M+H⁺] measured: 246

retention-time: 1,70

25 condition: c

EX 199: N-INDAN-2-YL-2-P-TOLYLSULFANYL-NICOTINAMIDE[M+H⁺] measured: 361

retention-time: 1,87

30 condition: c

EX 200: 5-METHYL-1-(3-TRIFLUOROMETHYL-PHENYL)-1H-**[1,2,3]TRIAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**[M+H⁺] measured: 387

35 retention-time: 1,93

condition: c

EX 201: 4-PHENYL-[1,2,3]THIADIAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**[M+H⁺] measured: 322****5 retention-time: 1,84****condition: c****EX 202: 5,6-DICHLORO-N-INDAN-2-YL-NICOTINAMIDE****[M+H⁺] measured: 307****10 retention-time: 1,73****condition: c****EX 203: 2,6-DICHLORO-N-INDAN-2-YL-NICOTINAMIDE****[M+H⁺] measured: 307****15 retention-time: 1,61****condition: c****EX 204: 1H-IMIDAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE****[M+H⁺] measured: 288****20 retention-time: 0,62****condition: c****EX 205: N-INDAN-2-YL-4-TRIFLUOROMETHYL-NICOTINAMIDE****[M+H⁺] measured: 307****25 retention-time: 1,57****condition: c****EX 206: N-INDAN-2-YL-2-METHOXY-NICOTINAMIDE****[M+H⁺] measured: 269****30 retention-time: 1,64****condition: c****EX 207: 5-METHYL-1H-PYRAZOLE-3-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE****35 [M+H⁺] measured: 242****retention-time: 1,47**

condition: c

**EX 208: 4-METHYL-2-PYRAZIN-2-YL-THIAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID
INDAN-2-YLAMIDE**

5 [M+H⁺] measured: 337

retention-time: 1,65

condition: c

**EX 209: 5-METHYL-1-PHENYL-1H-PYRAZOLE-3-CARBOXYLIC ACID
INDAN-2-YLAMIDE**

10

[M+H⁺] measured: 318

retention-time: 1,75

condition: c

**EX 210: 2-ETHYL-5-METHYL-2H-PYRAZOLE-3-CARBOXYLIC ACID
INDAN-2-YLAMIDE**

15

[M+H⁺] measured: 270

retention-time: 1,62

conditions: c

20

**EX 211: 2,5-DIMETHYL-2H-PYRAZOLE-3-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-
YLAMIDE**

[M+H⁺] measured: 256

retention-time: 1,64

25 condition: c

**EX 212: 4-METHYL-[1,2,3]THIADIAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID INDAN-
2-YLAMIDE**

[M+H⁺] measured: 260

30 retention-time: 1,60

condition: c

EX 213: N-INDAN-2-YL-5-PHENYLETHYNYL-NICOTINAMIDE

[M+H⁺] measured: 339

35 retention-time: 1,90

condition: c

- 63 -

EX 214: 3-PHENYL-3H-[1,2,3]TRIAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**[M+H⁺] measured: 305**

5

EX 215: N-INDAN-2-YL-6-MERCAPTO-NICOTINAMIDE**[M+H⁺] measured: 271****retention-time: 1,59****condition: c**

10

EX 216: 2,5-DIMETHYL-1H-PYRROLE-3-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**[M+H⁺] measured: 255****retention-time: 1,64**

15

condition: c**EX 217: 3-METHYL-5-TRIFLUOROMETHYL-ISOXAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE****[M+H⁺] measured: 311**

20

retention-time: 1,80**condition: c****EX 218: 2-METHYL-IMIDAZO[1,2-A]PYRIDINE-3-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**

25

[M+H⁺] measured: 292**retention-time: 1,42****condition: c****EX 219: 2,6-DICHLORO-5-FLUORO-N-INDAN-2-YL-NICOTINAMIDE**

30

[M+H⁺] measured: 325**retention-time: 1,81****condition: c****EX 220: 1H-PYRROLE-3-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**

35

[M+H⁺] measured: 227**retention-time: 0,87**

- 64 -

condition: c

EX 221: N-INDAN-2-YL-5-METHYL-NICOTINAMIDE**[M+H⁺] measured: 253****5 retention-time: 1,53****condition: c****EX 222: 5-HEX-1-YNYL-N-INDAN-2-YL-NICOTINAMIDE****[M+H⁺] measured: 319****10 retention-time: 1,91****condition: c****EX 223: 5-METHYL-2-(4-METHYL-BENZYL)-2H-PYRAZOLE-3-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE****15 [M+H⁺] measured: 346****retention-time: 1,91****condition: c****EX 224: 5-METHYL-1-(4-METHYL-BENZYL)-1H-PYRAZOLE-3-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE****20****[M+H⁺] measured: 346****retention-time: 1,93****condition: c****EX 225: 2-(4-FLUORO-PHENOXY)-N-INDAN-2-YL-NICOTINAMIDE****25****[M+H⁺] measured: 349****retention-time: 1,92****condition: c****EX 226: 5-METHYL-ISOXAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE****30****[M+H⁺] measured: 243****retention-time: 1,69****condition: c****EX 227: 3-METHYL-ISOXAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-****35**

- 65 -

YLAMIDE**[M+H⁺] measured: 243****retention-time: 1,68****condition: c**

5

EX 228: 1-METHYL-1H-INDOLE-3-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**[M+H⁺] measured: 291****retention-time: 1,79**10 **condition: c****EX 229: N-INDAN-2-YL-6-(2,2,2-TRIFLUORO-ETHOXY)-4-TRIFLUOROMETHYL-NICOTINAMIDE****[M+H⁺] measured: 405**15 **retention-time: 1,93****condition: c****EX 230: 2,5-DIMETHYL-1-PYRIDIN-4-YLMETHYL-1H-PYRROLE-3-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**20 **[M+H⁺] measured: 346****retention-time: 1m52****condition: c****EX 231: N-INDAN-2-YL-2-METHOXY-4,6-DIMETHYL-NICOTINAMIDE**25 **[M+H⁺] measured: 297****retention-time: 1,65****condition: c****EX 232: 5-METHYL-3-PHENYL-ISOXAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**

30

[M+H⁺] measured: 319**retention-time: 1,83****condition: c****EX 233: 2,4-DIMETHYL-THIAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**

35

- 66 -

[M+H⁺] measured: 273

retention-time: 4,18

condition: a

5 **EX 234: 2-METHYL-4-TRIFLUOROMETHYL-THIAZOLE-5-CARBOXYLIC
 ACID INDAN-2-YLAMIDE**

[M+H⁺] measured: 327

retention-time: 4,61

condition: a

10

**EX 235: 5-TRIFLUOROMETHYL-THIENO[3,2-B]PYRIDINE-6-
 CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**

[M+H⁺] measured: 363

retention-time: 4,69

15 condition: a

EX 236: N-INDAN-2-YL-6-TRIFLUOROMETHYL-NICOTINAMIDE

[M+H⁺] measured: 307

retention-time: 4,67

20 condition: a

**EX 237: N-INDAN-2-YL-2-METHYL-6-TRIFLUOROMETHYL-
 NICOTINAMIDE**

[M+H⁺] measured: 321

25 retention-time: 4,67

condition: a

**EX 238: 4'-PROPYL-BIPHENYL-4-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-
 YLAMIDE**

30 [M+H⁺] measured: 356

retention-time: 3,54

condition: c

EX 239: 3,5-DIBROMO-N-INDAN-2-YL-4-METHYL-BENZAMIDE

35 [M+H⁺] measured: 408

retention-time: 3,50

- 67 -

condition: c

EX 240: 3-BROMO-N-INDAN-2-YL-4-METHOXY-BENZAMIDE[M+H⁺] measured: 346

5 retention-time: 3,09

condition: c

EX 241: 5-BROMO-1H-INDOLE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE10 [M+H⁺] measured: 355

retention-time: 3,18

condition: c

EX 242: 4-(1,3-DIOXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE15 [M+H⁺] measured: 383**EX 243: N-INDAN-2-YL-ISOPHTHALAMIC ACID METHYL ESTER**[M+H⁺] measured: 296

20 retention-time: 3,01

condition: c

EX 244: 4,5-DIBROMO-THIOPHENE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE25 [M+H⁺] measured: 400

retention-time: 3,31

condition: c

EX 245: 2-(2,6-DIFLUORO-PHENYL)-N-INDAN-2-YL-ACETAMIDE30 [M+H⁺] measured: 288

retention-time: 3,02

condition: c

EX 246: N-INDAN-2-YL-4-TRIFLUOROMETHYLSULFANYL-BENZAMIDE35 [M+H⁺] measured: 338

retention-time: 3,25

- 68 -

condition: c

EX 247: 2-FLUORO-N-INDAN-2-YL-3-TRIFLUOROMETHYL-BENZAMIDE**[M+H⁺] measured: 324**5 **retention-time: 3,16****condition: c****EX 248: 5-FLUORO-N-INDAN-2-YL-2-METHYL-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 270**10 **retention-time: 3,04****condition: c****EX 249: 2-FLUORO-N-INDAN-2-YL-3-METHYL-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 270**15 **retention-time: 3,10****condition: c****EX 250: 3-CHLORO-2-FLUORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 290**20 **retention-time: 3,10****condition: c****EX 251: 3-METHYL-1H-INDENE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**25 **[M+H⁺] measured: 290****retention-time: 3,15****condition: c****EX 252: 7-NITRO-1H-INDOLE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**30 **[M+H⁺] measured: 322****retention-time: 3,10****condition: c****EX 253: 3-BROMO-N-INDAN-2-YL-2-METHOXY-BENZAMIDE**35 **[M+H⁺] measured: 346****retention-time: 3,07**

condition: c

EX 254: 5-METHYL-1H-INDOLE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

5 [M+H⁺] measured: 291
retention-time: 3,11
condition: c

EX 255: 7-METHYL-1H-INDOLE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

10 [M+H⁺] measured: 291
retention-time: 3,11
condition: c

EX 256: N-INDAN-2-YL-4-(2,2,2-TRIFLUORO-ACETYL)-BENZAMIDE

15 [M+H⁺] measured: 334
retention-time: 2,88
condition: c

EX 257: 3-CHLORO-N-INDAN-2-YL-2-METHYL-BENZAMIDE

20 [M+H⁺] measured: 286
retention-time: 3,09
condition: c

EX 258: N-INDAN-2-YL-2,4,6-TRIISOPROPYL-BENZAMIDE

25 [M+H⁺] measured: 365

EX 259: 2,3,5-TRICHLORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 340
30 retention-time: 3,21
condition: c

EX 260: 5-ETHYL-1H-INDOLE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

[M+H⁺] measured: 305
35 retention-time: 3,18
condition: c

**EX 261: 1-PHENYL-5-PROPYL-1H-PYRAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID
INDAN-2-YLAMIDE**

[M+H⁺] measured: 346

5 retention-time: 3,13

condition: c

EX 262: 2,4-DICHLORO-5-FLUORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 324

10 retention-time: 3,13

condition: c

EX 263: 4-CHLORO-2,5-DIFLUORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 308

15 retention-time: 3,17

condition: c

EX 264: 2-CHLORO-N-INDAN-2-YL-3-METHYL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 286

20 retention-time: 1,95

condition: c

**EX 265: 3-CHLORO-4-(PROPANE-2-SULFONYL)-THIOPHENE-2-
CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**

25 [M+H⁺] measured: 385

retention-time: 3,04

condition: c

EX 266: 2-FLUORO-N-INDAN-2-YL-5-METHYL-BENZAMIDE

30 [M+H⁺] measured: 270

retention-time: 3,08

condition: c

EX 267: 3-ACETYLAMINO-2-CHLORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

35 [M+H⁺] measured: 329

retention-time: 2,75

condition: c

EX 268: 4-ETHYLAMINO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 281

5 retention-time: 2,94

condition: c

EX 269: N,N-DIETHYL-3,6-DIFLUORO-N'-INDAN-2-YL-PHTHALAMIDE

[M+H⁺] measured: 373

10 retention-time: 2,98

condition: c

EX 270: ACRIDINE-9-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

[M+H⁺] measured: 339

15 retention-time: 2,87

condition: c

EX 271: 9-OXO-9H-FLUORENE-4-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

20 [M+H⁺] measured: 340

retention-time: 3,09

condition: c

EX 272: 2-BROMO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

25 [M+H⁺] measured: 316

retention-time: 2,98

condition: c

EX 273: 2-FLUORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

30 [M+H⁺] measured: 256

retention-time: 3,00

condition: c

EX 274: 2,3,6-TRIFLUORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

35 [M+H⁺] measured: 292

retention-time: 2,99

- 72 -

condition: c

EX 275: 2-CHLORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**[M+H⁺] measured: 272****5 retention-time: 2,97****condition: c****EX 276: 2,3-DICHLORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 306****10 retention-time: 3,11****condition: c****EX 277: 2,4-DICHLORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 306****15 retention-time: 3,07****condition: c****EX 278: 5-BROMO-2-CHLORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 351****20 retention-time: 3,12****condition: c****EX 279: 2,5-DICHLORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 306****25 retention-time: 3,11****condition: c****EX 280: 2,6-DICHLORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 306****30 retention-time: 3,04****condition: c****EX 281: N-INDAN-2-YL-2-METHYL-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 252****35 retention-time: 2,97****condition: c**

- EX 282: N-INDAN-2-YL-2,4,6-TRIMETHYL-BENZAMIDE**
[M+H⁺] measured: 280
retention-time: 3,09
5 condition: c
- EX 283: 3-CHLORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**
[M+H⁺] measured: 272
retention-time: 3,08
10 condition: c
- EX 284: 3-CYANO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**
[M+H⁺] measured: 263
retention-time: 2,94
15 condition: c
- EX 285: 3,5-DICHLORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**
[M+H⁺] measured: 306
retention-time: 3,28
20 condition: c
- EX 286: N-INDAN-2-YL-3-PHENOXY-BENZAMIDE**
[M+H⁺] measured: 330
retention-time: 3,23
25 condition: c
- EX 287: 3-BENZOYL-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**
[M+H⁺] measured: 342
retention-time: 3,12
30 condition: c
- EX 288: N-INDAN-2-YL-3-METHYL-BENZAMIDE**
[M+H⁺] measured: 252
retention-time: 3,02
35 condition: c

EX 289: 4-BROMO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**[M+H⁺] measured: 316****retention-time: 3,09****condition: c**

5

EX 290: 4-DIETHYLAMINO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**[M+H⁺] measured: 309****retention-time: 3,03****condition: c**

10

EX 291: N-INDAN-2-YL-4-METHOXY-BENZAMIDE**[M+H⁺] measured: 2,96****retention-time: c****EX 292: N-INDAN-2-YL-4-METHYLSULFANYL-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 284****retention-time: 3,04****condition: c****EX 293: N-INDAN-2-YL-4-PENTYL-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 308****retention-time: 3,41****condition: c****EX 294: NAPHTHALENE-1-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE****[M+H⁺] measured: 288****retention-time: 3,09****condition: c****EX 295: NAPHTHALENE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE****[M+H⁺] measured: 288****retention-time: 3,22****condition: c****EX 296: FURAN-3-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE****[M+H⁺] measured: 228**

- 75 -

retention-time: 2,84

condition: c

EX 297: THIOPHENE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE5 **[M+H⁺] measured: 244**

retention-time: 2,94

condition: c

EX 298: 5-METHOXY-1H-INDOLE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

10

[M+H⁺] measured: 307

retention-time: 3,00

condition: c

EX 299: 4-HYDROXY-7-TRIFLUOROMETHYL-QUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

15

[M+H⁺] measured: 373

retention-time: 3,07

condition: c

20

EX 300: 2-CHLORO-N-INDAN-2-YL-5-METHYLSULFANYL-BENZAMIDE**[M+H⁺] measured: 318**

retention-time: 3,09

condition: c

25

EX 301: 4'-ETHYL-BIPHENYL-4-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**[M+H⁺] measured: 342**

retention-time: 3,41

condition: c

30

EX 302: 2,3-DIFLUORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**[M+H⁺] measured: 274**

retention-time: 3,03

condition: c

35

EX 303: N-INDAN-2-YL-2-(3-TRIFLUOROMETHYL-PHENYLAMINO)-

NICOTINAMIDE

[M+H⁺] measured: 398

retention-time: 3,54

condition: c

5

EX 304: 2-BROMO-5-CHLORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 350

retention-time: 3,10

condition: c

10

EX 305: 4-HEXYLOXY-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 338

retention-time: 3,45

condition: c

15

EX 306: 3-ETHOXY-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 282

retention-time: 3,06

condition: c

20

EX 307: N-INDAN-2-YL-4-METHYLSULFANYL-3-NITRO-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 329

retention-time: 3,15

condition: c

25

EX 308: 4-HYDROXY-QUINOLINE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

[M+H⁺] measured: 305

retention-time: 2,81

30

condition: c

EX 309: 4-(4,6-DIMETHYL-PYRIMIDIN-2-YLAMINO)-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 359

35

retention-time: 3,03

condition: c

- 77 -

EX 310: 4-[(4,6-DIMETHYL-PYRIMIDIN-2-YL)-METHYL-AMINO]-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**[M+H⁺] measured: 373****5 retention-time: 3,07****condition: c****EX 311: 4,6-DICHLORO-1H-INDOLE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE****10 [M+H⁺] measured: 345****retention-time: 3,30****condition: c****EX 312: 2-CHLORO-N-INDAN-2-YL-4-METHANESULFONYL-BENZAMIDE****15****[M+H⁺] measured: 350****retention-time: 2,88****condition: c****EX 313: 2-METHYL-1-PHENYL-1H-BENZOIMIDAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE****20****[M+H⁺] measured: 368****retention-time: 2,86****condition: c****25****EX 314: 3,4-DICHLORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 306****retention-time: 3,20****condition: c****30****EX 315: 5-CHLORO-1H-INDOLE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE****[M+H⁺] measured: 311****retention-time: 3,14****35 condition: c**

EX 316: 2,5-DIBROMO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**[M+H⁺] measured: 394****retention-time: 3,13****condition: c**

5

EX 317: 4-BROMO-2-CHLORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**[M+H⁺] measured: 350****retention-time: 3,12****condition: c**

10

EX 318: 5-BENZYLOXY-1H-INDOLE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**[M+H⁺] measured: 383****retention-time: 3,23**15 **condition: c****EX 319: 3-METHYL-BENZOFURAN-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE****[M+H⁺] measured: 292**20 **retention-time: 3,25****condition: c****EX 320: 2,3,4-TRIFLUORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 292**25 **retention-time: 3,07****condition: c****EX 321: 3-CHLORO-4-METHANESULFONYL-THIOPHENE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**30 **[M+H⁺] measured: 356****retention-time: 2,92****condition: c****EX 322: 1-(4-CHLORO-PHENYL)-5-PROPYL-1H-PYRAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**

35

[M+H⁺] measured: 381

retention-time: 3,27

condition: c

EX 323: 4-DIHEXYLAMINO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

5 [M+H⁺] measured: 422

retention-time: 4,26

condition: c

**EX 324: 3-CHLORO-6-FLUORO-BENZO[B]THIOPHENE-2-CARBOXYLIC
10 ACID INDAN-2-YLAMIDE**

[M+H⁺] measured: 346

retention-time: 3,40

condition: c

15 **EX 325: 2,6-DIBROMO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE**

[M+H⁺] measured: 394

retention-time: 3,06

condition: c

20 **EX 326: 5-(INDAN-2-YLCARBAMOYL)-ISOPHTHALIC ACID DIETHYL
ESTER**

[M+H⁺] measured: 382

retention-time: 3,22

condition: c

25

EX 327: 4-(2,5-DIMETHYL-PYRROL-1-YL)-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 331

retention-time: 3,21

condition: c

30

EX 328: 4-IMIDAZOL-1-YL-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 304

retention-time: 2,37

condition: c

35

EX 329: 3,4-DICHLORO-BENZO[B]THIOPHENE-2-CARBOXYLIC ACID

INDAN-2-YLAMIDE

[M+H⁺] measured: 362

retention-time: 3,49

condition: c

5

EX 330: 5-CHLORO-2-FLUORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 291

retention-time: 3,12

condition: c

10

EX 331: 2-BROMO-4-CHLORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 350

retention-time: 3,12

condition: c

15

**EX 332: 3-CHLORO-6-METHYL-BENZO[B]THIOPHENE-2-CARBOXYLIC
ACID INDAN-2-YLAMIDE**

[M+H⁺] measured: 342

retention-time: 3,52

20

condition: c

**EX 333: 5-CHLORO-7-TRIFLUOROMETHYL-THIENO[3,2-B]PYRIDINE-3-
CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**

[M+H⁺] measured: 397

25

retention-time: 3,49

condition: c

**EX 334: 3,6-DICHLORO-BENZO[B]THIOPHENE-2-CARBOXYLIC ACID
INDAN-2-YLAMIDE**30

[M+H⁺] measured: 362

retention-time: 3,56

condition: c

**EX 335: 1,1-DIMETHYL-INDAN-4-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-
YLAMIDE**35

[M+H⁺] measured: 306

- 81 -

retention-time: 3,27

condition: c

**EX 336: 1-(3-FLUORO-PHENYL)-CYCLOPENTANECARBOXYLIC ACID
INDAN-2-YLAMIDE**

[M+H⁺] measured: 324

retention-time: 3,26

condition: c

EX 337: 2-(2-FLUORO-BIPHENYL-4-YL)-N-INDAN-2-YL-PROPIONAMIDE

[M+H⁺] measured: 360

retention-time: 3,27

condition: c

**EX 338: 3-PHENYL-6-TRIFLUOROMETHYL-THIENO[3,2-B]PYRIDINE-2-
CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**

[M+H⁺] measured: 439

retention-time: 3,42

condition: c

20

**EX 339: 5,6-DIMETHOXY-1H-INDOLE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-
YLAMIDE**

[M+H⁺] measured: 337

retention-time: 2,91

25 condition: c

EX 340: 5-BROMO-N-INDAN-2-YL-2,3-DIMETHOXY-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 376

retention-time: 3,20

30 condition: c

**EX 341: 1-(4-CHLORO-PHENYL)-5-METHYL-1H-PYRAZOLE-4-
CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**

[M+H⁺] measured: 353

35 retention-time: 3,10

condition: c

**EX 342: 3-CHLORO-4-METHYL-THIOPHENE-2-CARBOXYLIC ACID
INDAN-2-YLAMIDE**

[M+H⁺] measured: 292

5 retention-time: 3,20

condition: c

**EX 343: 1-ISOPROPYL-2-TRIFLUOROMETHYL-1H-BENZOIMIDAZOLE-
5-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**

10 [M+H⁺] measured: 388

retention-time: 3,10

condition: c

EX 344: 3-CHLORO-2,6-DIFLUORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

15 [M+H⁺] measured: 308

retention-time: 3,05

condition: c

EX 345: 2,6-DIFLUORO-N-INDAN-2-YL-3-METHYL-BENZAMIDE

20 [M+H⁺] measured: 288

retention-time: 3,02

condition: c

EX 346: 2-CHLORO-6-FLUORO-N-INDAN-2-YL-3-METHYL-BENZAMIDE

25 [M+H⁺] measured: 304

retention-time: 3,06

condition: c

EX 347: 6-CHLORO-2-FLUORO-N-INDAN-2-YL-3-METHYL-BENZAMIDE

30 [M+H⁺] measured: 304

retention-time: 3,06

condition: c

EX 348: N-INDAN-2-YL-2,5-DIMETHYL-BENZAMIDE

35 [M+H⁺] measured: 266

retention-time: 3,07

- 83 -

condition: c

EX 349: 4-HEXYLAMINO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE $[M+H^+]$ measured: 337

5 retention-time: 3,31

condition: c

EX 350: 4-BROMO-2-FLUORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE $[M+H^+]$ measured: 334

10 retention-time: 3,17

condition: c

EX 351: 1-(4-NITRO-PHENYL)-5-TRIFLUOROMETHYL-1H-PYRAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE15 $[M+H^+]$ measured: 417

retention-time: 3,13

condition: c

EX 352: 2,3-DIHYDRO-BENZO[1,4]DIOXINE-5-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

20

 $[M+H^+]$ measured: 296

retention-time: 3,01

condition: c

EX 353: 5-TRIFLUOROMETHOXY-1H-INDOLE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

25

 $[M+H^+]$ measured: 361

retention-time: 3,21

condition: c

EX 354: 5-CHLORO-3-PHENYL-1H-INDOLE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

30

 $[M+H^+]$ measured: 387

retention-time: 3,56

35 condition: c

EX 355: 2,5-DIOXO-2,3,4,5-TETRAHYDRO-1H-BENZO[E][1,4]DIAZEPINE-8-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

[M+H⁺] measured: 336

retention-time: 2,64

5 condition: c

EX 356: 3-PYRIDIN-2-YL-6-TRIFLUOROMETHYL-THIENO[3,2-B]PYRIDINE-2-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE; TRIFLUORO-ACETATE

10 [M+H⁺] measured: 440

retention-time: 3,41

condition: c

EX 357: 2-ACETYLAMINO-5-CHLORO-THIOPHENE-3-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

15 [M+H⁺] measured: 335

retention-time: 3,20

condition: c

EX 358: 2-BROMO-6-FLUORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 334

retention-time: 3,01

condition: c

EX 359: 2-(2,4-DICHLORO-5-FLUORO-PHENYL)-N-INDAN-2-YL-ACETAMIDE

[M+H⁺] measured: 338

retention-time: 3,17

condition: c

30

EX 360: 2-CHLORO-3,6-DIFLUORO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 308

retention-time: 3,04

condition: c

35

EX 361: N-INDAN-2-YL-2-METHYL-3-TRIFLUOROMETHYL-BENZAMIDE

- 85 -

[M+H⁺] measured: 320

retention-time: 3,14

condition: c

5 **EX 362: 2-CHLORO-5-SULFAMOYL-THIOPHENE-3-CARBOXYLIC ACID
 INDAN-2-YLAMIDE**

[M+H⁺] measured: 357

retention-time: 2,85

condition: c

10

**EX 363: 2-CYANO-THIOPHENE-3-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-
 YLAMIDE**

[M+H⁺] measured: 269

retention-time: 2,90

15

condition: c

**EX 364: 3-BROMO-5-METHYL-THIOPHENE-2-CARBOXYLIC ACID
 INDAN-2-YLAMIDE**

[M+H⁺] measured: 336

20

retention-time: 3,24

condition: c

**EX 365: 2-METHYL-THIOPHENE-3-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-
 YLAMIDE**

25

[M+H⁺] measured: 258

retention-time: 3,01

condition: c

**EX 366: 2-ETHYL-THIOPHENE-3-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-
 YLAMIDE**

30

[M+H⁺] measured: 272

retention-time: 3,12

condition: c

35 **EX 367: 2-METHANESULFINYL-THIOPHENE-3-CARBOXYLIC ACID
 INDAN-2-YLAMIDE**

- 86 -

[M+H⁺] measured: 306

retention-time: 2,77

condition: c

5 **EX 368: 2,5-DIMETHYL-THIOPHENE-3-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE**

[M+H⁺] measured: 272

retention-time: 3,09

condition: c

10

**EX 369: 4-(4-HEPTYL-BENZYLAMINO)-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE;
SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID**

[M+H⁺] measured: 441

retention-time: 3,82

15 condition: c

EX 370: 1-(4-FLUORO-PHENYL)-3,5-DIMETHYL-1H-PYRAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

[M+H⁺] measured: 350

20 retention-time: 3,01

condition: c

EX 371: 3-(4-FLUORO-BENZOYLAMINO)-BENZOIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

25 [M+H⁺] measured: 375

retention-time: 3,02

condition: c

EX 372: N-INDAN-2-YL-3-ISOBUTYRYLAMINO-BENZAMIDE

30 [M+H⁺] measured: 323

retention-time: 2,93

condition: c

EX 373: N-INDAN-2-YL-3-(2-PHENOXY-ACETYLAMINO)-BENZAMIDE

35 [M+H⁺] measured: 387

retention-time: 3,04

condition: c

EX 374: N-INDAN-2-YL-3-PHENYLACETYLAMINO-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 371

5

EX 375: 3-BUTYRYLAMINO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 323

retention-time: 2,93

condition: c

10

EX 376: 3-(CYCLOPROPANECARBONYLAMINO)-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 321

retention-time: 2,89

15 condition: c

EX 377: N-[3-(INDAN-2-YLCARBAMOYL)-PHENYL]-NICOTINAMIDE

[M+H⁺] measured: 358

retention-time: 2,81

20 condition: c

EX 378: 3-(3-METHYL-BENZOYLAMINO)-BENZOIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

[M+H⁺] measured: 371

25 retention-time: 3,08

condition: c

EX 379: FURAN-2-CARBOXYLIC ACID [3-(INDAN-2-YLCARBAMOYL)-PHENYL]-AMIDE

30 [M+H⁺] measured: 347

retention-time: 2,92

condition: c

EX 380: 3-(2,2-DIMETHYL-PROPIONYLAMINO)-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

35

[M+H⁺] measured: 337

- 88 -

retention-time: 3,00

condition: c

EX 381: 3-(4-METHYL-BENZOYLAMINO)-BENZOIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

[M+H⁺] measured: 371

retention-time: 3,06

condition: c

EX 382: 3-BROMO-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

R_f (DIP) = 0,38; MS (CI) : 316 (M+1)+[M+H⁺] measured: 316

EX 383: 2,2-DIMETHYL-3-OXO-3,4-DIHYDRO-2H-BENZO[1,4]OXAZINE-6-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

R_f (MTB) = 0,48; MS (ES-) : 335[M+H⁺] measured: 337

EX 384: 3-(4-FLUORO-BENZENESULFONYLAMINO)-N-INDAN-2-YL-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 411

EX 385: 5-(INDAN-2-YLCARBAMOYL)-NICOTINIC ACID

[M+H⁺] measured: 283

retention-time: 1,80

condition: b

EX 386: PYRIDINE-3,5-DICARBOXYLIC ACID BIS-INDAN-2-YLAMIDE

[M+H⁺] measured: 398

retention-time: 2,32

condition: b

EX 386A: 5-AMINO-1-PYRIDIN-2-YL-1H-PYRAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

[M+H⁺] measured: 320.

EX 386B: N-INDAN-2-YL-4-(2,2,2-TRIFLUORO-ETHOXY)-BENZAMIDE[M+H⁺] measured: 336R_f (DIP) = 0.20**5 EX 387: 6-CHLORO-N-INDAN-2-YL-NICOTINAMIDE**[M+H⁺] measured: 273

retention-time: 2,19

condition: b

10 EX 388: N-INDAN-2-YL-3-METHANESULFONYLAMINO-BENZAMIDE[M+H⁺] measured: 331**EX 389: 4-FLUORO-N-(5-NITRO-INDAN-2-YL)-BENZAMIDE**

To 5.0g (19.6mmol) 4-fluoro-N-(indan-2-yl)-benzamide was given, at 5-10°C, a nitrating mixture of 10ml conc. nitric acid and 12 ml conc. sulfuric acid, followed by stirring over 3 h at room temperature. The mixture was worked up by pouring onto an ice/water mixture, extraction with ethyl acetate, washing of the organic phase with a solution of sodium hydrogencarbonate, drying and evaporating to dryness. The thus-obtained residue was crystallized from ethyl acetate/heptane. yield: 3.2g (54%), mp.: 167°C

20

EX 390: N-(5-AMINO-INDAN-2-YL)-4-FLUOROBENZAMIDE

1.20g (4.0mmol) 4-fluoro-N-(5-nitro-indan-2-yl)-benzamide were hydrogenated in 100ml of ethanol on a Pd/carbon catalyst at RT.

After the removal of the catalyst, 955mg (ca.88%) product were obtained, which were used in the further reaction steps without any further purification.

25

EX 391: N-(5-BENZOYLAMINO-INDAN-2-YL)-4-FLUOROBENZAMIDE

100mg (0.37mmol) N-(5-amino-indan-2-yl)-4-fluorobenzamide and 41.2mg (0.41mmol) triethylamine were dissolved in 2.5 ml THF, 57.2mg (0.41mmol) benzoyl chloride were added, and the whole was stirred over 6h at RT. The mixture was then poured onto an ice/HCl mixture, the precipitate was filtered off and purified by prep. HPLC (RP18, acetonitrile/water, 1% trifluoroacetic acid).yield: 80 mg (58%)

30

[M+H⁺] measured: 375.1

retention-time: 4.92 (95% H₂O (0,05%TFA) to 95% acetonitrile, 4min, 95% acetonitrile 1,5min, Merck Porospher 3μ, 2x55mmi)

35

There were obtained in an analogous way:

EX 392: N-(5-ACETYLAMINO-INDAN-2-YL)-4-FLUOROBENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 313.1

5 retention-time: 4.30 (95% H₂O (0,05%TFA) to 95% acetonitrile, 4min, 95% acetonitrile 1.5min, Merck Porospher 3μ, 2x55mm)

EX 393: 4-FLUORO-N-(5-(2-METHYLPROPIONYLAMINO)-INDAN-2-YL)BENZAMIDE

10 [M+H⁺] measured: 341.1

retention-time: 4.68 (95% H₂O (0,05%TFA) to 95% acetonitrile, 4min, 95% acetonitrile 1.5min, Merck Porospher 3μ, 2x55mm)

EX 394: 4-FLUORO-N-(5-(2-METHANSULFONYLAMINO)-INDAN-2-YL)BENZAMIDE

15

[M+H⁺] measured: 349.2

retention-time: 4.47 (95% H₂O (0.05%TFA) to 95% acetonitrile, 4min, 95% acetonitrile 1.5min, Merck Porospher 3μ, 2x55mm)

EX 395: N-(5-BENZENESUFONYLAMINO-INDAN-2-YL)-4-FLUOROBENZAMIDE

20

[M+H⁺] measured: 411.2

retention-time: 4.89 (95% H₂O (0.05%TFA) to 95% acetonitrile, 4min, 95% acetonitrile 1.5min, Merck Porospher 3μ, 2x55mm)

25

EX 396: N-(4-BROMOINDAN-2-YL)-4-FLUORO-BENZAMIDE AND N-(5-BROMO-INDAN-2-YL)-4-FLUORO-BENZAMIDE

8.0g (31.3mmol) N-(indan-2-yl)-4-fluoro-benzamide were dissolved in 125 ml DMF, 926 mg (3.1mmol) Fe(III)-chloride were added, then 5.26g (32,9mmol) bromine were added dropwise. After 3d stirring at RT the mixture was poured onto ice and extracted with ethyl acetate. After drying and evaporation, 6.2 g of a crystalline product were obtained.

30

The two isomers were obtained from this mixture by means of a prep. HPLC-separation (silica, heptane/ethyl acetate).

EX 396A: N-(4-BROMO-INDAN-2-YL)-4-FLUORO-BENZAMIDE (ENANTIOMER I)

35

mp.: 169°C

**EX 396B: N-(5-BROMO-INDAN-2-YL)-4-FLUORO-BENZAMIDE
(ENANTIOMER II)**

5 mp.: 140°C

EX 397: N-(5,6-DIBROMO-INDAN-2-YL)-4-FLUORO-BENZAMIDE

The compound was obtained as a byproduct in the synthesis of example 396 A and B.

[M+H⁺] measured: 412

10 retention-time: 5,17

condition: a

EX 398A: 4-FLUORO-N-[5-(4-FLUOROPHENYL)-INDAN-2-YL]-BENZAMIDE

251mg (1.8mmol) 4-fluorobenzene boronic acid, 500 mg (1.5mmol) of a mixture of N-(4-
15 bromo-indan-2-yl)-4-fluoro-benzamide (relative amount 20%) and N-(5-bromo-indan-2-
yl)-4-fluoro-benzamide (relative amount 80%) , 708mg (2.24mmol) barium hydroxide
octahydrate and 50 mg tetrakis(triphenylphosphine)-palladium were suspended in 10ml of
water and 10ml of dimethoxyethane, under an argon atmosphere, and stirred over 2h at
80°C. The mixture was poured onto ice water, the formed precipitate was filtered off and
20 crystallized from ethyl acetate/hexane. 170 mg (27%) 4-fluoro-N-[5-(4-fluorophenyl)-
indan-2-yl]-benzamide, mp.: 193°C, were obtained.

EX 398B: 4-FLUORO-N-[4-(4-FLUOROPHENYL)-INDAN-2-YL]-BENZAMIDE

From the mother liquor of example 398A, there were obtained, by prep. HPLC, (RP18,
25 acetonitrile/water, 1% trifluoroacetic acid) 71mg (11%) 4-fluoro-N-[4-(4-fluorophenyl)-
indan-2-yl]-benzamide, mp.: 157°C.

EX 399: N-(5-ACETYL-INDAN-2-YL)-4-FLUORO-BENZAMIDE

2.87 g (21.6mmol) aluminium trichloride were suspended in 10 ml 1,2-dichloroethane, 500
30 mg (4.9 mmol) acetic anhydride and 1.0 g N-(indan-2-yl)-4-fluoro-benzamide added, and
the whole was stirred for 2h at RT. The resulting mixture was poured onto ice water/HCl,
extracted with dichloromethane, the organic phase was dried with Na₂SO₄ and evaporated.
yield: 1.0 g (85%) mp.: 148°C

There were obtained in an analogous way:

35

EX 400: N-(5-BENZOYL-INDAN-2-YL)-4-FLUORO-BENZAMIDE

mp.: 65°C

EX 401: N-[5-(3-DIMETHYLAMINO-PROPIONYL)-INDAN-2-YL]-4-FLUORO-BENZAMIDE - TRIFLUOROACETATE

5 340 mg (0.58 mmol) N-(5-acetyl-indan-2-yl)-4-fluoro-benzamide were dissolved in 20 ml dry ethanol, 0.1 ml conc. HCl, then 150 mg (1.74 mmol) N,N-dimethylmethylen ammoniumchloride were added, before the mixture was heated under reflux, for 8h. The thus-obtained mixture was poured onto water, extracted with ethyl acetate, and the residue obtained after evaporation was fractionated by means of prep. HPLC (RP18,
10 acetonitrile/water, 1% trifluoroacetic acid).

yield: 90 mg of a colourless oil (17%)

¹H (d6-DMSO, 300MHz): 2.86 (s, 6H, N(CH₃)₂) 3.0-3.1 (m, 2H, -CH₂-), 3.3-3.4 (m, 2H, CH₂-), 3.4-3.5 (m, 2H, -CH₂-), 3.5-3.58 (m, 2H, -CH₂-), 4.75 (sextett, 1H CH-N), 7.3 (t, 2H, H^{Phenyl}), 7.45(d, 1H, H⁷), 7.85 (d,1H, H⁶), 7.90 (s,1H, H⁴), 7.90-8.00 (m, 2H, H^{Phenyl})
15

EX 402: 4-FLUORO-N-[5-(1-HYDROXY-ETHYL)-INDAN-2-YL]-BENZAMIDE

400 mg (1.35 mmol) N-(5-acetyl-indan-2-yl)-4-fluoro-benzamide were dissolved in 10ml
20 of methanol, then 100mg (2.7mmol) sodium borohydride were added. The mixture was worked up by dropping onto ice/HCl, the resulting solid was filtered off.

yield: 300mg (74%), mp.: 135°C

There were obtained, in an analogous way:

25

EX 403: 4-FLUORO-N-[5-(HYDROXY-PHENYL-METHYL)-INDAN-2-YL]-BENZAMIDE

mp.: 70°C

30 **EX 404: 4-FLUORO-N-(5-HYDROXY-INDAN-2-YL)-BENZAMIDE**

1.45g (5.08mmol) 4-fluoro-N-(5-methoxy-indan-2-yl)-benzamide were dissolved in 50 ml of dichloromethane, 13 ml (12.7 mmol) boron tribromide (1M in dichloromethane) were added, the whole was stirred for 30 min at RT. The resulting mixture was poured onto 200ml of ice water, the organic phase was washed twice with water, dried, evaporated and
35 the residue obtained was subjected to chromatography on silica with a mixture of dichloromethane/methanol 98:2.

yield: 200mg (16%), mp.: 199°C

EX 405: BENZENESULFONIC ACID 2-(4-FLUOROBENZOYLAMINO)-INDAN-5-YL ESTER

5 95 mg (0.35mmol) 4-fluoro-N-(5-hydroxy-indan-2-yl)-benzamide were dissolved in 2ml of pyridine, 120 mg (0.72mmol) of benzenesulfonic acid chloride were added, and the mixture was stirred for 5h at 70°C.

The mixture was dropped onto ice water extracted with ethyl acetate. The residue obtained after drying with Na₂SO₄ was subjected to chromatography on silica with a mixture of
10 dichloromethane/methanol 98:2.

yield: 40mg (41%)

¹H (d6-DMSO, 300MHz): 2.91 (dd, 2H, -CH₂-), 3.22 (dd, 2H, -CH₂-), 4.70 (sextett, 1H CH-N), , 6.75 (dd, 1H, H⁶), 6.95 (d, 1H, H⁴), 7.20 (d, 1H, H⁷), 7.28 (t, 2H, H^{Phenylen}), 7.68 (t, 2H, H^{Phenyl}), 7.80-7.95 (m, 4H, H^{Phenylen} und H^{Phenyl}), 8.68 (d, NH)

15

There was obtained, in an analogous way:

EX 406: METHANESULFONIC ACID 2-(4-FLUOROBENZOYLAMINO)-INDAN-5-YL ESTER

20 ¹H (d6-DMSO, 300MHz): 2.98 (dd, 2H, -CH₂-), 3.28 (dd, 2H, -CH₂-), 3.38 (s, 3H, CH₃) 4.73 (sextett, 1H CH-N), 7.16 (dd, 1H, H⁶), 7.23 (d, 1H, H⁴), 7.25-7.35 (m, 3H, H⁷ + H^{Phenylen}), 7.95 (ABdd, 2H, H^{Phenylen}), 8.70 (d, NH)

EX 407: 4-HYDROXYMETHYL-2-OXY-FURAZAN-3-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

25

500mg (2,95 mmoles) 2-aminoindane hydrochloride, 514 mg (2,95 mmoles) ethyl-4-hydroxymethyl-2-oxyfurazan-3-carboxylate and 298mg (2,95 mmoles) triethylamine were stirred at 40 °C in 5 ml methanol for 4h. The reaction mixture was poured on 20g ice /diluted HCl and the resulting precipitate collected by filtration, yielding 495 mg 4-
30 hydroxymethyl-2-oxy-furazan-3-carboxylic acid indan-2-ylamide as a white solid.

Mp.: 158°C

[M+H⁺] measured: 276

retention-time: 4,71

condition: a

EX 408: 4-FLUORO-N-(4-iodo-indan-2-yl)-benzamide

500 mg (1,96 mmoles) N-indan-2-yl-4-fluoro-benzamide, 336 mg (2,74 mmoles) aluminiumtrichloride and 2080 mg (5,97 mmoles) benzyltrimethylammonium dichloriodinate were stirred in 25 ml dry methylenchloride at RT for 18 h. Subsequently, the reaction mixture was poured on 40g ice, the aqueous phase was extracted with methylenchloride and the combined organic phases were evaporated to dryness. The separation of the two isomers was achieved by chromatography on silica using n-heptane / ethylacetate 6:1 as eluent. Fraction 1: 4-fluoro-N-(4-iodo-indan-2-yl)-benzamide Fraction 2: 4-fluoro-N-(5-iodo-indan-2-yl)-benzamide.

[M+H⁺] measured: 382

retention-time: 0,33

condition: c

EX 409: 4-FLUORO-N-(5-iodo-indan-2-yl)-benzamide

The compound was obtained according to example 408

[M+H⁺] measured: 382

retention-time: 0,29

condition: d

EX 410: 4-FLUORO-N-{4-[2-(4-FLUORO-PHENYL)-VINYL]-INDAN-2-YL}-BENZAMIDE

150 mg (0.45 mmoles) 4-bromo-N-indan-2-yl-4-fluoro-benzamide, 1 mg palladium-(II)-acetate, 3.4 mg tri-o-tolyl phosphine and 88 mg (0.72 mmoles) para-fluorostyrene were combined in 2ml triethylamine and stirred under reflux for 9h. Subsequently, the reaction mixture was poured on a mixture of ice and diluted HCl, the mixture extracted with ethylacetate and the resulting solution dried and evaporated to dryness. The residual oil was purified using prep. HPLC chromatography. (RP18, acetonitrile/water, 1% trifluoroacetic acid). 152 mg (90%) 4-fluoro-N-{4-[2-(4-fluoro-phenyl)-vinyl]-indan-2-yl}-benzamide were obtained.

[M+H⁺] measured: 376

retention-time: 5,59

condition: a

There was obtained in an analogous way:

EX 411: N-[4-(2-DIMETHYLCARBAMOYL-VINYL)-INDAN-2-YL]-4-FLUORO-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 353

5 retention-time: 3,57

condition: a

EX 412: 4-FLUORO-N-[4-(3-MORPHOLIN-4-YL-3-OXO-PROPENYL)-INDAN-2-YL]-BENZAMIDE

10 [M+H⁺] measured: 395

retention-time: 4,53

condition: a

EX 413: N-{4-[2-(4-CHLORO-PHENYLCARBAMOYL)-VINYL]-INDAN-2-YL}-4-FLUORO-BENZAMIDE

15

[M+H⁺] measured: 435

retention-time: 5,33

condition: a

EX 414: 4-FLUORO-N-[4-(3-TRIFLUOROMETHYL-PHENYL)-INDAN-2-YL]-BENZAMIDE

20

150 mg (0.45 mmoles) 4-bromo-N-indan-2-yl-4-fluoro-benzamide, 102 mg (0.54 mmoles) 3-trifluoromethylbenzeneboronic acid, 211 mg (0.67 mmoles) bariumhydroxide octahydrate and 20 mg tetrakis-triphenylphosphine-palladium were suspended in 10 ml
25 1,2-dimethoxyethane and 10 ml water and heated to reflux for 7h. Subsequently, the reaction mixture was evaporated to dryness, the residue taken up in methylenchloride and extracted twice with water. The oil remaining after evaporation of the organic phase was purified using prep. HPLC chromatography. (RP18, acetonitrile/water, 1% trifluoroacetic acid). 80 mg (45%) of the title compound were obtained.

30

[M+H⁺] measured: 400

retention-time: 5,36

condition: a

There was obtained in an analogous way:

35

EX 415: N-[4-(3,5-DICHLORO-PHENYL)-INDAN-2-YL]-4-FLUORO-

- 96 -

BENZAMIDE**[M+H⁺] measured: 400****retention-time: 5,58****condition: a**

5

EX 416: 4-FLUORO-N-(4-THIOPHEN-3-YL-INDAN-2-YL)-BENZAMIDE**[M+H⁺] measured: 338****retention-time: 5,06****condition: a**

10

EX 417: N-[4-(5-CHLORO-THIOPHEN-2-YL)-INDAN-2-YL]-4-FLUORO-BENZAMIDE**[M+H⁺] measured: 372****retention-time: 2,98**

15

condition: b**EX 418: N-[4-(2-CHLORO-PHENYL)-INDAN-2-YL]-4-FLUORO-BENZAMIDE****[M+H⁺] measured: 366**

20

retention-time: 2,85**condition: b****EX 419: 4-FLUORO-N-(4-PYRIDIN-3-YL-INDAN-2-YL)-BENZAMIDE;
SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID**

25

[M+H⁺] measured: 333**retention-time: 1,78****condition: b****EX 420: 4-FLUORO-N-(4-PYRIDIN-4-YL-INDAN-2-YL)-BENZAMIDE;
SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID**

30

[M+H⁺] measured: 333**retention-time: 1,77****condition: b**

35

EX 421: N-[4-(2,3-DICHLORO-PHENYL)-INDAN-2-YL]-4-FLUORO-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 400

retention-time: 2,96

condition: b

5 **EX 422: N-[4-(3,5-DIFLUORO-PHENYL)-INDAN-2-YL]-4-FLUORO-BENZAMIDE**

[M+H⁺] measured: 368

retention-time: 2,85

condition: b

10

EX 423: N-[4-(3-CYANO-PHENYL)-INDAN-2-YL]-4-FLUORO-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 357

retention-time: 2,65

condition: b

15

EX 424: N-[4-(2,3-DIFLUORO-PHENYL)-INDAN-2-YL]-4-FLUORO-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 368

retention-time: 2,79

20 conditon: b

EX 425: N-[4-(3-CARBAMOYLPHENYL)-INDAN-2-YL]-4-FLUORO-BENZAMIDE

[M+H⁺] measured: 375

25 retention-time: 4,38

condition: a

EX 426: 5-OXO-1-PHENYL-4,5-DIHYDRO-1H-PYRAZOLE-3-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

30 prepared according to method B

[M+H⁺] measured: 320

R_f(MTB) = 0.3; (methyl tert.-butylether = MTB)

EX 427: 5-AMINO-1-PHENYL-1H-PYRAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

35

prepared according to method B

- 98 -

[M+H⁺] measured: 319

Rf (MTB/DIP 1:1) = 0.2

EX 428: N-(4-ETHYL-INDAN-2-YL)-4-FLUORO-BENZAMIDE

5 300 mg (0.87 mmoles) 4-bromo-N-indan-2-yl-4-fluoro-benzamide, 20 mg tetrakis-triphenylphosphine-palladium, a trace of 2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol and 310 mg (0.95 mmoles) tributylvinnylstannane in 7.5 ml toluene were heated to reflux for 4 h. Subsequently, 1 ml pyridine and 55 mg of pyridine hydrofluoric acid complex (70% HF) were added and the mixture stirred for 16h. The resulting mixture was diluted with methyl-
10 tert-butylether, extracted with water, 1N HCl and saturated sodiumhydrogencarbonate, the organic phases were dried and the oil remaining after evaporation purified using prep. HPLC chromatography. (RP18, acetonitrile/water, 0,1% trifluoroacetic acid) yielding 108 mg (44%) of 4-fluoro-N-(4-vinyl-indan-2-yl)-benzamide. The latter was hydrogenated in ethanol with palladium on charcoal (10%, dry) to give, after prep. HPLC chromatography.
15 (RP18, acetonitrile/water, 1% trifluoroacetic acid) 45 mg (40%) of N-(4-ethyl-indan-2-yl)-4-fluoro-benzamide

[M+H⁺] measured: 284

retention-time: 5,22

20 condition: a

EX 429: N-(4,7-DIIODO-INDAN-2-YL)-4-FLUORO-BENZAMIDE

3.0 g 4-fluoro-N-indan-2-yl-benzamide were dissolved in 10 ml of trifluormethane sulfonic acid, cooled to 0°C and 2.6 g N-iodosuccinimide added in three portions. Stirring was
25 continued for 45 minutes at ambient temperature. The mixture was poured on ice, neutralized using saturated aqueous Na₂CO₃ solution and 50 ml of a saturated aqueous Na₂SO₃ solution added. The resulting mixture was extracted twice using 150 ml ethyl acetate each, dried using MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure. Chromatography on silica gel using ethyl acetate/n-heptane 1:4 yielded 200 mg of the
30 desired compound as an amorphous solid. Rf = 0.11.

[M+H⁺] measured: 508**EX 430: 3-AMINO-1-PHENYL-1H-PYRAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID
INDAN-2-YLAMIDE**

35

a) 3-amino-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid: 300 mg ethyl 3-amino-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylate were dissolved in 6 ml ethanol/THF 1:1 and 1.95 ml of an aqueous solution of NaOH added. Stirring was continued at ambient temperature for 2 days and the solvent removed under reduced pressure. The product was suspended in 5 ml of water and pH adjusted to pH=6 using aqueous solution of HCl. The product was filtered and dried under reduced pressure. Yield 200 mg of colourless crystals, m.p. 208-210°C (decomposition); Rf (ethyl acetate/methanol 10:1) = 0.53; MS (CI) 204 (M+1)+

b) 3-amino-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid indan-2-ylamide was prepared using method B) Rf (CH₂Cl₂/DIP/MTB 5:5:2) = 0.23.

[M+H⁺] measured: 319

EX 431: 4-AMINO-5-OXO-1-PHENYL-2,5-DIHYDRO-1H-PYRROLE-3-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

a) 4-amino-5-oxo-1-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxylic acid was obtained following the procedure described above (example 430).

b) Rf (DIP) = 0.08. The compound was then obtained using method B.

[M+H⁺] measured: 334

EX 432: N-INDAN-2-YL-3-PYRIDIN-3-YL-BENZAMIDE

100 mg of 3-bromo-N-indan-2-yl-benzamide, 88 mg bis-(pinacolato)-dibor, 93 mg potassium acetate and 48 mg PdCl(dppf) were dissolved in 6 ml DMF and stirred at 80°C for 2 h. The solution was cooled to ambient temperature and 100 mg of 3-bromo-pyridine added. Then, further 24 mg of PdCl(dppf) were added and the mixture stirred at 80°C for 3.5 h. The mixture was cooled to ambient temperature and diluted with 20 ml ethyl acetate. The crude mixture was washed three times with 5 ml of a saturated aqueous solution of Na₂CO₃ each and dried over MgSO₄. The solvents were removed under reduced pressure and the residue purified by chromatography on silica gel using MTB. Yield 60 mg of a viscous oil. Rf (MTB) = 0.2.

[M+H⁺] measured: 315

There were obtained in an analogous way:

EX 433: N-INDAN-2-YL-3-PYRIDIN-2-YL-BENZAMIDE; SALT WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID

- 100 -

[M+H⁺] measured: 315

retention-time: 1,88

condition: b

5 **EX 434: N-INDAN-2-YL-3-PYRIDIN-4-YL-BENZAMIDE; SALT
 WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID**

[M+H⁺] measured: 315

retention-time: 1,74

condition: b

10

**EX 435: N-INDAN-2-YL-4-PYRIDIN-3-YL-BENZAMIDE; SALT
 WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID**

[M+H⁺] measured: 315

retention-time: 1,75

15

condition: b

**EX 436: N-INDAN-2-YL-4-PYRIDIN-2-YL-BENZAMIDE; SALT
 WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID**

[M+H⁺] measured: 315

20

retention-time: 1,86

condition: b

**EX 437: N-INDAN-2-YL-4-PYRIDIN-4-YL-BENZAMIDE; SALT
 WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID**

25

[M+H⁺] measured: 315

retention-time: 1,73

condition: b

**EX 438: N-INDAN-2-YL-2-PYRIDIN-4-YL-BENZAMIDE; SALT
 WITH TRIFLUORO-ACETIC ACID**

30

[M+H⁺] measured: 315

retention-time: 1,59

condition: b

35 **EX 439: 4-FLUORO-N-(4-TRIFLUOROMETHYL-INDAN-2-YL)-
 BENZAMIDE**

- 101 -

- a) 4-trifluoromethyl-indan-1-one: 4.5 g 3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid were dissolved in 15 ml SOCl_2 and the solution refluxed for 2h. The volatiles were removed under reduced pressure and the residue dissolved in 50 ml of dry CH_2Cl_2 . Again, the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved using 100 ml of dry CH_2Cl_2 and divided into 10 equal parts. Each part was diluted with 20 ml dry CH_2Cl_2 , cooled to -70°C and 160 μl of trifluoromethane sulfonic acid added. Slow warm-up over a period of 4 h was followed by stirring at ambient temperature for 18 h. The separate reaction mixtures were combined in 200 ml of a saturated aqueous solution of Na_2CO_3 and extracted three times with 100 ml CH_2Cl_2 each. The solution was dried using MgSO_4 and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified using chromatography on silica gel using ethyl acetate/ n-heptane 1:8 as eluent. Yield 300 mg of a colourless oil. $R_f = 0.2$; MS (CI) : 201 (M+1)+.
- b) 4-trifluoromethyl-indan-1,2-dione 2-oxime: 33 μl methanol, 1.5 ml CH_2Cl_2 and 2.6 ml n-heptane were mixed and 47 μl acetyl chloride added at 0°C . Next was the dropwise addition of 520 mg of 4-trifluoromethyl-indan-1-one in 2 ml CH_2Cl_2 at 0°C followed by the addition of 335 mg of 3-methyl-butyl nitrite. Stirring was continued for 2h at 0°C . The crude reaction mixture was then diluted with 10 ml n-heptane, the CH_2Cl_2 removed under reduced pressure and the product filtered and dried under reduced pressure. Yield 270 mg, pale yellow crystals. m.p. $185-187^\circ\text{C}$; MS (CI) : 230 (M+1)+.
- c) 4-trifluoromethyl-indan-2-ylamine: 460 mg of 4-trifluoromethyl-indan-1,2-dione 2-oxime were dissolved in 15 ml acetic acid, 500 μl H_2SO_4 (conc.) and 200 mg Pd/C (10%) added. The mixture was hydrogenated for 24 h (5 bar H_2). The catalyst was then removed by filtration, the acetic acid removed under reduced pressure and the mixture diluted with 30 ml of water. pH = 9 was adjusted using a saturated aqueous solution of Na_2CO_3 . The product was then extracted three times using 30 ml ethyl acetate each. The solution was dried using MgSO_4 and the solvent removed under reduced pressure. Yield 200 mg; R_f (ethyl acetate/methanol 10:1) = 0.1; MS (CI) : 202 (M+1)+.
- d) 4-fluoro-N-(4-trifluoromethyl-indan-2-yl)-benzamide was prepared following method B). Yield 57 mg; R_f (DIP) = 0.28; MS (CI) : 324 (M+1)+
- [M+H]⁺ measured: 324

EX 440: 5-AMINO-1-(6-ETHOXY-PYRIDAZIN-3-YL)-1H-PYRAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID INDAN-2-YLAMIDE

- a) 5-amino-1-(6-ethoxy-pyridazin-3-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid: 1.0 g 5-amino-1-(6-chloro-pyridazin-3-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester were dissolved in 6 ml

- 102 -

ethanol and 4.5 ml of a 1N aqueous solution of NaOH added. The mixture was refluxed for 2h, the solvent was then removed under reduced pressure. 20 ml water were added to the residue and pH = 6 adjusted using an aqueous solution of HCl. The aqueous solution was extracted three times with 100 ml ethyl acetate each. The solution was dried using MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure. Yield 200 mg, viscous oil; Rf (DIP) = 0.11; MS (CI) : 250 (M+1)+.

b) 5-amino-1-(6-ethoxy-pyridazin-3-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid indan-2-ylamide was synthesized using method B). Rf (MTB/DIP 1:1) = 0.26.

[M+H⁺] measured: 365

**EX 441: 1-PYRIDIN-2-YL-1H-BENZOIMIDAZOLE-5-CARBOXYLIC ACID
INDAN-2-YLAMIDE**

a) 3-pyridin-2-yl-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester as a mixture with 1-pyridin-2-yl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester: 1.0 g benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester, 1.1 g 2-fluoropyridine and 3.7 g Ca₂CO₃ were dissolved in 60 ml of dry DMF. The mixture was stirred at 120°C for 8h. After cooling to ambient temperature, the mixture was poured into 200 ml of water and stirred at ambient temperature for 1h. The precipitated product was filtrated and dried under reduced pressure. Yield 500 mg, pale yellow oil. Rf (MTB) = 0.13; MS (ES+) : 254 (M+1)+.

b) 3-pyridin-2-yl-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid as a mixture with 1-pyridin-2-yl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid: 400 mg of a mixture of esters a) were dissolved in 5 ml methanol and 1.9 ml of a 1N aqueous solution of NaOH added. The mixture was refluxed for 2h, the solvent removed under reduced pressure. 10 ml of water were added to the residue and pH = 6 adjusted using an aqueous solution of HCl. The precipitating product was filtered and dried under reduced pressure. Yield 280 mg, amorphous solid. Rf (EE) = 0.14; MS (CI) : 240 (M+1)+.

c) 3-pyridin-2-yl-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid indan-2-ylamide as a mixture with 1-pyridin-2-yl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid indan-2-ylamide was synthesized using general procedure B). Rf (EE) = 0.13; MS (ES+) : 355 (M+1)+.

[M+H⁺] measured: 355

CHROMATOGRAPHIC CONDITIONS (HPLC) FOR ABOVE EXAMPLES
(unless indicated otherwise)

condition a	Merck Porospher 55x2mm, 5 μ , gradient: 95% H ₂ O (0,05%TFA) to 95% acetonitrile, 4 min, 95% acetonitrile 1,5min, 0,5 ml/min)
condition b	YMC J'Sphere ODS H80, 33x2.1mm, 3 μ , gradient: 90% H ₂ O (0,05%TFA) to 95% acetonitrile, 2.5 min, 95% acetonitrile 0.8 min, 1 ml/min)
condition c	LiChroCart 55-2, PuroSpher STAR; RP 18 e (MERCK), solvent A: acetonitril/water (90:10) + 0.5% formic acid; solvent B: acetonitril/water (10:90) + 0.5% formic acid; gradient: 95% B 0,5 min, 95% B to 5% B in 1,75 min, 5% B 2,5 min; 1ml/min
condition d	TLC, Silicagel 60, F254 (Merck), Solvent: n-heptane:ethylacetate = 1:1

retention times are given in minutes (for each condition)

5 Measurement of activation of eNOS transcription

Activation of eNOS transcription was measured as described in detail in Li et al. "Activation of protein kinase C alpha and/or epsilon enhances transcription of the human endothelial nitric oxide synthase gene", Mol. Pharmacol. 1998; 53: 630-637.

10 Briefly, a 3,5kB long fragment 5' of the starting codon of the eNOS gene was cloned, sequenced and cloned in firefly luciferase expression plasmids to monitor activation of the eNOS promoter by reporter gene activity. A human endothelial cell line stable transfected and expressing this promoter-reporter construct was used for compound testing. Cells were incubated for 18h with compounds.

15

All compounds were dissolved before in sterile DMSO. A final concentration of 0.5% DMSO in complete medium was allowed. Induction of reporter gene expression in these cells was measured using a standard luciferase assay system (Promega, Cat. No E150) according to the manufacturer's instructions. Luciferase induction in cells incubated with
20 compounds were compared to those incubated with solvent alone. The ratio of both

activities (transcription induction ratio, TIR) was plotted as a function of compound concentration. Typically, TIR values started at low concentrations at a ratio of 1, indicating no compound effect, and extended up to a maximum TIR value TIR(max) which indicates the increase of the eNOS transcription. EC₅₀ values of transcription induction ratios as a function of compound concentration were determined graphically.

The effect of compounds on eNOS-transcription were confirmed in a second assay based on eNOS protein detection. Primary human umbilical vein cord endothelial cells (HUVEC) were isolated and cultivated according to standard procedures. Confluent cells were incubated with compounds for 18h and the effect on eNOS protein expression determined by a quantitative Westernblotting procedure. After compounds incubation, HUVEC were lysed in ice-cold lysis buffer containing 10mM Tris-HCl, pH 8.0, 1% SDS and protease inhibitors. The lysate was subjected to a standard denaturing polyacrylamid gel electrophoresis and blotted to nitrocellulose membranes. Using a specific primary monoclonal antibody (Transduction Laboratories, UK) and alkaline phosphatase labelled secondary antibody (Jackson Labs), a specific eNOS protein band was visualized and quantified based on a chemifluorescence detection method.

The results are shown in the table below.

Compound No:	EC-50 (μ M)	TIR(max)
1a	6.0	2.80
1b	0.2	3.00
4	3.0	2.95
5	30	2.50
6	1.2	2.55
7	0.1	2.57
8	8.0	2.20
21	0.8	4.10
22	7.0	2.10
23	5.0	2.20
24	2.5	2.88
25	12	2.70
26	0.9	3.80
27	0.2	3.60

Compound No:	EC-50 (μ M)	TIR(max)
28	2.5	4.40
29	0.8	3.80
30	3.0	2.94
31	6.0	3.05
32	1.7	4.00
33	4.0	3.30
34	1.7	3.40
41	0.18	2.4
61	0.7	2.60
66	0.14	2.7
69	0.4	4.20
73	0.7	4.00
185	27	2.4
187	4.4	2.5
189	10	2.2
203	16	2.7
216	0.7	2.8
230	0.820	4
233	13	2.5
236	22	2
237	7.7	2.5
243	0.110	2.8
246	0.670	2.5
248	7.8	2.8
249	15	2.5
250	58	2.5
251	13	2.6
253	13	2.2
256	11	2.5
257	4.3	2.7
262	5.8	2.8

Compound No:	EC-50 (μ M)	TIR(max)
263	13	2.5
264	0.580	2.9
265	0.183	2.7
266	22	2.5
267	2.8	2.5
268	0.485	3
272	1.6	2.9
273	2.6	2.8
274	21	
275	0.559	3
276	0.157	3
277	4.1	3
281	0.684	3
282	16	2.3
283	15	2.5
286	26	2.6
287	13	2.9
289	0.142	2.6
291	0.238	2.8
292	0.039	2.9
293	14	1.7
294	14	2.2
295	0.846	2.4
296	13	2.5
302	27	2.8
306	0.263	2.7
312	16	2.2
314	12	2.2
315	16	2.2
317	0.197	2.9
319	25	2.4

- 107 -

Compound No:	EC-50 (μ M)	TIR(max)
320	12	3
321	9.6	2.5
322	23	2.3
324	2.1	1.7
327	2.6	2.5
328	24	2.4
329	2.2	1.5
330	12	2.2
331	0.147	2.8
332	4.0	2
335	0.943	2.7
341	22	2.5
342	0.287	3
346	26	2.6
350	0.523	2.9
358	4.7	2.5
360	10	2.6
361	21	2.5
364	2.1	2.9
365	0.250	3
366	37	2.5
368	17	2.5
372	1.6	2.7
375	8.0	2.3
376	5.3	2.4
380	2.3	2.6
381	12	2.5
382	21	2.5
386A	5.1	3.3
386B	0.309	2.5
387	32	2.6

Compound No:	EC-50 (μ M)	TIR(max)
388	1.1	2.4
396A	0.6	3.55
397	30	1.7
398B	30	3.46
404	12	3.50
405	30	2.80
408	11	2.5
411	2.0	2.5
412	1.0	2.5
413	8.5	2.5
427	3.7	2.5
428	0.841	2.8
429	0.6	2.8
432	9.6	2.5
433	19	2.6
435	14	2.5
436	18	2.6
439	8.9	2.6

Animal Models

5 All animal experiments were performed in accordance to the German animal protection law and to the guidelines for the use of experimental animals as given by the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals of the US National Institutes of Health.

Animals and Treatment (Experiments A - C)

10 ApoE and eNOS deficient mice (C57BL/6J background, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me) were used. All animals were 10 – 12 weeks of age and weighed 22 to 28 g. Three days before surgery mice were divided into 4 groups (apoE control, n=10-12; apoE with test compounds, n=10-12; eNOS control, n=10-12; eNOS with test compounds, n=10-12) and received either a standard rodent chow (containing 4 % fat and 0,001 % cholesterol; in the

- 109 -

following designated as placebo group) or a standard rodent chow + test compound (10 or 30 mg/kg/d p.o.).

A Anti-hypertensive effect in ApoE knockout mice

5

Blood-pressure was determined in conscious mice using a computerized tail-cuff system (Visitech Systems, Apex, Nc). After treatment of ApoE deficient mice and eNOS deficient mice with the test compounds the blood pressure was compared to the results obtained with a placebo treatment.

10

For compound 21, after 4 months treatment of ApoE deficient mice blood pressure was significantly ($p < 0.05$) lowered in the 30 mg/kg/d group compared to placebo treatment (92 ± 5 mmHg versus 115 ± 2 mmHg). No blood pressure reduction could be observed at similar dosing in eNOS deficient mice after 4 weeks treatment.

15

B Inhibition of neointima formation and atherogenesis (femoral artery cuff)

After 3 day treatment of ApoE deficient mice with the respective compound, (10mg/kg/d pressed in chow), animals were anesthetized with an intraperitoneal injection of pentobarbital (60 mg/kg) followed by an intramuscular injection of xylazin (2 mg/kg) and a cuff was placed around the femoral artery as described in Moroi et al. (J Clin Invest. 101:1225-32, 1998). Briefly, the left femoral artery was dissected. A non-occlusive 2,0 mm polyethylene cuff made of PE-50 tubing (inner diameter 0,56 mm, outer diameter 0,965 mm, Becton Dickinson, Mountain View, Ca) was placed around the artery and tied in place with two 7-0 sutures. The right femoral artery was isolated from the surrounding tissues but a cuff was not placed. Treatment with the respective compound was continued for 14 days after surgery. Then the animals were sacrificed. The aorta were taken for determination of vascular eNOS expressions by quantitative western blotting. Both femoral arteries were harvested, fixed in formalin and embedded in paraffin. 20 cross sections (10 μ m) were cut from the cuffed portion of the left femoral artery and from the corresponding segment of the right artery. Sections were subjected to standard hematoxylin and eosin staining. Morphometric analyses were performed using an image analysis computer program (LeicaQWin, Leica Imaging Systems, Cambridge, GB). For each cross section the area of the lumen, the neointima and the media were determined. To this end, the neointima was defined as the area between the lumen and the internal elastic lamina and the media was defined as the area between the internal and the external elastic lamina. The

ratio between the area of the neointima and the area of the media was expressed as the neointima/media ratio.

The compounds according to the present invention reduce the maladaptive neo-intima formation in this model. Compound 21 reduced the neo-intima formation by a factor of 2, decreasing the neointima to media ratio from 0.39 ± 0.07 in the placebo group to 0.170 ± 0.04 in the compound group. In parallel, vascular eNOS expression was enhanced by a factor of 2.1. No effect of the compounds according to the present invention could be demonstrated in a similar setup using eNOS deficient mice instead of ApoE knockout mice.

C Prevention of atherosclerotic plaque formation in chronic treatment

ApoE deficient mice were treated for 16 weeks with the respective compound pressed in chow and finally sacrificed. Aortas were removed from each mouse, fixed in formalin and embedded in paraffin. Plaque formation was measured via lipid lesions formation in the aortas (from aortic arch to diaphragm) and was analyzed by oil red O staining. For quantifying the effect of the respective compound on vascular eNOS expression the femoral arteries were used in this experiment.

The compounds according to the present invention reduce plaque formation. With respect to compound 21, plaque formation was significantly reduced ($5.2 \pm 1\%$ versus 13.3 ± 2.6 in the placebo group, values in overall plaque size in % of total surface). Vascular eNOS expression was found to be 1.75 fold up-regulated in the treatment group.

D Improvement of coronary function in diseased ApoE deficient mice

Old Male wild-type C57BL/6J mice (Charles River Wiga GmbH, Sulzfeld), and apoE deficient mice (C57BL/6J background, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me) 6 month of age and weighing 28 to 36 g were used in the experiments. Mice were divided into 3 groups (C57BL/6, n=8; apoE control, n=8; apoE with respective compound, n=8) and received for 8 weeks either a standard rodent chow (containing 4 % fat and 0,001 % cholesterol) or a standard rodent chow + respective compound (30 mg/kg/d p.o.).

Mice were anesthetized with sodium pentobarbitone (100 mg/kg i.p.), and the hearts were rapidly excised and placed into ice-cold perfusion buffer. The aorta was cannulated and connected to a perfusion apparatus (HUGO SACHS ELECTRONICS, Freiburg, Germany)

- 111 -

which was started immediately at a constant perfusion pressure of 60 mm Hg. Hearts were perfused in a retrograde fashion with modified Krebs bicarbonate buffer, equilibrated with 95% O₂ and 5 % CO₂ and maintained at 37.5° C.

5 A beveled small tube (PE 50) was passed through a pulmonary vein into the left ventricle and pulled through the ventricular wall, anchored in the apex by a fluted end, and connected to a tip-micromanometer (Millar 1.4 French). The left atrium was cannulated through the same pulmonary vein and the heart switched to the working mode with a constant preload pressure of 10 mm Hg and an afterload pressure of 60 mm Hg. Aortic outflow and atrial inflow were continuously measured using ultrasonic flow probes
10 (HSE/Transonic Systems Inc.). Coronary flow was calculated as the difference between atrial flow and aortic flow. All hemodynamic data were digitized at a sampling rate of 1000 Hz and recorded with a PC using specialized software (HEM, Notocord).

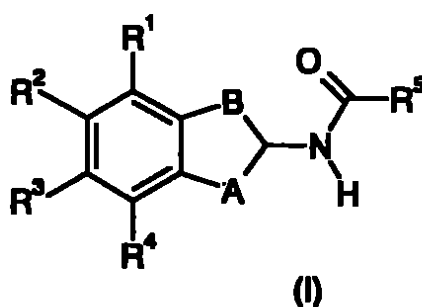
Hearts were allowed to stabilize for 30 min. All functional hemodynamic data were measured during steady state, and during volume- and pressure loading.

15 Left ventricular function curves were constructed by varying pre-load pressure. For acquisition of preload curves, afterload was set at 60 mm Hg and preload was adjusted in 5 mm Hg steps over a range of 5 to 25 mm Hg. Hearts were allowed to stabilize at baseline conditions between pressure- and volume-loading.

Isolated hearts from ApoE deficient animals displayed a lower coronary flow in this setup
20 compared to C57Bl6 wildtype mice (3.6 ml/min versus 4.95 ml/min). Treatment of ApoE deficient animals with the compounds according to the present invention increases coronary flow. They also improve pre-load dependent coronary flow and reduce the incidence of ventricular arrhythmias as an indicator for anti-ischemic efficacy. With respect to compound 21, coronary flow was improved to 5 ml/min comparable to the levels
25 of non-diseased wildtype mice, and the improvement in pre-load dependent coronary flow and the reduction of the incidence of ventricular arrhythmics were also observed.

Claims:

1. An acylated indanyl amine according to the general formula (I) in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio or a pharmaceutically acceptable salt thereof



wherein

R^1 and R^4 are independently from each other selected from the group consisting of:
 H; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl and C_2 - C_{10} -alkynyl, the substituents of which are selected from the group consisting of F, OH, C_1 - C_6 -alkoxy, $(C_1$ - C_6 -alkyl)mercapto, CN, $COOR^6$, $CONR^7R^8$, and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ; unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ; R^9CO ; $CONR^{10}R^{11}$; $COOR^{12}$; CF_3 ; halogens; pseudohalogens; $NR^{13}R^{14}$; OR^{15} ; $S(O)_mR^{16}$; $SO_2NR^{17}R^{18}$; and NO_2 ;

R^2 and R^3 are independently from each other selected from the group consisting of:
 H; halogens; pseudohalogens; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl the substituents of which are selected from the group consisting of OH, phenyl, and heteroaryl; OH; C_1 - C_{10} -alkoxy; phenoxy; $S(O)_mR^{19}$; CF_3 ; CN; NO_2 ; $(C_1$ - C_{10} -alkyl)amino; $di(C_1$ - C_{10} -alkyl)amino; $(C_1$ - C_6 -alkyl)-CONH-; unsubstituted and at least monosubstituted phenyl-CONH- and phenyl- SO_2 -O-, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, CH_3 and methoxy; $(C_1$ - C_6 -alkyl) SO_2 -O-; unsubstituted and at least monosubstituted $(C_1$ - C_6 -alkyl)CO, the substituents of which are selected from the group consisting of F,

- 113 -

di(C₁-C₃-alkyl)amino, pyrrolidinyl and piperidinyl; and phenyl-CO, the phenyl part of which can be substituted by one or more substituents from the group consisting of C₁-C₃-alkyl, halogens and methoxy;

5 A is selected from the group consisting of CH₂, CHOH and CH-(C₁-C₃-alkyl);

B is selected from the group consisting of CH₂ and CH-(C₁-C₃-alkyl);

10 R⁵ is a group Ar or a group Hetar both of which can be unsubstituted or carry one or more substituents selected from the group consisting of: halogens; pseudohalogens; NH₂; unsubstituted and at least monosubstituted C₁-C₁₀-alkyl, C₂-C₁₀-alkenyl, C₂-C₁₀-alkynyl, C₁-C₁₀-alkoxy, (C₁-C₁₀-alkyl)amino, and di(C₁-C₁₀-alkyl)amino, the substituents of which are selected from the group consisting of F, OH, C₁-C₈-alkoxy, aryloxy, (C₁-C₈-alkyl)mercapto, NH₂, (C₁-C₈-alkyl)amino, and di(C₁-C₈-alkyl)amino; C₃-C₅-alkandiyl; phenyl; heteroaryl; aryl- or heteroaryl-substituted C₁-C₄-alkyl; CF₃; NO₂; OH; phenoxy; benzyloxy; (C₁-C₁₀-alkyl)COO; S(O)_mR²⁰; SH; phenylamino; benzylamino; (C₁-C₁₀-alkyl)-CONH-; (C₁-C₁₀-alkyl)-CON(C₁-C₄-alkyl)-; phenyl-CONH-; phenyl-CON(C₁-C₄-alkyl)-; heteroaryl-CONH-; heteroaryl-CON(C₁-C₄-alkyl)-; (C₁-C₁₀-alkyl)-CO; phenyl-CO; heteroaryl-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COOR²¹; CONR²²R²³; CNH(NH₂); SO₂NR²⁴R²⁵; R²⁶SO₂NH-; R²⁷SO₂N(C₁-C₆-alkyl)-; and saturated and at least monounsaturated aliphatic, mononuclear 5- to 7-membered heterocycles containing 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, which heterocycles can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, OH, oxo and CF₃, and wherein said heterocycles can optionally be condensed to the said group Ar or the said group Hetar, and wherein all aryl, heteroaryl, phenyl, aryl-containing, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said group Ar or the said group Hetar, can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃;

R⁶ is selected from the group consisting of:

35 H; C₁-C₁₀-alkyl, which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of F, C₁-C₈-alkoxy, and di(C₁-C₈-alkyl)amino; aryl-(C₁-C₄-alkyl) and heteroaryl-(C₁-C₄-alkyl), which can be substituted by one or more

substituents selected from the group consisting of halogens, C₁-C₄-alkoxy, and di(C₁-C₆-alkyl)amino;

R⁷ is selected from the group consisting of:

H; C₁-C₁₀-alkyl which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of F, C₁-C₄-alkoxy, di(C₁-C₆-alkyl)amino and phenyl; phenyl; indanyl; and heteroaryl; and wherein each of the aforementioned aromatic groups can be unsubstituted or carry one or more substituents from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃;

R⁸ is H or C₁-C₁₀-alkyl;

R⁹ is selected from the group consisting of: C₁-C₁₀-alkyl which can be unsubstituted or carry one or more substituents from the group consisting of: F, (C₁-C₄)-alkoxy, di(C₁-C₃-alkyl)amino; and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, halogens, pseudohalogens, and CF₃;

R¹⁰ independently has the same meaning as R⁷;

R¹¹ independently has the same meaning as R⁸;

R¹² independently has the same meaning as R⁶;

R¹³ is selected from the group consisting of: H; C₁-C₆-alkyl; unsubstituted and substituted phenyl, benzyl, heteroaryl, (C₁-C₆-alkyl)-CO, phenyl-CO, and heteroaryl-CO, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃, and wherein one or more of these substituents can be present;

R¹⁴ independently has the same meaning as R¹³;

R¹⁵ is selected from the group consisting of: H; C₁-C₁₀-alkyl; (C₁-C₃-alkoxy)-C₁-C₃-alkyl; and substituted and unsubstituted benzyl, phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens,...

- 115 -

pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃, and wherein one or more of these substituents can be present;

R¹⁶ is selected from the group consisting of: C₁-C₁₀-alkyl which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of F, OH, C₁-C₈-alkoxy, aryloxy, (C₁-C₈-alkyl)mercapto, (C₁-C₈-alkyl)amino and di(C₁-C₈-alkyl)amino; CF₃; and substituted and unsubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃, and wherein one or more of these substituents can be present;

R¹⁷ independently has the same meaning as R⁷;

R¹⁸ independently has the same meaning as R⁸;

R¹⁹ independently has the same meaning as R¹⁶;

R²⁰ independently has the same meaning as R¹⁶;

R²¹ independently has the same meaning as R⁶;

R²² independently has the same meaning as R⁷;

R²³ independently has the same meaning as R⁸;

R²⁴ independently has the same meaning as R⁷;

R²⁵ independently has the same meaning as R⁸;

R²⁶ independently has the same meaning as R¹⁶;

R²⁷ independently has the same meaning as R¹⁶;

heteroaryl is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

- 116 -

the group Hetar is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

aryl is phenyl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

the group Ar is phenyl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

m is 0, 1 or 2;

with the proviso that, in case R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are all H, R^5 is not unsubstituted phenyl, unsubstituted pyridyl, phenyl monosubstituted with halogen, 5-chloro-2-ethoxyphenyl, 5-chloro-2-methoxyphenyl, 5-bromo-2-methoxyphenyl, or quinoxalin-2-yl; in case R^5 is phenyl, A is not CHOH, R^1 is not methoxy or methyl, R^2 is not methyl or B is not CH-CH₃; in case R^2 is NO₂, R^5 is not 3-chlorophenyl.

2. An acylated indanyl amine in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 1, wherein in the formula (I)

R^1 is selected from the group consisting of: H; C₁-C₄-alkyl; C₁-C₄-alkoxy; CF₃; halogens; pseudohalogens; (C₁-C₄-alkyl)-S(O)_m-; and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃, and wherein heteroaryl is selected from the group consisting of 5- and 6-membered heterocycles containing one or more heteroatoms from the group consisting of N, O, and S;

R^2 and R^3 are independently from each other selected from the group consisting of: H; halogens; pseudohalogens; and C₁-C₃-alkyl;

R^4 independently has the same meaning as R^1 ;

A is selected from the group consisting of CH₂ and CHOH;

B is selected from the group consisting of CH₂ and CH-CH₃;

R⁵ is a group Ar or a group Hetar both of which can be unsubstituted or carry one or more substituents selected from the group consisting of: halogens; CN; NH₂; unsubstituted and at least monosubstituted C₁-C₈-alkyl, C₂-C₈-alkenyl, C₂-C₈-alkynyl, C₁-C₈-alkoxy, (C₁-C₈-alkyl)amino, and di(C₁-C₈-alkyl)amino, the substituents of which are selected from the group consisting of F, C₁-C₆-alkoxy, phenoxy, (C₁-C₆-alkyl)mercapto, NH₂, (C₁-C₆-alkyl)amino, and di(C₁-C₆-alkyl)amino; C₃-C₅-alkandiyl; phenyl; heteroaryl; phenyl- or heteroaryl-substituted C₁-C₂-alkyl; CF₃; OH; phenoxy; benzyloxy; (C₁-C₆-alkyl)COO; S(O)_m(C₁-C₆-alkyl); S(O)_m-phenyl; S(O)_m-heteroaryl; SH; phenylamino; benzylamino; (C₁-C₆-alkyl)-CONH-; (C₁-C₆-alkyl)-CON(C₁-C₄-alkyl)-; phenyl-CONH-; phenyl-CON(C₁-C₄-alkyl)-; heteroaryl-CONH-; heteroaryl-CON(C₁-C₄-alkyl)-; (C₁-C₆-alkyl)-CO; phenyl-CO; heteroaryl-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(C₁-C₆-alkyl); -CONH₂; -CONH(C₁-C₆-alkyl); -CON(di(C₁-C₆-alkyl)); CNH(NH₂); -SO₂NH₂; -SO₂NH(C₁-C₆-alkyl); -SO₂NH(phenyl); -SO₂N(di(C₁-C₆-alkyl)); (C₁-C₆-alkyl)SO₂NH-; (C₁-C₆-alkyl)SO₂N(C₁-C₆-alkyl)-; phenyl-SO₂NH-; phenyl-SO₂N(C₁-C₆-alkyl)-; heteroaryl-SO₂NH-; heteroaryl-SO₂N(C₁-C₆-alkyl)-; and saturated and at least monounsaturated aliphatic, mononuclear 5- to 7-membered heterocycles containing 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, which heterocycles can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, OH, oxo and CF₃, and wherein said heterocycles can optionally be condensed to the said group Ar or the said group Hetar, and wherein all heteroaryl, phenyl, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said group Ar or the said group Hetar, can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃;

heteroaryl is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

the group Hetar is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

- 118 -

the group Ar is phenyl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

m is 0 or 2.

- 5 3. An acylated indanyl amine in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 1 or 2, wherein in the formula (I)

R^1 is H, halogen or C_1 - C_4 -alkyl;

10

R^2 and R^3 are each H;

R^4 independently has the same meaning as R^1 ;

15

A is CH_2 ;

20

R^5 is phenyl or a group Hetar both of which can be unsubstituted or carry one or more substituents selected from the group consisting of: halogens; CN; NH_2 ; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_3 -alkoxy, $(C_1$ - C_4 -alkyl)amino, and $di(C_1$ - C_4 -alkyl)amino, the substituents of which are selected from the group consisting of F, C_1 - C_3 -alkoxy, $(C_1$ - C_3 -alkyl)mercapto, and NH_2 ; C_3 - C_3 -alkandiyl; phenyl; heteroaryl; phenyl- or heteroaryl-substituted C_1 - C_2 -alkyl; CF_3 ; OH; $(C_1$ - C_4 -alkyl)COO; $S(O)_m(C_1$ - C_4 -alkyl); $(C_1$ - C_4 -alkyl)-CONH-; $(C_1$ - C_4 -alkyl)-CON(C_1 - C_4 -alkyl)-; $(C_1$ - C_4 -alkyl)-CO; phenyl-CO; heteroaryl-CO; CF_3 -CO; $-OCH_2O$ -; $-OCF_2O$ -; $-OCH_2CH_2O$ -; $-CH_2CH_2O$ -; $COO(C_1$ - C_6 -alkyl); $-CONH_2$; $-CONH(C_1$ - C_4 -alkyl)

25 $-CON(di(C_1$ - C_4 -alkyl))

$CNH(NH_2)$; $-SO_2NH_2$; $-SO_2NH(C_1$ - C_4 -alkyl)

30 $-SO_2NH(phenyl)$; $-SO_2N(di(C_1$ - C_4 -alkyl))

$(C_1$ - C_4 -alkyl) SO_2NH -; $(C_1$ - C_4 -alkyl) $SO_2N(C_1$ - C_4 -alkyl)-

and saturated and at least monounsaturated aliphatic, mononuclear 5- to 7-membered heterocycles containing 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, which heterocycles can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy, OH, oxo and CF_3 , and wherein said heterocycles can optionally be condensed to the said phenyl or the said group Hetar; and wherein all heteroaryl, phenyl, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said

35

phenyl or the said group Hetar, can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃;

5 heteroaryl is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one, two or three heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

the group Hetar is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one, two or three heteroatoms selected from the group consisting of N, O
10 and S;

m is 0 or 2.

4. An acylated indanyl amine in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in
15 any ratio or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any of the claims 1 to 3, wherein in the formula (I)

R¹ is H, halogen or C₁-C₄-alkyl;

20 R² and R³ are each H;

R⁴ independently has the same meaning as R¹;

A and B are each CH₂;

25 R⁵ is phenyl or a group Hetar both of which can be unsubstituted or carry one or more substituents selected from the group consisting of: F; Cl; Br; C₁-C₃-alkyl; C₁-C₃-alkoxymethyl; 2-amino-3,3,3-trifluoro-propyl-; CF₃; C₃-C₅-alkandiyl; phenyl; heteroaryl; benzyl; heteroaryl-methyl; OH; C₁-C₃-alkoxy; phenoxy;
30 trifluoromethoxy; 2,2,2-trifluoroethoxy; (C₁-C₄-alkyl)COO; (C₁-C₃-alkyl)mercapto; phenylmercapto; (C₁-C₃-alkyl)sulfonyl; phenylsulfonyl; NH₂; (C₁-C₄-alkyl)amino; di(C₁-C₄-alkyl)amino; (C₁-C₃-alkyl)-CONH-; (C₁-C₃-alkyl)-SO₂NH-; (C₁-C₃-alkyl)-CO; phenyl-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(C₁-C₄-alkyl); -CONH₂;
35 -CONH(C₁-C₄-alkyl); -CON(di(C₁-C₄-alkyl)); CN; -SO₂NH₂; -SO₂NH(C₁-C₄-alkyl); -SO₂N(di(C₁-C₄-alkyl)); pyrrolidinyl; piperidinyl; morpholinyl; and thiomorpholinyl;

- 120 -

and wherein all heteroaryl, phenyl, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said phenyl or the said group Hetar, can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃;

heteroaryl is selected from the group consisting of: furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, benzoimidazolyl, benzthiazolyl, benzoxazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxaliny, quinazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzodioxolyl, benzothiophenyl, and indazolyl;

the group Hetar is selected from the group consisting of: furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, benzoimidazolyl, benzthiazolyl, benzoxazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxaliny, quinazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzodioxolyl, benzothiophenyl, and indazolyl.

5. An acylated indanyl amine in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any of the claims 1 to 4, wherein in the formula (I)

R¹ is H, halogen or C₁-C₄-alkyl;

R², R³ and R⁴ are each H;

A and B are each CH₂;

R⁵ is selected from the group consisting of: 4-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-bromophenyl, 4-(C₁-C₃-alkoxy)-phenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, 2-bromo-4-fluorophenyl, 2-chloro-4-fluorophenyl, 3,4-dimethylphenyl, 2,4-dimethylphenyl, 4-chloro-2-methylphenyl, 2-hydroxy-4-methylphenyl, 2-hydroxy-4-ethoxyphenyl, 2-methoxy-4-methylphenyl, 4-phenoxyphenyl, 3-fluoro-4-methylphenyl,

- 121 -

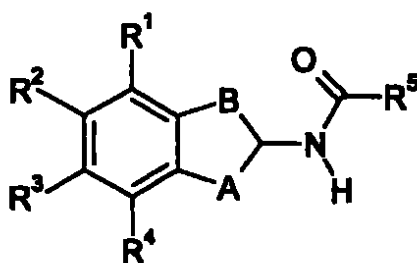
benzo[1,3]dioxol-5-yl, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, 1-(4-chloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-yl, 1-(4-fluoro-phenyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazole-4-yl, 1H-benzotriazole-5-yl, 1H-indole-4-yl, 1H-indole-6-yl, 1-isopropyl-2-trifluoromethyl-1H-benzoimidazole-5-yl, 1-methyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline-6-yl, 1-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-yl, 2-(2-hydroxy-pyridin-4-yl)-1H-benzoimidazole-5-yl, 2-(4-cyano-phenyl)-1H-benzoimidazole-5-yl, 2,4-dimethyl-oxazole-5-yl, 2,4-dimethyl-pyrimidine-5-yl, 2,4-dimethyl-thiazole-5-yl, 2,5-dimethyl-1H-pyrrole-3-yl, 2,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrrole-3-yl, 2,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-1H-pyrrole-3-yl, 2,5-dimethyl-2H-pyrazole-3-yl, 2,6-dichloro-pyrid-3-yl, 2,6-dimethoxy-pyrid-3-yl, 2,6-dimethyl-pyrid-3-yl, 2-amino-4,6-dimethyl-pyrid-3-yl, 2-amino-6-chloro-pyrid-3-yl, 2-amino-pyrid-3-yl, 2-chloro-6-methyl-pyrid-3-yl, 2-chloro-pyrid-4-yl, 2-cyclopropyl-4-methyl-thiazole-5-yl, 2-dimethylamino-4-methyl-thiazole-5-yl, 2-dimethylamino-pyrid-4-yl, 2-ethyl-5-methyl-2H-pyrazole-3-yl, 2-hydroxy-6-methyl-pyrid-3-yl, 2-methyl-1H-benzoimidazole-5-yl, 2-methyl-3H-benzoimidazole-5-yl, 2-methyl-pyrid-3-yl, 2-methyl-6-trifluoromethyl-pyrid-3-yl, 2-methyl-thiazole-5-yl, 2-morpholin-4-yl-pyridin-4-yl, 2-morpholin-4-yl-pyrimidine-5-yl, 2-pyrrolidin-1-yl-pyridin-4-yl, 3,5-dimethyl-1H-pyrazole-4-yl, 3-amino-5,6-dimethyl-pyrazine-2-yl, 3-amino-5-methyl-pyrazine-2-yl, 3-amino-pyrazine-2-yl, 3-dimethylamino-4-methyl-phenyl, 3-dimethylamino-phenyl, 3H-benzoimidazole-5-yl, 1H-benzoimidazole-5-yl, 3-methanesulfonylamino-2-methyl-phenyl, 3-methanesulfonylamino-phenyl, 3-methyl-isoxazole-4-yl, 3-morpholin-4-yl-phenyl, 3-piperidin-1-yl-phenyl, 3-pyrrolidin-1-yl-phenyl, 4-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl, 4,6-dimethyl-pyrid-3-yl, 4-amino-2-ethylsulfanyl-pyrimidine-5-yl, 4-amino-2-methyl-pyrimidine-5-yl, 4-chloro-3-methanesulfonylamino-phenyl, 4-chloro-3-sulfamoyl-phenyl, 4-methyl-3-methylamino-phenyl, 4-methyl-thiazole-5-yl, pyridine-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydro-quinoline-3-yl, 5-amino-1-phenyl-1H-pyrazole-4-yl, 5-methanesulfonyl-2-methyl-phenyl, 5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-yl, 5-methyl-isoxazole-3-yl, 5-methyl-pyrid-3-yl, 5-methyl-pyrazine-2-yl, 6-chloro-pyrid-3-yl, 6-cyano-pyrid-3-yl, 6-dimethylamino-pyrid-3-yl, 6-ethynyl-pyrid-3-yl, 6-methoxymethyl-pyrid-3-yl, 6-methoxy-pyrid-3-yl, 6-methyl-2-methylamino-pyrid-3-yl, 6-methylamino-pyrazine-2-yl, 6-methyl-pyrid-3-yl, 6-morpholin-4-yl-pyrid-3-yl, 6-pyrrolidin-1-yl-pyrid-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridine-2-yl, 6-trifluoromethyl-pyrid-3-yl, pyrimidine-4-yl, 4-methylsulfanylphenyl, 4-ethylsulfanylphenyl, 3-methoxycarbonylphenyl, 4-methoxycarbonylphenyl, 3-ethoxycarbonylphenyl, 4-ethoxycarbonylphenyl, 2-bromo-4-chlorophenyl, 2,3-dichlorophenyl, 3-chloro-4-(propane-2-sulfonyl)-

thiophene-2-yl, 4-bromo-2-chlorophenyl, 4-methoxyphenyl, 4-ethoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 3-ethoxyphenyl, 2-methyl-thiophene-3-yl, 3-chloro-4-methyl-thiophene-2-yl, 5-bromo-thiophene-2-yl, 5-chloro-thiophene-2-yl, 5-methyl-thiophene-2-yl, 4-methyl-thiophene-2-yl, 3-methyl-thiophene-2-yl, 5-acetyl-thiophene-2-yl, pyridine-3-yl, pyridine-4-yl, 4-trifluoromethyl-phenyl, 4-ethylaminophenyl, 4-methylaminophenyl, 2-aminophenyl, 4-bromo-2-fluoro-phenyl, 2-chloro-phenyl, 3-chloro-4-methyl-phenyl, 4-chloro-3-methyl-phenyl, 2-chloro-3-methyl-phenyl, 2-methyl-phenyl, 2-acetoxy-4-methyl-phenyl, 2-acetoxy-4-ethoxy-phenyl, 2-acetoxy-4-methoxy-phenyl, 4-trifluoromethylsulfanyl-phenyl, naphthalene-2-yl, 1,1-dimethyl-indan-4-yl, 3-isobutyrylamino-phenyl, 3-(2,2-dimethylpropionylamino)-phenyl, 2-bromophenyl, 2-fluorophenyl, 3-bromo-5-methyl-thiophene-2-yl, 3-chloro-6-fluoro-benzo[b]thiophene-2-yl and 3,4-dichloro-benzo[b]thiophene-2-yl.

6. An acylated indanyl amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any of the claims 1 to 5, selected from the group consisting of:

N-indan-2-yl-4-trifluoromethyl-benzamide, 5-bromo-thiophene-2-carboxylic acid indan-2-ylamide, 2-hydroxy-N-indan-2-yl-4-methyl-benzamide, 4-ethylsulfanyl-N-indan-2-yl-benzamide, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxole-5-carboxylic acid indan-2-ylamide, 2,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid indan-2-ylamide, 2,3-dihydro-benzofuran-5-carboxylic acid indan-2-ylamide, 1H-indole-6-carboxylic acid indan-2-ylamide, acetic acid 2-(indan-2-ylcarbamoyl)-5-methyl-phenyl ester, 2-amino-N-indan-2-yl-benzamide, 2,5-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid indan-2-ylamide, 5-methyl-thiophene-2-carboxylic acid indan-2-ylamide, 3-chloro-4-methyl-thiophene-2-carboxylic acid indan-2-ylamide, 3-methyl-thiophene-2-carboxylic acid indan-2-ylamide, N-indan-2-yl-4-methylamino-benzamide, N-indan-2-yl-4-methylsulfanyl-benzamide, 3-chloro-4-(propane-2-sulfonyl)-thiophene-2-carboxylic acid indan-2-ylamide, 5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid indan-2-ylamide, 5-acetyl-thiophene-2-carboxylic acid indan-2-ylamide, and 2-chloro-N-indan-2-yl-6-methyl-nicotinamide.

7. An acylated indanyl amine according to any of claims 1 to 6 in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use as pharmaceutical.
- 5 8. The use of an acylated indanyl amine in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to the general formula (I)



I

10

wherein

R¹ and R⁴ are independently from each other selected from the group consisting of:
 H; unsubstituted and at least monosubstituted C₁-C₁₀-alkyl, C₂-C₁₀-alkenyl and C₂-
 15 C₁₀-alkynyl, the substituents of which are selected from the group consisting of F, OH, C₁-C₈-alkoxy, (C₁-C₈-alkyl)mercapto, CN, COOR⁶, CONR⁷R⁸, and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃; unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and
 20 heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃; R⁹CO; CONR¹⁰R¹¹; COOR¹²; CF₃; halogens; pseudohalogens; NR¹³R¹⁴; OR¹⁵; S(O)_mR¹⁶; SO₂NR¹⁷R¹⁸; and NO₂;

25 R² and R³ are independently from each other selected from the group consisting of:
 H; halogens; pseudohalogens; unsubstituted and at least monosubstituted C₁-C₁₀-alkyl the substituents of which are selected from the group consisting of OH, phenyl, and heteroaryl; OH; C₁-C₁₀-alkoxy; phenoxy; S(O)_mR¹⁹; CF₃; CN; NO₂; (C₁-C₁₀-alkyl)amino; di(C₁-C₁₀-alkyl)amino; (C₁-C₆-alkyl)-CONH-; unsubstituted and at

least monosubstituted phenyl-CONH- and phenyl-SO₂-O-, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, CH₃ and methoxy; (C₁-C₆-alkyl)SO₂-O-; unsubstituted and at least monosubstituted (C₁-C₆-alkyl)CO, the substituents of which are selected from the group consisting of F, di(C₁-C₃-alkyl)amino, pyrrolidinyl and piperidinyl; and phenyl-CO, the phenyl part of which can be substituted by one or more substituents from the group consisting of C₁-C₃-alkyl, halogens and methoxy;

A is selected from the group consisting of CH₂, CHOH and CH-(C₁-C₃-alkyl);

B is selected from the group consisting of CH₂ and CH-(C₁-C₃-alkyl);

R⁵ is a group Ar or a group Hetar both of which can be unsubstituted or carry one or more substituents selected from the group consisting of: halogens; pseudohalogens; NH₂; unsubstituted and at least monosubstituted C₁-C₁₀-alkyl, C₂-C₁₀-alkenyl, C₂-C₁₀-alkynyl, C₁-C₁₀-alkoxy, (C₁-C₁₀-alkyl)amino, and di(C₁-C₁₀-alkyl)amino, the substituents of which are selected from the group consisting of F, OH, C₁-C₈-alkoxy, aryloxy, (C₁-C₈-alkyl)mercapto, NH₂, (C₁-C₈-alkyl)amino, and di(C₁-C₈-alkyl)amino; C₃-C₃-alkandiyl; phenyl; heteroaryl; aryl- or heteroaryl-substituted C₁-C₄-alkyl; CF₃; NO₂; OH; phenoxy; benzyloxy; (C₁-C₁₀-alkyl)COO; S(O)_mR²⁰; SH; phenylamino; benzylamino; (C₁-C₁₀-alkyl)-CONH-; (C₁-C₁₀-alkyl)-CON(C₁-C₄-alkyl)-; phenyl-CONH-; phenyl-CON(C₁-C₄-alkyl)-; heteroaryl-CONH-; heteroaryl-CON(C₁-C₄-alkyl)-; (C₁-C₁₀-alkyl)-CO; phenyl-CO; heteroaryl-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COOR²¹; CONR²²R²³; CNH(NH₂); SO₂NR²⁴R²⁵; R²⁶SO₂NH-; R²⁷SO₂N(C₁-C₆-alkyl)-; and saturated and at least monounsaturated aliphatic, mononuclear 5- to 7-membered heterocycles containing 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, which heterocycles can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, OH, oxo and CF₃, and wherein said heterocycles can optionally be condensed to the said group Ar or the said group Hetar, and wherein all aryl, heteroaryl, phenyl, aryl-containing, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said group Ar or the said group Hetar, can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃;

- 125 -

R⁶ is selected from the group consisting of:

5 H; C₁-C₁₀-alkyl, which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of F, C₁-C₄-alkoxy, and di(C₁-C₆-alkyl)amino; aryl-(C₁-C₄-alkyl) and heteroaryl-(C₁-C₄-alkyl), which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, C₁-C₄-alkoxy, and di(C₁-C₆-alkyl)amino;

R⁷ is selected from the group consisting of:

10 H; C₁-C₁₀-alkyl which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of F, C₁-C₄-alkoxy, di(C₁-C₆-alkyl)amino and phenyl; phenyl; indanyl; and heteroaryl; and wherein each of the aforementioned aromatic groups can be unsubstituted or carry one or more substituents from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃;

15 **R⁸** is H or C₁-C₁₀-alkyl;

R⁹ is selected from the group consisting of: C₁-C₁₀-alkyl which can be unsubstituted or carry one or more substituents from the group consisting of: F, (C₁-C₄)-alkoxy, di(C₁-C₃-alkyl)amino; and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, halogens, pseudohalogens, and CF₃;

R¹⁰ independently has the same meaning as **R⁷**;

25 **R¹¹** independently has the same meaning as **R⁸**;

R¹² independently has the same meaning as **R⁶**;

30 **R¹³** is selected from the group consisting of: H; C₁-C₆-alkyl; unsubstituted and substituted phenyl, benzyl, heteroaryl, (C₁-C₆-alkyl)-CO, phenyl-CO, and heteroaryl-CO, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃, and wherein one or more of these substituents can be present;

35 **R¹⁴** independently has the same meaning as **R¹³**;

R¹⁵ is selected from the group consisting of: H; C₁-C₁₀-alkyl; (C₁-C₃-alkoxy)-C₁-C₃-alkyl; and substituted and unsubstituted benzyl, phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃, and wherein one or more of these substituents can be present;

R¹⁶ is selected from the group consisting of: C₁-C₁₀-alkyl which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of F, OH, C₁-C₃-alkoxy, aryloxy, (C₁-C₃-alkyl)mercapto, (C₁-C₃-alkyl)amino and di(C₁-C₃-alkyl)amino; CF₃; and substituted and unsubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃, and wherein one or more of these substituents can be present;

R¹⁷ independently has the same meaning as R⁷;

R¹⁸ independently has the same meaning as R⁸;

R¹⁹ independently has the same meaning as R¹⁶;

R²⁰ independently has the same meaning as R¹⁶;

R²¹ independently has the same meaning as R⁶;

R²² independently has the same meaning as R⁷;

R²³ independently has the same meaning as R⁸;

R²⁴ independently has the same meaning as R⁷;

R²⁵ independently has the same meaning as R⁸;

R²⁶ independently has the same meaning as R¹⁶;

R²⁷ independently has the same meaning as R¹⁶;

- 127 -

heteroaryl is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

5 the group Hetar is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

aryl is phenyl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

10 the group Ar is phenyl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

m is 0, 1 or 2;

15 for the manufacture of a medicament for the stimulation of the expression of endothelial NO-synthase.

9. The use according to claim 8, wherein in the formula (I)

20 R^1 is selected from the group consisting of: H; C_1 - C_4 -alkyl; C_1 - C_4 -alkoxy; CF_3 ; halogens; pseudohalogens; $(C_1$ - C_4 -alkyl)- $S(O)_m$; and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 , and where heteroaryl is selected from the group consisting of 5- and 6-
25 membered heterocycles containing one or more heteroatoms from the group consisting of N, O, and S;

R^2 and R^3 are independently from each other selected from the group consisting of: H; halogens; pseudohalogens; and C_1 - C_3 -alkyl;

30

R^4 independently has the same meaning as R^1 ;

A is selected from the group consisting of CH_2 and $CHOH$;

B is selected from the group consisting of CH₂ and CH-CH₃;

R⁵ is a group Ar or a group Hetar both of which can be unsubstituted or carry one or more substituents selected from the group consisting of: halogens; CN; NH₂;
 5 unsubstituted and at least monosubstituted C₁-C₈-alkyl, C₂-C₈-alkenyl, C₂-C₈-alkynyl, C₁-C₈-alkoxy, (C₁-C₈-alkyl)amino, and di(C₁-C₈-alkyl)amino, the substituents of which are selected from the group consisting of F, C₁-C₆-alkoxy, phenoxy, (C₁-C₆-alkyl)mercapto, NH₂, (C₁-C₆-alkyl)amino, and di(C₁-C₆-alkyl)amino; C₃-C₅-alkandiyl; phenyl; heteroaryl; phenyl- or heteroaryl-substituted
 10 C₁-C₂-alkyl; CF₃; OH; phenoxy; benzyloxy; (C₁-C₆-alkyl)COO; S(O)_m(C₁-C₆-alkyl); S(O)_m-phenyl; S(O)_m-heteroaryl; SH; phenylamino; benzylamino; (C₁-C₆-alkyl)-CONH-; (C₁-C₆-alkyl)-CON(C₁-C₄-alkyl)-; phenyl-CONH-; phenyl-CON(C₁-C₄-alkyl)-; heteroaryl-CONH-; heteroaryl-CON(C₁-C₄-alkyl)-; (C₁-C₆-alkyl)-CO; phenyl-CO; heteroaryl-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -
 15 CH₂CH₂O-; COO(C₁-C₆-alkyl); -CONH₂; -CONH(C₁-C₆-alkyl); -CON(di(C₁-C₆-alkyl)); CNH(NH₂); -SO₂NH₂; -SO₂NH(C₁-C₆-alkyl); -SO₂NH(phenyl); -SO₂N(di(C₁-C₆-alkyl)); (C₁-C₆-alkyl)SO₂NH-; (C₁-C₆-alkyl)SO₂N(C₁-C₆-alkyl)-; phenyl-SO₂NH-; phenyl-SO₂N(C₁-C₆-alkyl)-; heteroaryl-SO₂NH-; heteroaryl-SO₂N(C₁-C₆-alkyl)-; and saturated and at least monounsaturated aliphatic,
 20 mononuclear 5- to 7-membered heterocycles containing 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, which heterocycles can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, OH, oxo and CF₃, and wherein said heterocycles can optionally be condensed to the said group Ar or the said group Hetar; and wherein all heteroaryl, phenyl, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally
 25 present in the said substituents of the said group Ar or the said group Hetar, can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃;

30 heteroaryl is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

the group Hetar is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and
 35 S;

the group Ar is phenyl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

m is 0 or 2.

5 10. The use according to claim 8 or 9, wherein in the formula (I)

R^1 is H, halogen or C_1 - C_4 -alkyl;

R^2 and R^3 are each H;

10

R^4 independently has the same meaning as R^1 ;

A is CH_2 ;

15

R^5 is phenyl or a group Hetar both of which can be unsubstituted or carry one or more substituents selected from the group consisting of: halogens; CN; NH_2 ; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_3 -alkoxy, $(C_1$ - C_4 -alkyl)amino, and $di(C_1$ - C_4 -alkyl)amino, the substituents of which are selected from the group consisting of F, C_1 - C_3 -alkoxy, $(C_1$ - C_3 -alkyl)mercapto, and NH_2 ; C_3 - C_5 -alkandyl; phenyl; heteroaryl; phenyl- or heteroaryl-substituted C_1 - C_2 -alkyl; CF_3 ; OH; $(C_1$ - C_4 -alkyl)COO; $S(O)_m(C_1$ - C_4 -alkyl); $(C_1$ - C_4 -alkyl)-CONH-; $(C_1$ - C_4 -alkyl)-CON(C_1 - C_4 -alkyl)-; $(C_1$ - C_4 -alkyl)-CO; phenyl-CO; heteroaryl-CO; CF_3 -CO; $-OCH_2O-$; $-OCF_2O-$; $-OCH_2CH_2O-$; $-CH_2CH_2O-$; $COO(C_1$ - C_6 -alkyl); $-CONH_2$; $-CONH(C_1$ - C_4 -alkyl)

20 $-CON(di(C_1$ - C_4 -alkyl))

25 $CNH(NH_2)$; $-SO_2NH_2$; $-SO_2NH(C_1$ - C_4 -alkyl)

30 $-SO_2NH(phenyl)$; $-SO_2N(di(C_1$ - C_4 -alkyl))

$(C_1$ - C_4 -alkyl) SO_2NH- ; $(C_1$ - C_4 -alkyl) $SO_2N(C_1$ - C_4 -alkyl)-

and saturated and at least monounsaturated aliphatic, mononuclear 5- to 7-membered heterocycles containing 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, which heterocycles can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy, OH, oxo and CF_3 , and wherein said heterocycles can optionally be condensed to the said phenyl or the said group Hetar, and wherein all heteroaryl, phenyl, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said phenyl or the said group Hetar, can be substituted by one or more substituents

35 selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, OH, C_1 - C_3 -alkoxy, and CF_3 ;

heteroaryl is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one, two or three heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

5 the group Hetar is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one, two or three heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

m is 0 or 2.

10

11. The use according to any of claims 8 to 10, wherein in the formula (I)

R¹ is H, halogen or C₁-C₄-alkyl;

15

R² and R³ are each H;

R⁴ independently has the same meaning as R¹;

A and B are each CH₂;

20

25

30

R⁵ is phenyl or a group Hetar both of which can be unsubstituted or carry one or more substituents selected from the group consisting of: F; Cl; Br; C₁-C₃-alkyl; C₁-C₃-alkoxymethyl; 2-amino-3,3,3-trifluoro-propyl; CF₃; C₃-C₅-alkandiy; phenyl; heteroaryl; benzyl; heteroaryl-methyl; OH; C₁-C₃-alkoxy; phenoxy; trifluoromethoxy; 2,2,2-trifluoroethoxy; (C₁-C₄-alkyl)COO; (C₁-C₃-alkyl)mercapto; phenylmercapto; (C₁-C₃-alkyl)sulfonyl; phenylsulfonyl; NH₂; (C₁-C₄-alkyl)amino; di(C₁-C₄-alkyl)amino; (C₁-C₃-alkyl)-CONH-; (C₁-C₃-alkyl)-SO₂NH-; (C₁-C₃-alkyl)-CO; phenyl-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(C₁-C₄-alkyl); -CONH₂; -CONH(C₁-C₄-alkyl); -CON(di(C₁-C₄-alkyl)); CN; -SO₂NH₂; -SO₂NH(C₁-C₄-alkyl); -SO₂N(di(C₁-C₄-alkyl)); pyrrolidinyl; piperidinyl; morpholinyl; and thiomorpholinyl; wherein all heteroaryl, phenyl, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said phenyl or the said group Hetar, can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃;

35

- 131 -

heteroaryl is selected from the group consisting of: furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, benzoimidazolyl, benzthiazolyl, benzoxazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, quinazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzodioxolyl, benzothiophenyl, and indazolyl;

the group Hetar is selected from the group consisting of: furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, benzoimidazolyl, benzthiazolyl, benzoxazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, quinazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzodioxolyl, benzothiophenyl, and indazolyl.

12. The use according to any of claims 8 to 11, wherein in the formula (I)

R¹ is H, halogen or C₁-C₄-alkyl;

R², R³ and R⁴ are each H;

A and B are each CH₂;

R⁵ is selected from the group consisting of: 4-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-bromophenyl, 4-(C₁-C₃-alkoxy)-phenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, 2-bromo-4-fluorophenyl, 2-chloro-4-fluorophenyl, 3,4-dimethylphenyl, 2,4-dimethylphenyl, 4-chloro-2-methylphenyl, 2-hydroxy-4-methylphenyl, 2-hydroxy-4-ethoxyphenyl, 2-methoxy-4-methylphenyl, 4-phenoxyphenyl, 3-fluoro-4-methylphenyl, benzo[1,3]dioxol-5-yl, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, 1-(4-chloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-yl, 1-(4-fluoro-phenyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazole-4-yl, 1H-benzotriazole-5-yl, 1H-indole-4-yl, 1H-indole-6-yl, 1-isopropyl-2-trifluoromethyl-1H-benzoimidazole-5-yl, 1-methyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline-6-yl, 1-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-yl, 2-(2-hydroxy-pyridin-4-yl)-1H-benzoimidazole-5-yl, 2-(4-cyano-phenyl)-1H-benzoimidazole-5-yl, 2,4-dimethyl-oxazole-5-yl, 2,4-dimethyl-pyrimidine-5-yl, 2,4-dimethyl-thiazole-5-yl, 2,5-dimethyl-1H-pyrrole-3-yl, 2,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrrole-3-yl, 2,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-1H-pyrrole-3-yl, 2,5-dimethyl-2H-pyrazole-3-yl, 2,6-dichloro-pyrid-3-yl, 2,6-dimethoxy-pyrid-3-yl, 2,6-dimethyl-

pyrid-3-yl, 2-amino-4,6-dimethyl-pyrid-3-yl, 2-amino-6-chloro-pyrid-3-yl, 2-amino-pyrid-3-yl, 2-chloro-6-methyl-pyrid-3-yl, 2-chloro-pyrid-4-yl, 2-cyclopropyl-4-methyl-thiazole-5-yl, 2-dimethylamino-4-methyl-thiazole-5-yl, 2-dimethylamino-pyrid-4-yl, 2-ethyl-5-methyl-2H-pyrazole-3-yl, 2-hydroxy-6-methyl-pyrid-3-yl, 2-methyl-1H-benzoimidazole-5-yl, 2-methyl-3H-benzoimidazole-5-yl, 2-methyl-pyrid-3-yl, 2-methyl-6-trifluoromethyl-pyrid-3-yl, 2-methyl-thiazole-5-yl, 2-morpholin-4-yl-pyridin-4-yl, 2-morpholin-4-yl-pyrimidine-5-yl, 2-pyrrolidin-1-yl-pyridin-4-yl, 3,5-dimethyl-1H-pyrazole-4-yl, 3-amino-5,6-dimethyl-pyrazine-2-yl, 3-amino-5-methyl-pyrazine-2-yl, 3-amino-pyrazine-2-yl, 3-dimethylamino-4-methyl-phenyl, 3-dimethylamino-phenyl, 3H-benzoimidazole-5-yl, 1H-benzoimidazole-5-yl, 3-methanesulfonylamino-2-methyl-phenyl, 3-methanesulfonylamino-phenyl, 3-methyl-isoxazole-4-yl, 3-morpholin-4-yl-phenyl, 3-piperidin-1-yl-phenyl, 3-pyrrolidin-1-yl-phenyl, 4-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl, 4,6-dimethyl-pyrid-3-yl, 4-amino-2-ethylsulfanyl-pyrimidine-5-yl, 4-amino-2-methyl-pyrimidine-5-yl, 4-chloro-3-methanesulfonylamino-phenyl, 4-chloro-3-sulfamoyl-phenyl, 4-methyl-3-methylamino-phenyl, 4-methyl-thiazole-5-yl, pyridine-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydro-quinoline-3-yl, 5-amino-1-phenyl-1H-pyrazole-4-yl, 5-methanesulfonyl-2-methyl-phenyl, 5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-yl, 5-methyl-isoxazole-3-yl, 5-methyl-pyrid-3-yl, 5-methyl-pyrazine-2-yl, 6-chloro-pyrid-3-yl, 6-cyano-pyrid-3-yl, 6-dimethylamino-pyrid-3-yl, 6-ethynyl-pyrid-3-yl, 6-methoxymethyl-pyrid-3-yl, 6-methoxy-pyrid-3-yl, 6-methyl-2-methylamino-pyrid-3-yl, 6-methylamino-pyrazine-2-yl, 6-methyl-pyrid-3-yl, 6-morpholin-4-yl-pyrid-3-yl, 6-pyrrolidin-1-yl-pyrid-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridine-2-yl, 6-trifluoromethyl-pyrid-3-yl, pyrimidine-4-yl, 4-methylsulfanylphenyl, 4-ethylsulfanylphenyl, 3-methoxycarbonylphenyl, 4-methoxycarbonylphenyl, 3-ethoxycarbonylphenyl, 4-ethoxycarbonylphenyl, 2-bromo-4-chlorophenyl, 2,3-dichlorophenyl, 3-chloro-4-(propane-2-sulfonyl)-thiophene-2-yl, 4-bromo-2-chlorophenyl, 4-methoxyphenyl, 4-ethoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 3-ethoxyphenyl, 2-methyl-thiophene-3-yl, 3-chloro-4-methyl-thiophene-2-yl, 5-bromo-thiophene-2-yl, 5-chloro-thiophene-2-yl, 5-methyl-thiophene-2-yl, 4-methyl-thiophene-2-yl, 3-methyl-thiophene-2-yl, 5-acetyl-thiophene-2-yl, pyridine-3-yl, pyridine-4-yl, 4-trifluoromethyl-phenyl, 4-ethylaminophenyl, 4-methylaminophenyl, 2-aminophenyl, 4-bromo-2-fluoro-phenyl, 2-chloro-phenyl, 3-chloro-4-methyl-phenyl, 4-chloro-3-methyl-phenyl, 2-chloro-3-methyl-phenyl, 2-methyl-phenyl, 2-acetoxy-4-methyl-phenyl, 2-acetoxy-4-ethoxy-phenyl, 2-acetoxy-4-methoxy-phenyl, 4-trifluoromethylsulfanyl-phenyl, naphthalene-2-yl, 1,1-dimethyl-indan-4-yl, 3-isobutyrylamino-phenyl, 3-(2,2-

dimethylpropionylamino)-phenyl, 2-bromophenyl, 2-fluorophenyl, 3-bromo-5-methyl-thiophene-2-yl, 3-chloro-6-fluoro-benzo[b]thiophene-2-yl and 3,4-dichloro-benzo[b]thiophene-2-yl.

- 5 13. The use according to any of the claims 8 to 12, wherein the acylated indanyl amine is selected from the group consisting of:

N-indan-2-yl-4-trifluoromethyl-benzamide, 5-bromo-thiophene-2-carboxylic acid indan-2-ylamide, 2-hydroxy-N-indan-2-yl-4-methyl-benzamide, 4-ethylsulfanyl-N-indan-2-yl-benzamide, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxole-5-carboxylic acid indan-2-ylamide, 2,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid indan-2-ylamide, 2,3-dihydro-benzofuran-5-carboxylic acid indan-2-ylamide, 1H-indole-6-carboxylic acid indan-2-ylamide, acetic acid 2-(indan-2-ylcarbamoyl)-5-methyl-phenyl ester, 2-amino-N-indan-2-yl-benzamide, 2,5-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid indan-2-ylamide, 5-methyl-thiophene-2-carboxylic acid indan-2-ylamide, 3-chloro-4-methyl-thiophene-2-carboxylic acid indan-2-ylamide, 3-methyl-thiophene-2-carboxylic acid indan-2-ylamide, N-indan-2-yl-4-methylamino-benzamide, N-indan-2-yl-4-methylsulfanyl-benzamide, 3-chloro-4-(propane-2-sulfonyl)-thiophene-2-carboxylic acid indan-2-ylamide, 5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid indan-2-ylamide, 5-acetyl-thiophene-2-carboxylic acid indan-2-ylamide, and 2-chloro-N-indan-2-yl-6-methyl-nicotinamide.

14. The use of a compound as defined in any of claims 8 to 13 in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of cardiovascular diseases, stable or unstable angina pectoris, coronary heart disease, Prinzmetal angina, acute coronary syndrome, heart failure, myocardial infarction, stroke, thrombosis, peripheral artery occlusive disease, endothelial dysfunction, atherosclerosis, restenosis, endothel damage after PTCA, hypertension, essential hypertension, pulmonary hypertension, secondary hypertension, renovascular hypertension, chronic glomerulonephritis, erectile dysfunction, ventricular arrhythmia, diabetes, diabetes complications, nephropathy, retinopathy, angiogenesis, asthma bronchiale, chronic renal failure, cirrhosis of the liver, osteoporosis, restricted memory performance or a restricted ability to learn, or for the

lowering of cardiovascular risk of postmenopausal women or after intake of contraceptives.

- 5 15. A pharmaceutical preparation comprising an effective dose of at least one compound of the formula (I) as defined in any of claims 1 to 6 in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 10 16. A pharmaceutical preparation according to claim 15, which pharmaceutical preparation is in the form of a pill, tablet, lacquered tablet, sugar-coated tablet, granule, hard or soft gelatin capsule, aqueous, alcoholic or oily solution, syrup, emulsion or suspension, suppository, solution for injection or infusion, ointment, tincture, spray, transdermal therapeutic systems, nasal spray, aerosol mixture, microcapsule, implant or rod.
- 15 17. A method for the synthesis of a compound according to any of claims 1 to 6, which method comprises the coupling reaction of the respective indanyl amine with an appropriate acid or acid chloride in the presence of an appropriate base and/or an appropriate coupling agent, optionally followed by a functionalization of the thus-
- 20 obtained compound.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 02/01444

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C233/64 C07C235/44 C07D213/56 C07D307/78 C07D317/60
C07D333/24 A61K31/165 A61K31/36 A61K31/38 A61K31/435
A61P9/00

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)

IPC 7 C07C C07D A61K

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, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 06158 A (ASTRA AB ;ASTRA PHARMA PROD (GB)) 20 February 1997 (1997-02-20) cited in the application examples 10A,10B,10C,10E,10F,10G,17A,18A.	1-3
A	WO 99 47153 A (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL) 23 September 1999 (1999-09-23) cited in the application	
A	WO 00 03746 A (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL) 27 January 2000 (2000-01-27) cited in the application	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in 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 relating 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.

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 June 2002

Date of mailing of the international search report

11/06/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 spe nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Janus, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

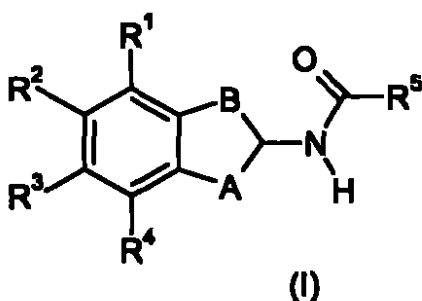
International Application No.

PCT/EP 02/01444

Patent document cited in search report			Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9706158	A	20-02-1997	WO	9706158	A1	20-02-1997
			BR	9509297	A	07-07-1998
			CZ	9701086	A3	15-04-1998
			EE	9700207	A	16-02-1998
			NZ	290918	A	27-05-1998
			PL	319576	A1	18-08-1997
			SK	39097	A3	05-08-1998
WO 9947153	A	23-09-1999	US	6180597	B1	30-01-2001
			AU	3107599	A	11-10-1999
			WO	9947153	A2	23-09-1999
WO 0003746	A	27-01-2000	AU	4990599	A	07-02-2000
			WO	0003746	A2	27-01-2000

Indanil aminos aciladas y su uso como fármacos

5 La presente invención se refiere a indanil aminos de fórmula general (I), con las definiciones de R¹ a R⁵ y A y B dadas más abajo en el texto, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o sus mezclas en cualquier proporción y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, y su uso como agentes farmacéuticos.



10

La NO-sintasa endotelial (eNOS, NOS-III) pertenece a un grupo de tres isoenzimas que producen óxido nítrico (NO) por oxidación de arginina. El NO liberado endotelialmente es primordial en diversos mecanismos cardiovasculares fundamentales. Tiene un efecto vasodilatador que inhibe la agregación de plaquetas, la adhesión de leucocitos al endotelio y la proliferación de células de músculo liso de la íntima.

15

La NO-sintasa endotelial está sujeta a regulación fisiológica y patofisiológica tanto a nivel transcripcional como a nivel post-transcripcional. La enzima una vez presente en el endotelio puede experimentar activación dependiente de calcio e independiente de calcio a través de la fosforilación de aminoácidos específicos, pero también por interacciones directas con proteínas específicas. Los estimuladores de esta liberación de NO, habitualmente transitoria, son arginina extracelular, 17β-estrógeno y el estímulo mecánico ejercido sobre la superficie luminal del endotelio por el flujo sanguíneo (esfuerzo cortante). Adicionalmente, este último conduce a regulación de eNOS a nivel transcripcional. Así, por ejemplo, Sessa et al. (Circ. Research 74 (1994) 349-353) fueron capaces de obtener un incremento acusado en ecNOS por medio de entrenamiento con esfuerzo y el incremento en el esfuerzo cortante asociado con ello.

20

25

No está demostrado con plena certeza que la regulación a nivel post-transcripcional tenga interés *in vivo*. Así, por ejemplo, la administración de una dosis elevada de arginina

va seguida solamente por una mejora transitoria en la vasorrelajación dependiente del endotelio en pacientes con cardiopatía coronaria.

Por otro lado, la trascendencia de la regulación por incremento de la proteína eNOS está científicamente aceptada. De este modo, hay descubrimientos que indican que las propiedades protectoras del inhibidor de HMG-CoA-reductasa conocido como simvastatina, pueden atribuirse, tanto a la disminución del nivel de lípidos, como también parcialmente a un incremento en la expresión de eNOS *in vivo* (Endres et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 8880-8885). Adicionalmente, se conoce que las mutaciones puntuales individuales en la región 5'-flanqueante del gen de eNOS ("promotor de eNOS") y la reducción en la tasa de transcripción del gen de eNOS vinculada con ella, está asociada con un incremento en el riesgo de espasmos coronarios en la población japonesa (Nakayama et al., Circulation 99 (1999) 2864-2870).

Por tanto, la hipótesis actual es que los mecanismos transcripcionales y post-transcripcionales de la regulación de eNOS se ven seriamente alterados en gran cantidad de trastornos, especialmente en los trastornos cardiovasculares. Incluso en etapas muy tempranas de una amplia gama de trastornos cardiovasculares, es posible que una disfunción de este tipo en el endotelio que reviste los vasos sanguíneos conduzca a una deficiencia de NO bioactivo, lo que se manifiesta como progreso del trastorno en forma de cambios patofisiológicos y morfológicos mensurables. Así, las etapas críticas en la aterogénesis precoz son aceleradas por una disminución en la liberación de NO endotelial, tal como, por ejemplo, la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, el reclutamiento y el depósito de monocitos en la íntima de los vasos, y la proliferación de células de la íntima. Una consecuencia de la aterogénesis es la formación de placas en el interior de los vasos sanguíneos, lo que puede conducir a su vez, a través de una disminución en el esfuerzo cortante, a una disminución adicional en la liberación de NO endotelial y un deterioro adicional de la patología. Como el NO endotelial es también un vasodilatador, un descenso de su nivel también conduce con frecuencia a hipertensión, lo que puede causar daño en otros órganos, como factor de riesgo independiente.

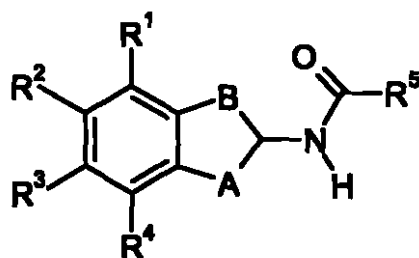
El objeto de una estrategia terapéutica para el tratamiento de estos trastornos debe, en consecuencia, interrumpir esta cadena de eventos mediante incremento de la expresión de NO endotelial. Los experimentos de transferencia génica que conducen *in vitro* a sobreexpresión de NO-sintasa en vasos previamente dañados son en efecto capaces de contrarrestar los procesos descritos y son pues evidencia del acierto de esta estrategia (Varenne et al., Hum. Gene Ther. 11 (2000) 1329).

Algunos compuestos de bajo peso molecular que, en cultivos celulares, pueden conducir a un efecto directo sobre la transcripción y expresión de eNOS están descritos en la bibliografía. Las estatinas, que ya han sido mencionadas, son, sin embargo, las únicas sustancias para las que ha sido posible hasta la fecha indicar dicho incremento en eNOS *in vivo* como efecto secundario. En vista del espectro conocido de efectos secundarios para esta clase de sustancias, no está claro, sin embargo, en qué medida está presente este efecto en una dosis toxicológicamente no problemática.

Liao et al. reivindican en las Solicitudes Internacionales de Patente WO 99/47153 y WO 00/03746 el uso de inhibidores de rhoGTPasa y agentes que influyen en la organización del citoesqueleto de actina para incrementar el nivel de eNOS en células endoteliales y para la terapia de diversos trastornos tales como, por ejemplo, ataques de apoplejía o hipertensión pulmonar, sin indicar, sin embargo, un modo específico de conseguir esto.

Así, existe una fuerte demanda de compuestos que eleven la expresión de eNOS en células endoteliales. El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que presenten esta capacidad.

Este objeto se obtiene con indanil aminas aciladas en cualquiera de sus formas estereoisómeras o sus mezclas en cualquier proporción o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la fórmula general (I).



(I)

En la fórmula (I) anterior,

R¹ y R⁴ se seleccionan, independientemente uno de otro, del grupo formado por: H, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ y alquinilo C₂-C₁₀ no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, OH, alcoxi C₁-C₈, alquil (C₁-C₈)mercapto, CN, COOR⁶, CONR⁷R⁸ y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃; fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halóge-

nos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ; R^9CO ; $CONR^{10}R^{11}$; $COOR^{12}$; CF_3 ; halógenos; pseudohalógenos; $NR^{13}R^{14}$; OR^{15} ; $S(O)_mR^{16}$; $SO_2NR^{17}R^{18}$; y NO_2 ;

R^2 y R^3 se seleccionan, independientemente uno de otro, a partir del grupo formado por: H, halógenos, pseudohalógenos; alquilo C_1-C_{10} no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por OH, fenilo y heteroarilo; OH; alcoxi C_1-C_{10} ; fenoxi; $S(O)_mR^{19}$; CF_3 ; CN; NO_2 ; alquil (C_1-C_{10})amino; di-alquil (C_1-C_{10})amino; alquil (C_1-C_6)-CONH-; fenil-CONH- y fenil- SO_2-O - no sustituidos y al menos monosustituidos; cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, CH_3 y metoxi; alquil (C_1-C_6) SO_2-O -; alquil (C_1-C_6)CO no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, di-alquil (C_1-C_3)amino, pirrolidinilo y piperidinilo; y fenil-CO, cuya parte fenilo puede estar sustituida con uno o más sustituyentes del grupo formado por alquilo C_1-C_3 , halógenos y metoxi;

15

A se selecciona del grupo formado por CH_2 , $CHOH$ y CH -(alquilo C_1-C_3);

B se selecciona del grupo formado por CH_2 y CH -(alquilo C_1-C_3);

R^5 es un grupo Ar o un grupo Hetar, ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos; pseudohalógenos; NH_2 ; alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , alquil (C_1-C_{10})amino y di-alquil (C_1-C_{10})amino no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, OH, alcoxi C_1-C_8 , ariloxi, alquil (C_1-C_8)mercapto, NH_2 , alquil (C_1-C_8)amino y di-alquil (C_1-C_8)amino; alcanodiflo C_3-C_5 ; fenilo; heteroarilo; alquilo C_1-C_4 sustituido con arilo o heteroarilo; CF_3 ; NO_2 ; OH; fenoxi; benciloxi; alquil (C_1-C_{10})COO; $S(O)_mR^{20}$; SH; fenilamino; bencilamino; alquil (C_1-C_{10})-CONH; alquil (C_1-C_{10})-CON-alquilo (C_1-C_4); fenil-CONH-; fenil-CON-alquilo (C_1-C_4); heteroaril-CONH-; heteroaril-CON-alquilo (C_1-C_4); alquil (C_1-C_{10})-CO; fenil-CO; heteroaril-CO; CF_3 -CO; $-OCH_2O-$; $-OCF_2O-$; $-OCH_2CH_2O-$; $-CH_2CH_2O-$; $COOR^{21}$; $CONR^{22}R^{23}$; $CNH(NH_2)$; $SO_2NR^{24}R^{25}$; $R^{26}SO_2NH-$; $R^{27}SO_2N$ -alquilo (C_1-C_6); y heterociclos mononucleares, alifáticos, saturados y al menos monoinsaturados, de 5 a 7 miembros, que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , OH, oxo y CF_3 , donde dichos heterociclos pueden estar opcionalmente condensados con dicho grupo Ar o dicho grupo HetAr, donde todos

35

los grupos arilo, heteroarilo, fenilo, que contienen arilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están presentes opcionalmente en dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o dicho grupo HetAr, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

R⁶ se selecciona del grupo formado por:

H; alquilo C₁-C₁₀, que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, alcoxi C₁-C₄ y di-alquil (C₁-C₈)amino; aril-alquilo (C₁-C₄) y heteroaril-alquilo (C₁-C₄), que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alcoxi C₁-C₄ y di-alquil (C₁-C₆)amino;

R⁷ se selecciona del grupo formado por:

H; alquilo C₁-C₁₀ que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, alcoxi C₁-C₈, di-alquil (C₁-C₈)amino y fenilo; fenilo; indanilo; y heteroarilo; y donde cada uno de los grupos aromáticos mencionado anteriormente puede ser no sustituido o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

R⁸ es H o alquilo C₁-C₁₀;

R⁹ se selecciona del grupo formado por: alquilo C₁-C₁₀ que puede ser no sustituido o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por: F, alcoxi (C₁-C₄), di-alquil (C₁-C₃)amino; y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógenos, pseudohalógenos y CF₃;

R¹⁰, independientemente, tiene el mismo significado que R⁷;

R¹¹, independientemente, tiene el mismo significado que R⁸;

R¹², independientemente, tiene el mismo significado que R⁶;

R¹³ se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C₁-C₆; fenilo, bencilo, heteroarilo, alquil (C₁-C₆)-CO, fenil-CO y heteroaril-CO no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyen-

tes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

R¹⁴, independientemente, tiene el mismo significado que R¹³;

5

R¹⁵ se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C₁-C₁₀; alcoxi (C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃ y bencilo, fenilo y heteroarilo sustituidos y no sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

10

R¹⁶ se selecciona del grupo formado por: alquilo C₁-C₁₀ que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, OH, alcoxi C₁-C₈, ariloxi, alquil (C₁-C₈)mercapto, alquil (C₁-C₈)amino y di-alquil (C₁-C₈)amino; CF₃ y fenilo y heteroarilo sustituido y no sustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

15

R¹⁷, independiente, tiene el mismo significado que R⁷;

20

R¹⁸, independiente, tiene el mismo significado que R⁸;

R¹⁹, independiente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

R²⁰, independiente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

25

R²¹, independiente, tiene el mismo significado que R⁶;

R²², independiente, tiene el mismo significado que R⁷;

30

R²³, independiente, tiene el mismo significado que R⁸;

R²⁴, independiente, tiene el mismo significado que R⁷;

R²⁵, independiente, tiene el mismo significado que R⁸;

35

R²⁶, independiente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

R^{27} , independiente, tiene el mismo significado que R^{16} ;

heteroarilo es un heterociclo mono- o bicíclico, aromático de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

el grupo Hetar es un heterociclo mono- o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

arilo es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

el grupo Ar es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

m es 0, 1 ó 2;

15

con la condición de que, en caso de que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 sean todos H, R^5 no es fenilo no sustituido, piridilo no sustituido, fenilo monosustituido con halógeno, 5-cloro-2-etoxifenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 5-bromo-2-metoxifenilo, o quinoxalin-2-ilo; en caso de que R^5 sea fenilo, A no es CHOH, R^1 no es metoxi o metilo, R^2 no es metilo o B no es CH-CH₃; en caso de que R^2 sea NO₂, R^5 no es 3-clorofenilo.

20

Si, en los compuestos de fórmula (I), pueden estar presentes varias veces ciertos grupos o sustituyentes tales como, por ejemplo, arilo, heteroarilo, alquilo, etc., todos ellos, independientemente unos de otros, tienen los significados indicados y por tanto, en cada caso individual, pueden ser idénticos o diferentes unos de otros. Un ejemplo es el grupo dialquil (C₁-C₁₀)amino en el que los sustituyentes alquilo pueden ser iguales o diferentes.

25

Los restos alquilo, alquenilo y alquinilo pueden ser lineales o ramificados, acíclicos o cíclicos. Esto se aplica también cuando forman parte de otros grupos, por ejemplo, en grupos alcoxi, alcóxicarbonilo, o cuando están sustituidos.

30

Ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, los n-isómeros de estos restos, isopropilo, isobutilo, isopentilo, sec-butilo, terc-butilo, neopentilo, 3,3-dimetilbutilo. El término alquilo también incluye aquí expresamente restos cicloalquilo y restos cicloalquilalquilo (alquilo sustituido con cicloalquilo) que contienen al menos tres átomos de carbono. Ejemplos de tales restos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

35

Todos los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más restos alquilo (C_1-C_4) iguales o diferentes, en particular metilo. Ejemplos de restos cicloalquilo sustituidos son 4-metilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo o 2,3-dimetilciclopentilo. Además, salvo indicación en contrario, el término alquilo también incluye aquí restos alquilo no sustituidos así como restos alquilo que están sustituidos con uno o más, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro, restos iguales o diferentes, por ejemplo grupos arilo. En restos alquilo sustituidos, por ejemplo arilalquilo, hidroxialquilo tal como alquil (C_1-C_3)-OH o alcoxialquilo tal como alquil (C_1-C_3)-O-alquilo (C_1-C_4), los sustituyentes pueden estar presentes en cualquier posición deseada.

Ejemplos de grupos alquenilo y alquinilo son el resto vinilo, el resto 1-propenilo, el resto 2-propenilo (resto alilo), el resto 2-butenilo, el resto 2-metil-2-propenilo, el resto 3-metil-2-butenilo, el resto etinilo, el resto 2-propinilo (resto propargilo), el resto 2-butinilo o el resto 3-butinilo. El término alquenilo también incluye aquí expresamente restos cicloalquenilo y restos cicloalquenilalquilo (alquilo sustituido con cicloalquenilo) que contienen al menos tres átomos de carbono. Ejemplos de restos cicloalquenilo son ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Todos los grupos cicloalquenilo pueden estar sustituidos con uno o más restos alquilo (C_1-C_4) iguales o diferentes, en particular metilo. Además, salvo indicación en contrario, el término alquenilo y alquinilo también incluye restos alquenilo y alquinilo no sustituidos así como restos alquenilo y alquinilo que están sustituidos con uno o más, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro, restos iguales o diferentes, por ejemplo grupos arilo. En los restos alquenilo y alquinilo sustituidos, por ejemplo arilalquenilo, hidroxialquenilo tal como alquenil (C_2-C_3)-OH o alcoxialquenilo tal como (alquil C_1-C_3)-O-(alquenilo C_2-C_4), los sustituyentes pueden estar presentes en cualquier posición deseada.

Ejemplos de alcanodifilo C_3-C_3 son grupos $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

Salvo indicación en contrario, los restos fenilo, los restos naftilo e indanilo y los restos heterociclilo (incluidos los restos heteroarilo) mencionados anteriormente pueden estar no sustituidos o pueden llevar uno o más, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro, de los sustituyentes indicados en la definición anterior que pueden estar en cualquier posición deseada. Si en los compuestos de fórmula (I) están presentes grupos nitro como sustituyentes, en total sólo están presentes preferiblemente hasta dos grupos nitro en la molécula. En los restos fenilo monosustituidos, el sustituyente puede estar en posición 2, posición 3 o posición 4, en los restos fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden estar en posición 2,3, posición 2,4, posición 2,5, posición 2,6, posición 3,4 o posición 3,5. En los restos fenilo

- trisustituídos, los sustituyentes pueden estar en posición 2,3,4, posición 2,3,5, posición 2,3,6, posición 2,4,5, posición 2,4,6 o posición 3,4,5. En los restos fenilo con cuatro sustituyentes, éstos pueden estar en posición 2,3,4,5, posición 2,3,4,6 o posición 2,3,5,6. Tolilo (= metilfenilo) puede ser 2-tolilo, 3-tolilo o 4-tolilo. Naftilo puede ser 1-naftilo o 2-naftilo.
- 5 En los restos 1-naftilo monosustituídos, el sustituyente puede estar en posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7 o posición 8, en los restos 2-naftilo monosustituídos, los sustituyentes pueden estar en posición 1, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7 o posición 8. En radicales naftilo con mayor grado de sustitución, por ejemplo radicales 1-naftilo o 2-naftilo que pueden llevar dos o tres sustituyentes, los
- 10 sustituyentes también pueden estar situados en todas las posiciones posibles. Los restos indanilo incluyen indan-1-ilo e indan-2-ilo, que pueden estar no sustituídos o llevar uno o más de los sustituyentes indicados. En el caso de que los restos indanilo estén sustituídos, el o los sustituyentes pueden estar en cualquiera de las posiciones posibles.

- Las definiciones anteriores, así como las definiciones siguientes que se refieren a
- 15 restos monovalentes, se aplican igualmente a los restos divalentes fenileno, naftileno y heteroarileno. Los restos divalentes pueden estar unidos a los grupos adyacentes por cualquier átomo de carbono del anillo. En el caso del resto fenileno, éstos pueden estar en posición 1,2 (ortofenileno), posición 1,3 (metafenileno) o posición 1,4 (parafenileno). En el caso de un resto naftileno, los enlaces libres pueden estar en posición 1,2 (= 1,2-naftileno o
- 20 1,2-naftalinodifilo) o en posición 1,3, posición 1,4, posición 1,5, posición 1,6, posición 1,7, posición 1,8, posición 2,3, posición 2,6 o posición 2,7. En el caso de los anillos aromáticos de 5 miembros, que contienen un heteroátomo tales como, por ejemplo, tiofeno o furano, los dos enlaces libres pueden estar en posición 2,3, posición 2,4, posición 2,5 o posición 3,4. Un resto divalente derivado de piridina puede ser 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-
- 25 piridinadifilo. En el caso de restos divalentes asimétricos, la presente invención incluye todos los isómeros de posición, es decir, en el caso de un resto 2,3-piridinadifilo, por ejemplo, incluye el compuesto en el que un grupo adyacente está presente en posición 2 y el otro grupo adyacente está presente en posición 3 así como el compuesto en el que un grupo adyacente está presente en posición 3 y el otro grupo adyacente está presente en posición 2.

- 30 Salvo indicación en contrario, los restos heteroarilo, restos heteroarileno, restos heterociclilo y anillos que están formados por dos grupos unidos a un nitrógeno, se derivan preferiblemente de heterociclos que contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes; más preferiblemente se derivan de heterociclos que contienen uno, dos o tres, en particular uno o dos, heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes.
- 35 tes. Salvo indicación en contrario, los heterociclos pueden ser monocíclicos o policíclicos, por ejemplo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos. Preferiblemente, son monocíclicos o

bicíclicos. Preferiblemente, los anillos son anillos de 5 miembros, anillos de 6 miembros o anillos de 7 miembros. Ejemplos de sistemas heterocíclicos, monocíclicos y bicíclicos de los que pueden derivarse los restos que figuran en los compuestos de fórmula (I), son pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,3-dioxol, 1,3-oxazol (= oxazol), 1,2-oxazol (= isoxazol), 1,3-tiazol (= tiazol), 1,2-tiazol (= isotiazol), tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirano, tiopirano, 1,4-dioxina, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,4,5-tetrazina, azepina, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, 1,3-oxazepina, 1,3-tiazepina, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, benzoimidazol, benzodioxol, quinolina, isoquinolina, cinnolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, tienotiofenos, 1,8-naftiridina y otras naftiridinas, pteridina, o fenotiazina, cada uno de ellos en forma saturada (forma perhidro) o en forma parcialmente insaturada (por ejemplo en la forma dihidro o en la forma tetrahidro) o en una forma con el máximo grado de insaturación, en caso de que las respectivas formas sean conocidas o estables. El término "arilo" y el término "heteroarilo", como se utilizan aquí, comprende restos bicíclicos en los que ambos ciclos son restos aromáticos así como bicíclicos, en los que sólo es aromático un ciclo. Independientemente, lo mismo se aplica al término "grupo Ar" o al término "grupo Hetar", respectivamente. Heterociclos adecuados incluyen, por ejemplo, los heterociclos saturados pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina y tiomorfolina. El grado de saturación de los grupos heterocíclicos se indica en sus definiciones individuales. Los heterociclos insaturados pueden contener, por ejemplo, uno, dos o tres dobles enlaces dentro del sistema de anillos. En particular, los anillos de 5 miembros y los anillos de 6 miembros también pueden ser aromáticos.

Los sustituyentes que se pueden derivar de estos heterociclos pueden unirse por cualquier átomo de carbono adecuado. Los restos derivados de heterociclos que contienen nitrógeno pueden llevar un átomo de hidrógeno o un sustituyente en un átomo de nitrógeno del anillo, y ejemplos incluyen restos pirrol, imidazol, pirrolidina, morfolina, piperazina, etc. Los restos heterocíclicos que contienen nitrógeno también pueden estar unidos por un átomo de nitrógeno del anillo, en particular si el resto heterocíclico respectivo está unido a un átomo de carbono. Por ejemplo, un resto tienilo puede estar presente un resto 2-tienilo o un resto 3-tienilo, un resto furilo puede estar presente como un resto 2-furilo o un resto 3-furilo, un resto piridilo puede estar presente como un resto 2-piridilo, un resto 3-piridilo o un resto 4-piridilo, un resto piperidinilo puede estar presente como un resto 1-piperidinilo (= resto piperidino), un resto 2-piperidinilo, un resto 3-piperidinilo o un resto 4-piperidinilo, un resto tiomorfolinilo puede estar presente como un resto 2-tiomorfolinilo, un resto 3-tiomorfolinilo o un resto 4-tiomorfolinilo (= tiomorfolino). Un resto derivado de

1,3-tiazol o imidazol que está unido a través de un átomo de carbono puede estar unido por la posición 2, la posición 4 o la posición 5.

En caso de que el grupo heterocíclico esté sustituido, puede llevar uno o más, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes iguales o diferentes. Los sustituyentes de los heterociclos pueden estar presentes en cualquier posición deseada, por ejemplo en un resto 2-tienilo o resto 2-furilo en posición 3 y/o en posición 4 y/o en posición 5, en un resto 3-tienilo o resto 3-furilo en posición 2 y/o en posición 4 y/o en posición 5, en un resto 2-piridilo en posición 3 y/o en posición 4 y/o en posición 5 y/o en posición 6, en un resto 3-piridilo en posición 2 y/o en posición 4 y/o en posición 5 y/o en posición 6, en un resto 4-piridilo en posición 2 y/o en posición 3 y/o en posición 5 y/o en posición 6. Los heterociclos adecuados que contienen nitrógeno también pueden estar presentes como N-óxidos o como sales cuaternarias que contienen un ion contrario que se deriva de un ácido farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, los restos piridilo pueden estar presentes como N-óxidos de piridina.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor o cloro.

Ejemplos de pseudohalógenos son CN y N₃, un pseudohalógeno preferido es CN.

La presente invención incluye todas las formas estereoisómeras de los compuestos de fórmula (I). Los centros de asimetría que están presentes en los compuestos de fórmula (I), independientemente unos de otros, tienen configuración S o configuración R. La invención incluye todos los posibles enantiómeros y diastereómeros y mezclas de dos o más estereoisómeros, por ejemplo mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, en todas las proporciones. Así, los compuestos de acuerdo con la presente invención que pueden existir como enantiómeros pueden estar presentes en forma enantiómeramente pura, tanto como antípodas levorrotatorias y dextrorrotatorias, en forma de racematos y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las proporciones. En el caso de isomería cis-trans, la invención incluye tanto la forma cis como la forma trans así como mezclas de estas formas en todas las proporciones. Todas estas formas constituyen un objeto de la presente invención. La preparación de estereoisómeros individuales se puede llevar a cabo, si se desea, por separación de una mezcla por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización, por el uso de materiales de partida uniformes desde el punto de vista estereoquímico para la síntesis o por síntesis estereoselectiva. Opcionalmente, se puede llevar a cabo una modificación antes de la separación de estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros se puede llevar a cabo en la fase de los compuestos de fórmula (I) o en la fase de un intermedio durante la síntesis. La presente invención incluye también todas las formas tautómeras de los compuestos de fórmula (I).

En caso de que los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) contengan uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus correspondientes sales farmacéutica o toxicológicamente aceptables, en particular sus sales utilizables farmacéuticamente. Así, los compuestos de fórmula (I) que contienen grupos ácidos pueden estar
5 presentes en estos grupos y se pueden utilizar de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalino-térreos o sales de amonio. Como ejemplos más precisos de dichas sales, se incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoníaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de fórmula (I)
10 que contienen uno o más grupos básicos, es decir grupos que pueden ser protonados, se pueden presentar y se pueden utilizar de acuerdo con la invención en forma de sus sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalenodisulfónicos, ácido oxálico,
15 ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido píválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico y otros ácidos conocidos por los expertos en la técnica. Si los compuestos de fórmula
20 (I) contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, las sales internas o betaínas (iones híbridos). Las respectivas sales de acuerdo con la fórmula (I) se pueden obtener por métodos convencionales que son conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo poniéndolos en contacto con un ácido o base orgánico o inorgánico en un disolvente o dispersante,
25 o por intercambio aniónico o intercambio catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de fórmula (I) que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son adecuadas directamente para uso en fármacos pero que se pueden utilizar, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

30 La presente invención incluye además todos los solvatos de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo hidratos o aductos con alcoholes, metabolitos activos de los compuestos de fórmula (II), y también derivados y profármacos de los compuestos de fórmula (I) que contienen grupos fisiológicamente tolerables y escindibles, por ejemplo ésteres, amidas y compuestos en los que el grupo NH representado en la fórmula (I) está reemplazado por un grupo N-alquilo, tal como N-metilo, o por un grupo N-acilo, tal como N-
35

- 13 -

acetilo o N-argininilo, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables formadas sobre grupos funcionales presentes en el grupo N-acilo.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) son los compuestos en que uno o más restos contenidos en ellos tienen los significados dados más adelante, siendo objeto de la presente invención todas las combinaciones de definiciones de sustituyentes preferidos. Con respecto a todos los compuestos preferidos de fórmulas (I), la presente invención también incluye todas las formas estereoisómeras y sus mezclas en todas las proporciones, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En realizaciones preferidas de la presente invención, los sustituyentes R^1 a R^5 , A y B y los grupos arilo y heteroarilo de la fórmula (I) independientemente unos de otros tienen los siguientes significados. Por tanto, uno o más de los sustituyentes R^1 a R^5 y A y B pueden tener los significados preferidos, los significados más preferidos, los significados aun más preferidos, los significados sumamente preferidos, o los significados particularmente preferidos dados más abajo.

15

R^1 se selecciona preferiblemente del grupo formado por: H, alquilo C_1 - C_4 ; alcoxi C_1 - C_4 ; CF_3 ; halógenos; pseudohalógenos; (alquil C_1 - C_4)- $S(O)_m$; y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1 - C_3 , alcoxi C_1 - C_3 y CF_3 , donde heteroarilo se selecciona del grupo formado por heterociclos de 5 y 6 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O, y S; más preferiblemente R^1 es H, halógeno o alquilo C_1 - C_4 .

Preferiblemente, R^2 se selecciona del grupo formado por: H; halógenos; pseudohalógenos y alquilo C_1 - C_3 ; más preferiblemente R^2 es H.

Preferiblemente, R^3 se selecciona del grupo formado por: H; halógenos; pseudohalógenos y alquilo C_1 - C_3 ; más preferiblemente, R^3 es H.

Preferiblemente, R^4 se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C_1 - C_4 ; alcoxi C_1 - C_4 y CF_3 ; halógenos; pseudohalógenos; (alquil C_1 - C_4)- $S(O)_m$; y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1 - C_3 , alcoxi C_1 - C_3 y CF_3 , donde heteroarilo se se-

30

selecciona del grupo formado por heterociclos de 5 y 6 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S; más preferiblemente, R^4 es H, halógeno o alquilo C_1-C_4 ; lo más preferiblemente, R^4 es H.

- 5 En particular, R^1 a R^4 son cada uno H.

Preferiblemente, A se selecciona del grupo formado por CH_2 y $CHOH$; en particular, A es CH_2 .

- 10 B se selecciona preferiblemente del grupo formado por CH_2 y $CH-CH_3$; B es en particular CH_2 .

- Preferiblemente, R^3 se selecciona del grupo formado por: un grupo Ar o un grupo Heter, ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: halógenos; CN ; NH_2 ; alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxí C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6)amino y di-(alquil C_1-C_6)amino no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, alcoxí C_1-C_6 , fenoxi, (alquil C_1-C_6)mercapto, NH_2 , (alquil C_1-C_6)amino y di-alquil (C_1-C_6)amino; alcanodifilo C_3-C_5 ; fenilo; heteroarilo; alquilo C_1-C_2 sustituido con fenilo o heteroarilo; CF_3 ; OH; fenoxi; benciloxi; (alquil C_1-C_6)COO; $S(O)_m$ (alquilo C_1-C_6); $S(O)_m$ -fenilo; $S(O)_m$ -heteroarilo; SH; fenilamino; bencilamino; (alquil C_1-C_6)CONH-; (alquil C_1-C_6)CON(alquilo C_1-C_4)-; fenil-CONH-; fenil-CON(alquilo C_1-C_4)-; heteroaril-CONH-; heteroaril-CON(alquilo C_1-C_4)-; (alquil C_1-C_6)CO; fenil-CO; heteroaril-CO; CF_3 -CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(alquilo C_1-C_6); -CONH₂; -CONH(alquilo C_1-C_6); -CON(di-(alquilo C_1-C_6)); CNH(NH_2); -SO₂NH₂; -SO₂NH(alquilo C_1-C_6); -SO₂NH(fenilo); -SO₂N(di-(alquilo C_1-C_6)); (alquil C_1-C_6)SO₂NH-; (alquil C_1-C_6)SO₂N(alquilo C_1-C_6)-; fenil-SO₂NH-; fenil-SO₂N(alquilo C_1-C_6)-; heteroaril-SO₂NH-; heteroaril-SO₂N(alquilo C_1-C_6)-; y heterociclos de 5 a 7 miembros mononucleares, alifáticos, saturados o al menos monoinsaturados, que contienen uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxí C_1-C_3 , OH, oxo y CF_3 , donde dichos heterociclos pueden estar condensados opcionalmente con dicho grupo Ar o dicho grupo Heter, donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están presentes opcionalmente

en dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o de dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

- 5 Más preferiblemente, R⁵ se selecciona del grupo formado por: fenilo o un grupo Hetar, ambos de los cuales pueden ser no sustituidos y llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: halógenos; CN; NH₂; alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₃, (alquil C₁-C₄)amino y di-(alquil C₁-C₄)amino, no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, alcoxi
- 10 C₁-C₃, (alquil C₁-C₃)mercapto y NH₂; alcanodilo C₃-C₅; fenilo; heteroarilo; alquilo C₁-C₂ sustituido con fenilo o heteroarilo; CF₃; OH; (alquil C₁-C₄)COO; S(O)_m(alquilo C₁-C₄); (alquil C₁-C₄)-CONH-; (alquil C₁-C₄)-CON(alquilo C₁-C₄); (alquil C₁-C₄)-CO; fenil-CO; heteroaril-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(alquilo C₁-C₄); -CONH₂; -CONH(alquilo C₁-C₄); -CON(di-(alquilo C₁-C₄)); CNH(NH₂);
- 15 -SO₂NH₂; -SO₂NH(alquilo C₁-C₄); -SO₂NH(fenilo); -SO₂N(di-(alquilo C₁-C₄)); (alquil C₁-C₄)SO₂NH-; (alquil C₁-C₄)SO₂N(alquilo C₁-C₄); y heterociclos de 5 a 7 miembros, mononucleares, alifáticos, saturados o al menos monoinsaturados, que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alquilo
- 20 C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, OH, oxo y CF₃, donde dichos heterociclos pueden estar condensados opcionalmente con dicho fenilo o dicho grupo Hetar; donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están presentes opcionalmente en dichos sustituyentes de dicho fenilo o dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos,
- 25 alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

- Aún más preferiblemente, R⁵ se selecciona del grupo formado por: fenilo o un grupo Hetar, ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: F; Cl; Br; alquilo C₁-C₃; alcoxi C₁-C₃-metilo; 2-amino-3,3,3-
- 30 trifluoropropilo; CF₃; alcanodilo C₃-C₅; fenilo; heteroarilo; bencilo; heteroarilmetilo; OH; alcoxi C₁-C₃; fenoxi; trifluorometoxi; 2,2,2-trifluoroetoxi; (alquil C₁-C₄)COO; (alquil C₁-C₃)mercapto; fenilmercapto; (alquil C₁-C₃)sulfonilo; fenilsulfonilo; NH₂; (alquil C₁-C₄)amino; di-(alquil C₁-C₄)amino; (alquil C₁-C₃)-CONH-; (alquil C₁-C₃)-SO₂NH-; (alquil C₁-C₃)-CO; fenil-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(alquilo C₁-C₄); -CONH₂;
- 35 -CONH(alquilo C₁-C₄); -CON(di-(alquilo C₁-C₄)); CN; -SO₂NH₂; -SO₂NH(alquilo C₁-C₄);

-SO₂N(di-(alquilo C₁-C₄)); pirrolidinilo; piperidinilo; morfolinilo y tiomorfolinilo; donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están presentes opcionalmente en dichos sustituyentes de dicho fenilo o dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por
5 halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

Lo más preferiblemente, R⁵ se selecciona del grupo formado por: 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-(alcoxi C₁-C₃)fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-cloro-2-
10 metilfenilo, 2-hidroxi-4-metilfenilo, 2-hidroxi-4-etoxifenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 4-fenoxifenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]-dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-fluorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 1-metil-3-oxo-
15 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-ilo, 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(2-hidroxi-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-(4-cianofenil)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2,4-dimetiloxazol-5-ilo, 2,4-dimetilpirimidin-5-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrolilo, 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilo, 2,6-dicloropirid-3-ilo, 2,6-dimetoxipirid-3-ilo, 2,6-
20 dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-4,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-6-cloropirid-3-ilo, 2-amino-pirid-3-ilo, 2-cloro-6-metilpirid-3-ilo, 2-cloropirid-4-ilo, 2-ciclopropil-4-metil-tiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metiltiazol-5-ilol, 2-dimetilaminopirid-4-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 2-hidroxi-6-metil-pirid-3-ilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metil-3H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metilpirid-3-ilo, 2-metil-6-trifluorometilpirid-3-ilo, 2-metiltiazol-5-
25 ilo, 2-morfolin-4-il-piridin-4-ilo, 2-morfolin-4-il-pirimidin-5-ilo, 2-pirrolidin-1-ilpiridin-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3-amino-5,6-dimetilpirazin-2-ilo, 3-amino-5-metilpirazin-2-ilo, 3-aminopirazin-2-ilo, 3-dimetilamino-4-metilfenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3H-benzoimidazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 3-metanosulfonilamino-2-metilfenilo, 3-metanosulfonilaminofenilo, 3-metilisoxazol-4-ilo, 3-morfolin-4-ilfenilo, 3-piperidin-1-il-
30 fenilo, 3-pirrolidin-1-ilfenilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, 4,6-dimetilpirid-3-ilo, 4-amino-2-etilsulfanilpirimidin-5-ilo, 4-amino-2-metilpirimidin-5-ilo, 4-cloro-3-metanosulfonilaminofenilo, 4-cloro-3-sulfamoilfenilo, 4-metil-3-metilaminofenilo, 4-metiltiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metanosulfonil-2-metilfenilo, 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 5-
35 metilpirid-3-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-cianopirid-3-ilo, 6-dimetilaminopirid-3-ilo, 6-etinilpirid-3-ilo, 6-metoximetilpirid-3-ilo, 6-metoxipirid-3-ilo, 6-metil-

2-metilaminopirid-3-ilo, 6-metilaminopirazin-2-ilo, 6-metilpirid-3-ilo, 6-morfolin-4-il-
 pirid-3-ilo, 6-pirrolidin-1-ilpirid-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, 6-trifluorometilpirid-3-
 ilo, pirimidin-4-ilo, 4-metilsulfanilfenilo, 4-etilsulfanilfenilo, 3-metoxycarbonilfenilo, 4-
 metoxycarbonilfenilo, 3-etoxycarbonilfenilo, 4-etoxycarbonilfenilo, 2-bromo-4-clorofenilo,
 5 2,3-diclorofenilo, 3-cloro-4-(propano-2-sulfonil)tiofen-2-ilo, 4-bromo-2-clorofenilo, 4-
 metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 2-metiltiofen-3-ilo, 3-cloro-4-
 metiltiofen-2-ilo, 5-bromotiofen-2-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 4-metil-
 tiofen-2-ilo, 3-metiltiofen-2-ilo, 5-acetiltiofen-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 4-
 trifluorometilfenilo, 4-etilaminofenilo, 4-metilaminofenilo, 2-aminofenilo, 4-bromo-2-
 10 fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 4-cloro-3-metilfenilo, 2-cloro-3-metil-
 fenilo, 2-metilfenilo, 2-acetoxi-4-metilfenilo, 2-acetoxi-4-etoxifenilo, 2-acetoxi-4-metoxi-
 fenilo, 4-trifluorometilsulfanilfenilo, naftaleno-2-ilo, 1,1-dimetilindan-4-ilo, 3-isobutiril-
 aminofenilo, 3-(2,2-dimetilpropionilamino)fenilo, 2-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-bromo-
 5-metiltiofen-2-ilo, 3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilo y 3,4-diclorobenzo[b]tiofen-2-ilo.

15

Preferiblemente, heteroarilo es un heterociclo mono- o bicclico aromático, de 5 a 10
 miembros, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por
 N, O y S; lo más preferiblemente, heteroarilo se selecciona del grupo formado por: furilo,
 pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piri-
 20 dazinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo,
 quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofe-
 nilo e indazolilo.

Preferiblemente, el grupo Hetar es un heterociclo mono- o bicclico, aromático, de 5 a 10
 25 miembros, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por
 N, O y S; lo más preferiblemente, el grupo Hetar se selecciona del grupo formado por: furi-
 lo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo,
 puridazinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazo-
 lilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzo-
 30 tiofenilo e indazolilo.

Arilo es preferiblemente fenilo.

m es preferiblemente 0 ó 2.

Los compuestos de fórmula (I) en los que algunos o todos de los grupos mencionados anteriormente tienen los significados preferidos, los significados más preferidos, los significados aún más preferidos, los significados sumamente preferidos o los significados preferidos en particular, definidos anteriormente, también son objeto de la presente invención.

Los compuestos sumamente preferidos de acuerdo con la fórmula general (I), en cualquiera de sus formas estereoisómeras o mezclas de las mismas en cualquier proporción o las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, se seleccionan del grupo formado por:

N-indan-2-il-4-trifluorometilbenzamida, indan-2-ilamida de ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico, 2-hidroxi-N-indan-2-il-4-metilbenzamida, 4-etilsulfanil-N-indan-2-il-benzamida, indan-2-ilamida de ácido 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 1H-indol-6-carboxílico, éster 2-(indan-2-ilcarbamoil)-5-metilfenílico de ácido acético, 2-amino-N-indan-2-il-benzamida, indan-2-ilamida de ácido 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 3-cloro-4-metiltiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico, N-indan-2-il-4-metilaminobenzamida, N-indan-2-il-4-metilsulfanilbenzamida, indan-2-ilamida de ácido 3-cloro-4-(propano-2-sulfonil)tiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 5-acetiltiofen-2-carboxílico, y 2-cloro-N-indan-2-il-6-metilnicotinamida.

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

R^1 y R^4 , independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo formado por:

H; alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} y alquinilo C_2-C_{10} no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, OH, alcoxi C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6)mercapto, CN, $COOR^6$, $CONR^7R^8$, fenilo y heteroarilo no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ; fenilo y heteroarilo no sustituido y al

menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃; R⁹CO; CONR¹⁰R¹¹; COOR¹²; CF₃; halógenos; pseudohalógenos; NR¹³R¹⁴; OR¹⁵; S(O)_mR¹⁶; SO₂NR¹⁷R¹⁸; y NO₂;

- 5 R² y R³, independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo formado por:

H; halógenos; pseudohalógenos; alquilo C₁-C₆ no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por OH, fenilo y heteroarilo; OH; alcoxi C₁-C₆; fenoxi; S(O)_mR¹⁹; CF₃; CN; NO₂; (alquil C₁-C₆)amino; di-(alquil C₁-C₆)amino; (alquil C₁-C₆)-CONH-; fenil-CONH y fenil-SO₂-O- no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, CH₃ y metoxi; (alquil C₁-C₆)SO₂-O-; (alquil C₁-C₆)CO no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, di-(alquil C₁-C₃)amino, pirrolidinilo y piperidinilo; y fenil-CO, cuya parte fenilo puede estar sustituida con uno o más sustituyentes del grupo formado por alquilo C₁-C₃, halógenos y metoxi;

A es CH₂, CHOH o CH-(alquilo C₁-C₃);

B es CH₂ o CH-(alquilo C₁-C₃);

20

R⁵ es un grupo arilo o heteroarilo que puede ser no sustituido o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: halógenos; pseudohalógenos; alquilo C₁-C₁₀; alcanodifilo C₃-C₅; fenilo; alquilo C₁-C₄ sustituido con fenilo; CF₃; OH; alcoxi C₁-C₁₀; fenoxi; benciloxi; CF₃O; (alquil C₁-C₁₀)COO; S(O)_mR²⁰; (alquil C₁-C₁₀)amino; di-(alquil C₁-C₁₀)amino; (alquil C₁-C₁₀)-CONH-; (alquil C₁-C₁₀)-CON(alquilo C₁-C₃)-; (alquil C₁-C₁₀)-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; fenilamino; fenil-CO; COOR²¹; CONR²²R²³; SO₂NR²⁴R²⁵; y heterociclos de 5 a 7 miembros, mononucleares, aromáticos o alifáticos, que contienen 1 a 3 heteroátomos del grupo formado por N, O y S, que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyente del grupo formado por halógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃; donde todos los grupos fenilo y que contienen fenilo, que pueden estar presentes en dichos sustituyentes de dichos grupos arilo o heteroarilo, pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados a partir de halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

25

30

R⁶ es H, alquilo C₁-C₆ o bencilo;

R⁷ se selecciona del grupo formado por:

- 5 **H; alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con fenilo; fenilo; indanilo y heteroarilo; y donde cada uno de los grupos aromáticos mencionados anteriormente pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;**

R⁸ es H o alquilo C₁-C₆;

10

R⁹ es alquilo C₁-C₆ que puede ser no sustituido o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por: F; di-(alquil C₁-C₃)amino; y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógenos, pseudohalógenos y CF₃;

15

R¹⁰, independientemente, tiene el mismo significado que R⁷;

R¹¹, independientemente, tiene el mismo significado que R⁸;

- 20 **R¹², independientemente, tiene el mismo significado que R⁶;**

- R¹³ se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C₁-C₆; y fenilo, bencilo, heteroarilo, fenil-CO y heteroaril-CO no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y**
25 **donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;**

R¹⁴ es H o alquilo C₁-C₆;

- 30 **R¹⁵ se selecciona del grupo formado por H; alquilo C₁-C₆; y bencilo, fenilo y heteroarilo sustituidos y no sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por**

halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

5 R¹⁶ se selecciona del grupo formado por: alquilo C₁-C₆; CF₃; y fenilo y heteroarilo sustituidos y no sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

10 R¹⁷, independientemente, tiene el mismo significado que R⁷;

R¹⁸, independientemente, tiene el mismo significado que R⁸;

R¹⁹, independientemente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

15 R²⁰, independientemente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

R²¹, independientemente, tiene el mismo significado que R⁶;

20 R²², independientemente, tiene el mismo significado que R⁷;

R²³, independientemente, tiene el mismo significado que R⁸;

R²⁴, independientemente, tiene el mismo significado que R⁷;

25 R²⁵, independientemente, tiene el mismo significado que R⁸;

heteroarilo es un heterociclo aromático, mono- o bicíclico, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por N, O y S;

arilo es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

m es 0, 1 ó 2,

- 5 con la condición de que, en caso de que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 sean todos H, R^5 no es fenilo, 5-cloro-2-etoxifenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 5-bromo-2-metoxifenilo; o quinoxalin-2-ilo; en caso de que R^5 sea fenilo, A no es CHOH, R^1 no es metoxi o metilo, R^2 no es metilo o B no es CH-CH₃; en caso de que R^2 sea NO₂, R^5 no es 3-clorofenilo.

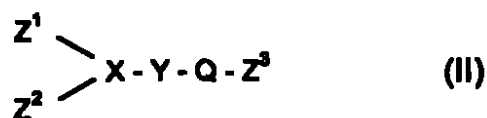
- 10 Los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) y sus precursores se pueden preparar de acuerdo con métodos publicados en la bibliografía o, respectivamente, métodos análogos. Se han publicado métodos apropiados, por ejemplo, en Masui et al., Tetrahedron Lett. 39 (1998) 5195, Colette et al., Ann. Chim. (Paris) 1 (1976) 269, Cannon et al., J. Med. Chem. 15 (1972) 348, Cannon et al., J. Med. Chem. 25 (1982) 1442, US 4,192,888 y
15 Crooks, Chem. Ind. (London) 12 (1974) 495. Las indanilaminas preparadas de acuerdo con los métodos descritos pueden disolverse en un disolvente tal como, por ejemplo, diclorometano, THF, tolueno o dioxano y someterse a reacción en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina, con un derivado de ácido carboxílico apropiado, por ejemplo un cloruro de ácido carboxílico. Preferiblemente esta reacción se lleva a cabo a temperatura
20 ambiente. Alternativamente, los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) se obtienen por una reacción de acoplamiento de la indanil amina respectiva con un ácido, indanil amina y/o ácido que pueden estar sustituidos y/o funcionalizados, en presencia de una base tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina, y el uso de un reactivo de acoplamiento apropiado tal como, por ejemplo, carbodiimidas, HATU o TOTU. Luego, las acil indanil
25 aminas así obtenidas pueden funcionalizarse, con objeto de obtener más compuestos de acuerdo con la fórmula general (I). La reacción que conduce a las acil indanil aminas mencionadas anteriormente y las reacciones usadas en la funcionalización son conocidas por los expertos en la técnica.

- Todas las reacciones para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) son bien co-
30 nocidas *per se* para los expertos en la técnica y se pueden llevar a cabo en condiciones clásicas de acuerdo o por analogía con procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo, en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Métodos de Química Orgánica), Thieme-Verlag, Stuttgart, u Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York. Dependiendo de las circunstancias del caso individual, con objeto de evitar las reacciones
35 secundarias durante la síntesis de un compuesto de fórmula (I), puede ser necesario o ventajoso bloquear temporalmente grupos funcionales mediante introducción de grupos pro-

TECTORES Y DESPROTEGERLOS EN UNA ETAPA FINAL DE LA SÍNTESIS, O INTRODUCIR GRUPOS FUNCIONALES EN FORMA DE GRUPOS PRECURSORES QUE EN UNA ETAPA POSTERIOR DE REACCIÓN SE CONVIERTEN EN LOS GRUPOS FUNCIONALES DESEADOS. TALES ESTRATEGIAS DE SÍNTESIS Y GRUPOS PROTECTORES Y GRUPOS PRECURSORES QUE SON ADECUADOS EN UN CASO INDIVIDUAL SON CONOCIDOS POR LOS EXPERTOS EN LA TÉCNICA. SI SE DESEA, LOS COMPUESTOS DE FÓRMULAS (I) SE PUEDEN PURIFICAR POR PROCEDIMIENTOS DE PURIFICACIÓN CONVENCIONALES, POR EJEMPLO POR RECRISTALIZACIÓN O CROMATOGRAFÍA. LOS COMPUESTOS DE PARTIDA PARA LA PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA (I) ESTÁN DISPONIBLES EN EL MERCADO O SE PUEDEN PREPARAR DE ACUERDO CON O POR ANALOGÍA CON PROCEDIMIENTOS DE LA BIBLIOGRAFÍA. LOS COMPUESTOS OBTENIDOS POR LOS MÉTODOS DE SÍNTESIS IDENTIFICADOS ANTERIORMENTE SON UN OBJETO ADICIONAL DE LA PRESENTE INVENCION.

Parte de los compuestos que caen bajo el alcance de la fórmula (I) están descritos en la bibliografía. Sin embargo su uso como fármacos no está descrito en ninguna de estas referencias. Los compuestos están descritos, por ejemplo, en Tetrahedron.Lett. (1998), 39(29), 5195-5198; Tetrahedron.Lett. (1998), 39(5/6), 497-500; JP 09255592; WO 99/26927; WO 97/06158, US 5,583,221; WO 96/24588; Biorg.Med.Chem.Lett. (1996), 6(8), 973-978; WO 95/30640; EP-A 0 399 422; Helv. Chim. Acta (1977), 60(6), 2089-98; Ann. Chim. (Paris) (1976), 1(5), 269-76; Khim. Geterosikl.Soedin. (1974), (12), 1629-38; Chem.Ind (1974), (12), 495; Liebigs Ann. Chem. (1971), 743, 42-49; J. Org. Chem. (1970), 35(4), 1149-54; y ZA-A 6806875,

La Solicitud de Patente WO 00/51970 describe compuestos de acuerdo con la fórmula general (II) y su uso para la potenciación de la actividad colinérgica.



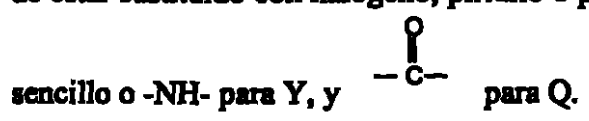
En la fórmula anterior:

- Z^1 y Z^2 son cada uno arilo o ar-alquilo inferior, o se toman juntos para formar alquileno inferior o alquenileno inferior, cada uno de los cuales puede estar sustituido con arilo o puede estar condensado con un hidrocarburo cíclico opcionalmente sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, ariloxi o halógeno,
- Z^3 es alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, arilamino o ariloxi, cada uno de los cuales puede estar sustituido con alcoxi inferior o halógeno, piridilo o piridil-amino,
- X es CH o N,
- Y es un enlace sencillo o -NH-, y



Con referencia a la definición Z^1 y Z^2 en la fórmula (II), se afirma que los alquile-
5 nos inferiores preferidos son tetrametileno o pentametileno, los alquenilenos inferiores
preferidos son butenileno, pentenileno o metilpentenileno, un hidrocarburo cíclico preferi-
do es benceno y un arilo preferido es fenilo.

Más aún, se afirma que, entre otros, los compuestos preferidos de acuerdo con la
fórmula general (II) son los que tienen alquenileno inferior que puede estar sustituido con
10 arilo o puede estar condensado con benceno opcionalmente sustituido con alcoxi inferior
para Z^1 y Z^2 que se toman juntos para formar arilo o arilamino, cada uno de los cuales pue-
de estar sustituido con halógeno, piridilo o piridilamino para Z^3 , CH o N para X, un enlace

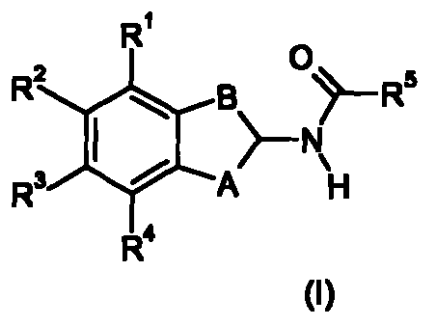


Compuestos más preferidos de acuerdo con la fórmula general (II) son aquéllos en
15 que Z^1 y Z^2 se toman juntos para formar metilpentenileno, butenileno condensado con
benceno, o pentenileno que puede estar condensado con benceno opcionalmente sustituido
con alcoxi inferior.

Se da como ejemplo la 4-fluoro-N-(indan-2-il)benzamida.

Los compuestos descritos explícitamente como tales en WO 00/51970 no son obje-
20 to de la presente invención.

La presente invención se refiere también a indanil aminas aciladas de acuerdo con
la fórmula general (I) en cualquiera de sus formas estereoisómeras o sus mezclas en cual-
quier proporción y sus sales farmacéuticamente aceptables para uso como fármacos.



25

En la fórmula (I) anterior,

R^1 y R^4 se selecciona, independientemente uno de otro, del grupo formado por: H, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} y alquino C_2-C_{10} no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, OH, alcoxi C_1-C_8 , alquil (C_1-C_8)mercapto, CN, COOR⁶, CONR⁷R⁸ y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF₃; fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF₃; R⁹CO; CONR¹⁰R¹¹; COOR¹²; CF₃; halógenos; pseudohalógenos; NR¹³R¹⁴; OR¹⁵; S(O)_mR¹⁶; SO₂NR¹⁷R¹⁸; y NO₂;

10

R^2 y R^3 se seleccionan, independientemente uno de otro, a partir del grupo formado por: H, halógenos, pseudohalógenos; alquilo C_1-C_{10} no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por OH, fenilo y heteroarilo; OH, alcoxi C_1-C_{10} ; fenoxi; S(O)_mR¹⁹; CF₃; CN; NO₂; alquil (C_1-C_{10})amino; di-alquil (C_1-C_{10})amino; alquil (C_1-C_6)-CONH-; fenil-CONH- y fenil-SO₂-O- no sustituidos y al menos monosustituidos; cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, CH₃ y metoxi; alquil (C_1-C_6)SO₂-O-; alquil (C_1-C_6)CO no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, di-alquil (C_1-C_3)amino, pirrolidinilo y piperidinilo; y fenil-CO, cuya parte fenilo puede estar sustituida por uno o más sustituyentes del grupo formado por alquilo C_1-C_3 , halógenos y metoxi;

20

A se selecciona del grupo formado por CH₂, CHOH y CH-(alquilo C_1-C_3);

25 B se selecciona del grupo formado por CH₂ y CH-(alquilo C_1-C_3);

R^5 es un grupo Ar o un grupo Hetar, ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos; pseudohalógenos; NH₂; alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , alquil (C_1-C_{10})amino, di-alquil (C_1-C_{10})amino no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, OH, alcoxi C_1-C_8 , ariloxi, alquil (C_1-C_8)mercapto, NH₂, alquil (C_1-C_8)amino y di-alquil (C_1-C_8)amino; alcanodiilo C_3-C_5 ; fenilo; heteroarilo; alquilo C_1-C_4 sustituido con arilo o heteroarilo; CF₃; NO₂; OH; fenoxi; bencil-oxi; alquil (C_1-C_{10})COO; S(O)_mR²⁰; SH; fenilamino; bencilamino; alquil (C_1-C_{10})-CONH; alquil (C_1-C_{10})-CON-alquilo (C_1-C_4); fenil-CONH-; fenil-CON-alquilo (C_1-C_4); heteroaril-CONH-; heteroaril-CON-alquilo (C_1-C_4); alquil (C_1-C_{10})-CO; fenil-CO; hete-

30

35

roaril-CO; $\text{CF}_3\text{-CO}$; $\text{-OCH}_2\text{O-}$; $\text{-OCF}_2\text{O-}$; $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$; COOR^{21} ; $\text{CONR}^{22}\text{R}^{23}$; $\text{CNH(NH}_2\text{)}$; $\text{SO}_2\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$; $\text{R}^{26}\text{SO}_2\text{NH-}$; $\text{R}^{27}\text{SO}_2\text{N-}$ alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$); y heterociclos de 5 a 7 miembros mononucleares, alifáticos y saturados y al menos monoinsaturados, que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, OH, oxo y CF_3 , donde dichos heterociclos pueden estar opcionalmente condensados con dicho grupo Ar o dicho grupo HetAr; donde todos los grupos arilo, heteroarilo, fenilo, que contienen arilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están presentes opcionalmente en dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o dicho grupo HetAr, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, OH, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ y CF_3 ;

R^6 se selecciona del grupo formado por:

15 H; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ y di-alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)amino; aril-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y heteroaril-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ y di-alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)amino;

20 R^7 se selecciona del grupo formado por:

H; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, di-alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)amino y fenilo; fenilo; indanilo; y heteroarilo; y donde cada uno de los grupos aromáticos mencionado anteriormente puede ser no sustituido o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ y CF_3 ;

R^8 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$;

30 R^9 se selecciona del grupo formado por: alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ que puede ser no sustituido o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por: F, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), di-alquil ($\text{C}_1\text{-C}_3$)amino; y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, halógenos, pseudohalógenos y CF_3 ;

35 R^{10} , independientemente, tiene el mismo significado que R^7 ;

R¹¹, independientemente, tiene el mismo significado que R⁸;

R¹², independientemente, tiene el mismo significado que R⁶;

5 **R¹³ se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C₁-C₆; fenilo, bencilo, heteroarilo, alquil (C₁-C₆)-CO, fenil-CO y heteroaril-CO no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;**

10 **R¹⁴, independientemente, tiene el mismo significado que R¹³;**

R¹⁵ se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C₁-C₁₀; alcoxi (C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃ y bencilo, fenilo y heteroarilo sustituidos y no sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y
15 **donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;**

R¹⁶ se selecciona del grupo formado por: alquilo C₁-C₁₀ que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, OH, alcoxi C₁-C₈, ariloxi, alquil (C₁-C₈)mercapto, alquil (C₁-C₈)amino y di-alquil (C₁-C₈)amino; CF₃ y fenilo y heteroarilo sustituido y no sustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por
20 **halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;**

R¹⁷, independiente, tiene el mismo significado que R⁷;
25

R¹⁸, independiente, tiene el mismo significado que R⁸;

R¹⁹, independiente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

30 **R²⁰, independiente, tiene el mismo significado que R¹⁶;**

R²¹, independiente, tiene el mismo significado que R⁶;

R²², independiente, tiene el mismo significado que R⁷;
35

R²³, independiente, tiene el mismo significado que R⁸;

- R^{24} , independiente, tiene el mismo significado que R^7 ;
- R^{25} , independiente, tiene el mismo significado que R^8 ;
- 5 R^{26} , independiente, tiene el mismo significado que R^{16} ;
- R^{27} , independiente, tiene el mismo significado que R^{16} ;
- 10 heteroarilo es un heterociclo mono- o bicíclico, aromático de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;
- el grupo Hetar es un heterociclo mono- o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;
- 15 arilo es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;
- el grupo Ar es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;
- 20 m es 0, 1 ó 2.

En relación con las definiciones dadas anteriormente en el contexto de los compuestos para uso como fármacos de acuerdo con la fórmula general (I), se aplicarán las mismas Explicaciones presentadas antes en el contexto de los compuestos tal cuales.

- 25 Los compuestos de fórmula (I) para uso como fármacos, en que uno o más, incluyendo todos, los grupos mencionados anteriormente tienen los significados preferidos, los significados más preferidos, los significados aún más preferidos, los significados sumamente preferidos o los significados particularmente preferidos definidos anteriormente, también son un objeto de la presente invención.
- 30 En una realización adicional, el objeto de la presente invención se obtiene por compuestos de la fórmula (I) para uso como fármacos, donde los sustituyentes R^1 a R^5 , A y B y los grupos arilo y heteroarilo tienen los siguientes significados.

R^1 y R^4 , independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo formado por:

- H; alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀ y alquino C₂-C₁₀ no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, OH, alcoxi C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)mercapto, CN, COOR⁶, CONR⁷R⁸, fenilo y heteroarilo no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃; fenilo y heteroarilo no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃; R⁹CO; CONR¹⁰R¹¹; COOR¹²; CF₃; halógenos; pseudohalógenos; NR¹³R¹⁴; OR¹⁵; S(O)_mR¹⁶; SO₂NR¹⁷R¹⁸; y NO₂;
- 10 R² y R³, independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo formado por:
H; halógenos; pseudohalógenos; alquilo C₁-C₆ no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por OH, fenilo y heteroarilo; OH; alcoxi C₁-C₆; fenoxi; S(O)_mR¹⁹; CF₃; CN; NO₂; (alquil C₁-C₆)amino; di-(alquil C₁-C₆)amino; (alquil C₁-C₆)-CONH-; fenil-CONH y fenil-SO₂-O- no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, CH₃ y metoxi; (alquil C₁-C₆)SO₂-O-; (alquil C₁-C₆)CO no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, di-(alquil C₁-C₃)amino, pirrolidinilo y piperidinilo; y fenil-CO, cuya parte fenilo puede estar sustituida con uno o más sustituyentes del grupo formado por alquilo C₁-C₃, halógenos y metoxi;
- 20 metoxi;

A es CH₂, CHOH o CH-(alquilo C₁-C₃);

B es CH₂ o CH-(alquilo C₁-C₃);

25

- R⁵ es un grupo arilo o heteroarilo que puede ser no sustituido o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: halógenos; pseudohalógenos; alquilo C₁-C₁₀; alcanodifilo C₃-C₅; fenilo; alquilo C₁-C₄ sustituido con fenilo; CF₃; OH; alcoxi C₁-C₁₀; fenoxi; benciloxi; CF₃O; (alquil C₁-C₁₀)COO; S(O)_mR²⁰; (alquil C₁-C₁₀)amino; di-(alquil C₁-C₁₀)amino; (alquil C₁-C₁₀)-CONH-; (alquil C₁-C₁₀)-CON(alquilo C₁-C₃)-; (alquil C₁-C₁₀)-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; fenilamino; fenil-CO; COOR²¹; CONR²²R²³; SO₂NR²⁴R²⁵; y heterociclos de 5 a 7 miembros, mononucleares, aromáticos o alifáticos, que contienen 1 a 3 heteroátomos del grupo formado por N, O y S, que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyente del grupo formado por halógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃; donde todos los grupos fenilo y que contienen fenilo,
- 30
- 35

que pueden estar presentes en dichos sustituyentes de dichos grupos arilo o heteroarilo, pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados a partir de halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

- 5 R⁶ es H, alquilo C₁-C₆ o bencilo;

R⁷ se selecciona del grupo formado por:

- H; alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con fenilo; fenilo; indanilo y heteroarilo; y donde cada uno de los grupos aromáticos mencionados anteriormente pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;
- 10

R⁸ es H o alquilo C₁-C₆;

- 15 R⁹ es alquilo C₁-C₆ que puede ser no sustituido o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por: F; di-(alquil C₁-C₃)amino; y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógenos, pseudohalógenos y CF₃;

- 20 R¹⁰, independientemente, tiene el mismo significado que R⁷;

R¹¹, independientemente, tiene el mismo significado que R⁸;

R¹², independientemente, tiene el mismo significado que R⁶;

25

R¹³ se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C₁-C₆; y fenilo, bencilo, heteroarilo, fenil-CO y heteroaril-CO no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

30

R^{14} es H o alquilo C_1-C_6 ;

R^{15} se selecciona del grupo formado por H; alquilo C_1-C_6 ; y bencilo, fenilo y heteroarilo sustituidos y no sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por
5 halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 , y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

R^{16} se selecciona del grupo formado por: alquilo C_1-C_6 ; CF_3 ; y fenilo y heteroarilo sustituidos y no sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 , y donde pueden estar presentes
10 uno o más de estos sustituyentes;

R^{17} , independientemente, tiene el mismo significado que R^7 ;

15 R^{18} , independientemente, tiene el mismo significado que R^8 ;

R^{19} , independientemente, tiene el mismo significado que R^{16} ;

R^{20} , independientemente, tiene el mismo significado que R^{16} ;

20

R^{21} , independientemente, tiene el mismo significado que R^6 ;

R^{22} , independientemente, tiene el mismo significado que R^7 ;

25 R^{23} , independientemente, tiene el mismo significado que R^8 ;

R^{24} , independientemente, tiene el mismo significado que R^7 ;

R^{25} , independientemente, tiene el mismo significado que R^8 ;

heteroarilo es un heterociclo aromático, mono- o bicíclico, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por N, O y S;

5 arilo es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

m es 0, 1 ó 2.

10 Los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) se pueden utilizar para aumentar la expresión de la NO-sintasa endotelial y son compuestos farmacéuticos útiles para el tratamiento de diversas enfermedades. En el contexto de la presente invención, tratamiento incluye la terapia, así como la profilaxis de las respectivas enfermedades.

15 Ejemplos de enfermedades que pueden tratarse con los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen las enfermedades cardiovasculares, angina de pecho estable e inestable, cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal (espasmo), síndrome agudo de las coronarias, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, ataque de apoplejía, trombosis, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas (PAOD), disfunción endotelial, aterosclerosis, restenosis, daño endotelial después de PTCA, hipertensión, incluida la hipertensión esencial, la hipertensión pulmonar y la hipertensión secundaria (hipertensión renovascular, 20 glomerulonefritis crónica), disfunción eréctil, arritmia ventricular y la disminución del riesgo cardiovascular de las mujeres menopáusicas o que ingieren contraceptivos.

25 Los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar adicionalmente en la terapia y profilaxis de la diabetes y complicaciones de la diabetes (nefropatía, retinopatía), angiogénesis, asma bronquial, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, osteoporosis, funcionamiento limitado de la memoria o capacidad de aprendizaje limitada.

Las indicaciones preferidas son angina de pecho estable, cardiopatía coronaria, hipertensión, disfunción endotelial, aterosclerosis y complicaciones de la diabetes.

30 Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) también se pueden utilizar en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, preferiblemente compuestos que son capaces de potenciar el efecto de los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I). Ejemplos de estos compuestos incluyen:

estatinas; inhibidores de ECA; antagonista de AT1; inhibidores de arginasa; inhibidores de PDE V; antagonistas de calcio; alfa-bloqueantes; beta-bloqueantes; metimazol y compuestos análogos; arginina; tetrahidrobiopterina; vitaminas, en particular vitamina C y vitamina B6; niacina.

5 Los compuestos de fórmula general (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, se pueden administrar a los animales, preferiblemente a los mamíferos, y en particular a los seres humanos, como fármacos por sí solos, en mezclas con otros o en forma de preparaciones farmacéuticas. Por lo tanto, otros objetos de la presente invención también son los com-
10 puestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables para uso como fármacos, su uso como agente estimulante de la transcripción para NO-sintasa endotelial y en particular su uso en la terapia y profilaxis de los síndromes mencionados anteriormente, así como su uso para preparar medicamentos para estos fines. Más aún, son objetos de la presente invención las preparaciones farmacéuticas (o composiciones farmacéuticas) que compren-
15 den una dosis eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir una o más sustancias portadoras y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.

 Los fármacos de acuerdo con la invención se pueden administrar por vía oral, por ejemplo en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos laqueados, comprimidos revestidos con azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones acuosas alcohó-
20 licas u oleosas, jarabes, emulsiones o suspensiones, o rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios. La administración también se puede llevar a cabo parenteralmente, por ejemplo por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa en forma de soluciones por inyección o infusión. Otras formas adecuadas de administración son, por ejemplo, la administración
25 percutánea o tópica, por ejemplo en forma de pomadas, tinturas, pulverizaciones, o sistemas terapéuticos transdérmicos, o la administración por inhalación en forma de pulverizaciones nasales o aerosoles en mezcla o, por ejemplo, microcápsulas, implantes o varillas. La forma de administración preferida depende, por ejemplo, de la enfermedad que se trata y de su gravedad.

30 La cantidad de compuestos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables en las preparaciones farmacéuticas normalmente se encuentran en el intervalo de 0,2 a 800 mg, preferiblemente de 0,5 a 500 mg, en particular de 1 a 200 mg, por dosis, pero dependiendo del tipo de preparación farmacéutica, también puede ser más alta. Las preparaciones farmacéuticas comprenden habitualmente 0,5 a 90% de los compuestos de fórmula
35 (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de las preparaciones farma-

céuticas se puede realizar de manera conocida *per se*. Para este fin, se ponen en contacto uno o más compuestos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables junto con uno o más vehículos y/o aditivos farmacéuticos sólidos o líquidos (o sustancias auxiliares) y, si se desea, en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos que tienen
5 acción terapéutica o profiláctica, en una forma de administración adecuada o forma de dosificación que luego pueda ser utilizada como fármaco en medicina humana y veterinaria.

Para la producción de píldoras, comprimidos, comprimidos revestidos con azúcar y cápsulas de gelatina dura, es posible utilizar, por ejemplo, lactosa, almidón, por ejemplo almidón de maíz o derivados de almidón, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Los vehícu-
10 los para cápsulas de gelatina blanda y supositorios son, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o endurecidos, etc. Los vehículos adecuados para la preparación de soluciones, por ejemplo de soluciones para inyección, o de emulsiones o jarabes son, por ejemplo, agua, solución fisiológica de cloruro de sodio, alcoholes tales como etanol, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar inverso, glucosa, manitol, aceites vegeta-
15 les, etc. También es posible liofilizar los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y utilizar los liofilizados resultantes, por ejemplo, para preparar formulaciones para inyección o infusión. Los vehículos adecuados para microcápsulas, implantes o varillas son, por ejemplo, copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico.

Además del compuesto o los compuestos de acuerdo con la invención y los vehícu-
20 los, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener aditivos, por ejemplo cargas, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, dispersantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, saborizantes, espesantes, diluyentes, tampones, disolventes, solubilizantes, agentes para conseguir un efecto de liberación retardada, sales para alterar la presión osmótica, agentes de revestimiento o anti-
25 oxidantes.

La dosificación del compuesto de fórmula (I) que se va a administrar y/o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables depende del caso individual y, como es costumbre, se adaptará a las circunstancias individuales para obtener un efecto óptimo. Por tanto, depende de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que se trata, y también del sexo, la
30 edad, el peso y la respuesta individual de la persona o animal que se trata, de la eficacia y duración de la acción de los compuestos utilizados, de si la terapia es aguda o crónica o profiláctica, o de si se administran otros compuestos activos además de los compuestos de fórmula (I). En general, una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente 0,1 a 10 mg/kg, en particular 0,3 a 5 mg/kg (en cada caso mg por kg de peso corporal) es apropiada para administración a un adulto que pesa aproximadamente 75 kg con
35

objeto de obtener los resultados deseados. La dosis diaria se puede administrar en una dosis o, en particular, cuando se administran cantidades más grandes, se puede dividir en varias, por ejemplo dos, tres o cuatro dosis individuales. En algunos casos, dependiendo de la respuesta individual, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de la dosis diaria dada.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) también se pueden utilizar para otros fines distintos de los indicados anteriormente. Ejemplos no limitantes incluyen fines de diagnóstico, el uso como herramientas bioquímicas, y como intermedios para la preparación de otros compuestos, por ejemplo compuestos farmacéuticamente activos.

La presente invención se ilustrará ahora en los siguientes Ejemplos:

Ejemplos:

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

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

La mezcla resultante se vertió luego en una mezcla de hielo/HCl, se extrajo con acetato de etilo y se concentró. El residuo así obtenido se fraccionó por HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua, 0,1% ácido trifluoroacético). Rendimiento: 370 mg (87%), p.f.:154°C

¹H (d6-DMSO, 300MHz): 2,20 (s, 3H, CH₃), 2,80-3,00 (m, 2H, -CH₂-), 3,16-3,30 (m, 2H, -CH₂-), 4,69 (quint, 1H, CH-N), 6,92-7,10 (m, 3H, H⁵, H⁶, H⁷), 7,39 (t, 2H, H^{3'}, H^{5'}), 7,94 (dd, 2H, H^{2'}, H^{6'}), 8,67 (d, 1H, NH)

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

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

tiempo de retención: 8,69

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

tiempo de retención: 9,46

Los compuestos siguientes se obtuvieron de manera análoga:

- EJ. 2:** **4-FLUORO-N-(5-METOXI-INDAN-2-IL)BENZAMIDA**
p.f.: 160°C
- EJ. 3:** **4-FLUORO-N-(5,6-DIMETOXI-INDAN-2-IL)BENZAMIDA**
5 p.f.: 160°C
- EJ. 4:** **4-FLUORO-N-(5-FLUORO-INDAN-2-IL)BENZAMIDA**
p.f.: 144°C
- EJ. 5:** **4-FLUORO-N-(5-METIL-INDAN-2-IL)BENZAMIDA**
10 p.f.: 143°C
- EJ. 6:** **ÉSTER 5-ETOXI-2-(INDAN-2-ILCARBAMOIL)FENÍLICO DE**
 ÁCIDO ACÉTICO
15 p.f.: 139°C
- EJ. 7:** **ÉSTER 2-(INDAN-2-ILCARBAMOIL)-5-METILFENÍLICO DE**
 ÁCIDO ACÉTICO
p.f.: 116°C
20
- EJ. 8:** **4-FLUORO-N-(TRANS-1-HIDROXI-INDAN-2-IL)-BENZAMIDA**
p.f.: 247°C
- EJ. 9:** **(5-NITRO-INDAN-2-IL)AMIDA DE ÁCIDO BENZO[1,3]DIOXOL-5-**
25 **CARBOXÍLICO**
p.f.: 229°C
- EJ. 10:** **(6-CLORO-1-HIDROXI-INDAN-2-IL)AMIDA DE ÁCIDO**
 BENZO[1,3]DIOXOL-5-CARBOXÍLICO
30 p.f.: 255°C
- EJ. 11:** **4-FLUORO-N-(4-FLUORO-INDAN-2-IL)BENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 274
tiempo de retención: 4,91
35

EJ. 12: 4-FLUORO-N-(4-HIDROXI-INDAN-2-IL)BENZAMIDA**[M+H⁺] medido: 272****tiempo de retención: 4,37****5 EJ. 13: 4-FLUORO-N-(4-ISOPROPOXI-INDAN-2-IL)BENZAMIDA****[M+H⁺] medido: 314****tiempo de retención: 5,21****10 EJ. 14: N-(5,6-DICLORO-INDAN-2-IL)-4-FLUOROBENZAMIDA****[M+H⁺] medido: 324****tiempo de retención: 5,01****EJ. 15A: N-(4-CLORO-INDAN-2-IL)-4-FLUOROBENZAMIDA****[M+H⁺] medido: 290****15 tiempo de retención: 4,94 (Rf en HPLC preparativa (Chiralpeak AD, disolvente acetonitrilo:isopropanol 9:1))****EJ. 15B: N-(4-CLORO-INDAN-2-IL)-4-FLUOROBENZAMIDA****[M+H⁺] medido: 290****20 tiempo de retención: 16,79 (Rf en HPLC preparativa (Chiralpeak AD, disolvente acetonitrilo:isopropanol 9:1))**

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

25**EJ. 16A: N-(5-CLORO-INDAN-2-IL)-4-FLUOROBENZAMIDA****[M+H⁺] medido: 290****tiempo de retención: 7,21 (Rf en HPLC preparativa (Chiralpeak AD, disolvente acetonitrilo:isopropanol 9:1))****30****EJ. 16B: N-(5-CLORO-INDAN-2-IL)-4-FLUOROBENZAMIDA****[M+H⁺] medido: 290****tiempo de retención: 20,12 (Rf en HPLC preparativa (Chiralpeak AD, disolvente acetonitrilo:isopropanol 9:1))****35**

Uno de los compuestos de los Ejemplos 16A y 16B es el enantiómero R y el otro es el enantiómero S.

EJ. 17: N-(4,7-DIMETOXI-INDAN-2-IL)-4-FLUOROBENZAMIDA

5 [M+H⁺] medido: 316
tiempo de retención: 4,81

EJ. 18: 4-FLUORO-N-(2-METIL-INDAN-2-IL)BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 270
10 tiempo de retención: 2,49
condición: b

EJ. 19: 2-AMINO-N-(2-METIL-INDAN-2-IL)NICOTINAMIDA

[M+H⁺] medido: 268
15 tiempo de retención: 1,75
condición: b

EJ. 20: (2-METIL-INDAN-2-IL-AMIDA DE ÁCIDO 2,5-DIMETIL-1-PIRIDIN-4-ILMETIL-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO

20 [M+H⁺] medido: 360
Tiempo de retención: 1,89
condición: b

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

25 Se añadieron 43,70g (258mmol) de hidrocloreto de 2-aminoindano y 53,43g (528mmol) de trietilamina a 250 ml de tetrahidrofurano, se agregaron 42,89g (270 mmol) de cloruro de 4-fluorobenzofilo, y la mezcla se agitó durante 2 h a RT.

La mezcla resultante se vertió luego en una mezcla de hielo/HCl, el precipitado obtenido se separó por filtración, se lavó con una solución de NaHCO₃ y agua y se secó a vacío. El producto bruto se cristalizó en metanol. Así se obtuvieron 47,8 g (73%) de un producto cristalino blanco.

p.f.: 167°C

MS: [M+H⁺]: 256,1

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

ACOPLAMIENTO DE INDANIL AMINAS CON VARIOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS AROMÁTICOS

5 Método A:

Se disolvieron 0,5 mmol (96mg) de hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)-propil)carbodiimida y 0,5 mmol (87 μ l) de diisopropiletil amina (DIPEA) en 2,5ml de diclorometano, la solución resultante se añadió a una solución de 0,5mmol del ácido respec-

10 Después se añadieron 0,7mmol de la indanil amina respectiva y se continuó la agitación durante una noche.

Después la solución resultante se lavó con 2 porciones de HCl 2N y una vez con una solución saturada de KHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el residuo obtenido después de evaporar a sequedad se cristalizó en una mezcla de acetato de etilo/hexano o de

15 MeOH-éter dietílico o se purificó por HPLC.

Los tiempos de retención dados son los obtenidos en un sistema de HPLC Beckmann utilizando una columna YMC ODS-AM de 4,6x250mm y un gradiente de acetonitrilo/agua/0,1%TFA (0% acetonitrilo a 80% acetonitrilo en 40 min) a un caudal de 1 ml/min. (salvo indicación en contrario).

20

EJ. 22: 2-HIDROXI-N-INDAN-2-IL-4-METILBENZAMIDA
p.f.: 163°C

EJ. 23: 4-ETOXI-2-HIDROXI-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA
25 p.f.: 163°C

EJ. 24: 3-FLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA
[M+H⁺] medido: 256,2
tiempo de retención: 15,48

30

EJ. 25: 3-ETOXI-4-METOXI-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA
[M+H⁺] medido: 312,2
tiempo de retención: 15,38

EJ. 26: 4-ETOXI-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA
35 [M+H⁺] medido: 282,2

tiempo de retención: 16,62

EJ. 27: 4-CLORO-3-METIL-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 286,2

5 tiempo de retención: 17,60

EJ. 28: 4-ISOPROPILOXI-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 296,2

tiempo de retención: 17,96

10

EJ. 29: 3,4-DIMETIL-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 266,2

tiempo de retención: 17,71

15 **EJ. 30: 4-BUTOXI-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 310,2

tiempo de retención: 20,83

EJ. 31: 3-CLORO-4-METOXI-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

20 [M+H⁺] medido: 302,2

tiempo de retención: 17,27

EJ. 32: 4-FENOXI-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 330,2

25 tiempo de retención: 20,54

EJ. 33: 3-BROMO-4-FLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 334,2

tiempo de retención: 18,71

30

EJ. 34: 3-CLORO-4-METIL-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 286,2

tiempo de retención: 19,23

35 **EJ. 35: 3-FLUORO-4-METOXI-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 286,2

tiempo de retención: 15,75

EJ. 36: 3,4-DIMETOXI-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 298,2

5 tiempo de retención: 13,93

EJ. 37: 3-CLORO-4-FLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 290,2

tiempo de retención: 18,26

10

EJ. 38: 2,4-DIMETIL-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 266,2

tiempo de retención: 16,84

15 **EJ. 39: 3,4-DIFLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 274,2

tiempo de retención: 16,47

EJ. 40: 4-BENCILOXI-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

20 [M+H⁺] medido: 344,2

tiempo de retención: 20,38

EJ. 41: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-BROMO-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO

25 [M+H⁺] medido: 322,2

tiempo de retención: 18,14

p.f.: 158,5°C

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

30

EJ. 42: 3-BENCILOXI-4-METOXI-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 374,2

tiempo de retención: 19,62

35

EJ. 43: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 4-FLUORO-NAFTALENO-1-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 306,2

tiempo de retención: 18,47

5

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

[M+H⁺] medido: 278,2

tiempo de retención: 17,74

10

EJ. 45: 4-CLORO-3-METIL-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 286,2

tiempo de retención: 19,14

EJ. 46: 4-CLORO-3-METOXI-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 302,2

tiempo de retención: 18,42

EJ. 47: 3-METOXI-4-METIL-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 282,2

tiempo de retención: 18,20

EJ. 48: 2-CLORO-4,5-DIMETOXI-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 332,2

25 tiempo de retención: 15,27

EJ. 49: 2-METOXI-4-METIL-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 282,2

tiempo de retención: 18,10

30

EJ. 50: 4-TRIFLUOROMETILOXI-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 322,2

tiempo de retención: 19,90

EJ. 51: 3-FLUORO-4-METIL-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 270,2

35

tiempo de retención: 18,09

EJ. 52: 4-METOXI-3-METIL-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 282,2

5 tiempo de retención: 17,73

EJ. 53: 4-PROPILOXI-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 296,2

tiempo de retención: 19,60

10

EJ. 54: 3,4-DIETOXI-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 326,2

tiempo de retención: 17,67

15 **EJ. 55: 4-(CICLOHEX-2-ENILOXI)-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 334,2

tiempo de retención: 21,53

EJ. 56: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2,3-DIHIDROBENZOFURAN-5-CARBOXÍLICO

20

[M+H⁺] medido: 280,2

tiempo de retención: 15,67

EJ. 57: 4-FLUORO-2-TRIFLUOROMETIL-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

25 [M+H⁺] medido: 324,2

tiempo de retención: 16,54

EJ. 58: 3-FLUORO-2-METIL-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 270,2

30 tiempo de retención: 16,54

EJ. 59: 4-FLUORO-3-METOXI-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 286,2

tiempo de retención: 16,65

35

- EJ. 60: 3,5-DIFLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
 [M+H⁺] medido: 274,2
 tiempo de retención: 17,76
- 5 **EJ. 61: 2-BROMO-4-FLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
 [M+H⁺] medido: 334,2
 tiempo de retención: 16,73
- 10 **EJ. 62: 4-FLUORO-3-TRIFLUOROMETIL-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
 [M+H⁺] medido: 324,2
 tiempo de retención: 20,31
- EJ. 63: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-ACETILTIOFEN-2-CARBOXÍLICO**
 15 [M+H⁺] medido: 286,2
 tiempo de retención: 14,20
- EJ. 64: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-METILTIOFEN-2-CARBOXÍLICO**
 20 [M+H⁺] medido: 258,2
 tiempo de retención: 15,67
- EJ. 65: 2-CLORO-4-FLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
 [M+H⁺] medido: 290,2
 25 tiempo de retención: 15,70
- EJ. 66: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2,2-DIFLUOROBENZO[1,3]-DIOXOL-5-CARBOXÍLICO**
 [M+H⁺] medido: 318,2
 30 tiempo de retención: 18,73
 p.f.: 147,5°C
 1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 2,91-2,99 (m, 2H, H-1/H-3), 3,22-3,30 (m, 2H, H-3/H-1), 4,69 (sext., 1H, H-2), 7,13-7,19 (m, 2H, H-4,H-7 o H-5, H-6), 7,21-7,28 (m, 2H, H-4,H-7 o H-5, H-6), 7,50 (d, 1H, H-6/H7), 7,80 (d, 1H, H-7/H6), 7,88 (s, 1H, H4'), 8,71 (d, 1H, NH)
 35

- EJ. 67: 2-FENOXI-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 330,2
tiempo de retención: 20,77
- 5 **EJ. 68: 2,4-DIFLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 274,2
tiempo de retención: 15,93
- EJ. 69: 4-CLORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
10 [M+H⁺] medido: 272,2
tiempo de retención: 17,00
- EJ. 70: 4-CLORO-2-HIDROXI-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
15 [M+H⁺] medido: 288,2
tiempo de retención: 20,87
- EJ. 71: 2-HIDROXI-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 254,1
tiempo de retención: 17,15
20
- EJ. 72: N,N'-DI-INDAN-2-ILFTALAMIDA**
[M+H⁺] medido: 397,2
Tiempo de retención: 16,89
- 25 **EJ. 73: 2-AMINO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 253,1
tiempo de retención: 19,26
- EJ. 74: ÁCIDO 2-(INDAN-2-ILAMINOCARBONIL)BENZOICO**
30 [M+H⁺] medido: 282,2
tiempo de retención: 18,48
- EJ. 75: 2-ACETILAMINO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 295,2
35 tiempo de retención: 13,39

EJ. 76: INDAN-2-IL AMIDA DE ÁCIDO BENZO[1,3]DIOXOL-5-CARBOXÍLICO

p.f.: 175,4 °C

5 Método B:

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

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

20

EJ. 77: 2,5-DIFLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 274

tiempo de retención: 3,13

25 EJ. 78: 2,6-DIFLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 274

tiempo de retención: 3,09

EJ. 79: 2-CLORO-6-FLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

30 [M+H⁺] medido: 290

tiempo de retención: 3,18

EJ. 80: N-INDAN-2-IL-2-FENILAMINO BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 329

35 tiempo de retención: 3,45

- EJ. 81: N-INDAN-2-IL-2,3-DIMETOXIBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 298
tiempo de retención: 3,17
- 5 **EJ. 82: N-INDAN-2-IL-2,3,4-TRIMETOXIBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 328
tiempo de retención: 3,32
- EJ. 83: N-INDAN-2-IL-2,4-DIMETOXIBENZAMIDA**
10 [M+H⁺] medido: 298
tiempo de retención: 3,17
- EJ. 84: N-INDAN-2-IL-2,6-DIMETOXIBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 298
15 tiempo de retención: 3,01
- EJ. 85: 2-ETOXI-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 282
tiempo de retención: 3,31
20
- EJ. 86: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO BIFENIL-2-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 314
tiempo de retención: 3,24
- 25 **EJ. 87: ÉSTER METÍLICO DE ÁCIDO N-INDAN-2-IL-FTALÁMICO**
[M+H⁺] medido: 296
tiempo de retención: 3,01
- EJ. 88: 2-(4-FLUOROBENZOIL)-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
30 [M+H⁺] medido: 360
tiempo de retención: 3,29
- EJ. 89: 2-ACETIL-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 280
35 tiempo de retención: 3,10

- EJ. 90: N-INDAN-2-IL-2,3-DIMETILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 266
tiempo de retención: 3,18
- 5 **EJ. 91: N-INDAN-2-IL-2,6-DIMETILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 266
tiempo de retención: 3,20
- EJ. 92: 2-BENCIL-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
10 [M+H⁺] medido: 328
tiempo de retención: 3,28
- EJ. 93: N-INDAN-2-IL-2-(2-FENETIL)BENZAMIDA**
15 [M+H⁺] medido: 342
tiempo de retención: 3,36
- EJ. 94: 3-BROMO-N-INDAN-2-IL-4-METILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 331
tiempo de retención: 3,32
20
- EJ. 95: N-INDAN-2-IL-3,4,5-TRIMETOXIBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 328
tiempo de retención: 3,10
- 25 **EJ. 96: N-INDAN-2-IL-3-TRIFLUOROMETILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 306
tiempo de retención: 3,27
- EJ. 97: 4-CIANO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
30 [M+H⁺] medido: 263
tiempo de retención: 3,06
- EJ. 98: 4-ACETILAMINO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 295
35 tiempo de retención: 2,88

- EJ. 99: 4-ETILSULFANIL-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 298
tiempo de retención: 3,25
- 5 **EJ. 100: ÉSTER METÍLICO DE ÁCIDO N-INDAN-2-ILTEREFTALÁMICO**
[M+H⁺] medido: 296
tiempo de retención: 3,12
- EJ. 101: 4-BENZOIL-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
10 [M+H⁺] medido: 342
tiempo de retención: 3,25
- EJ. 102: 4-ACETIL-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 280
15 tiempo de retención: 3,02
- EJ. 103: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-FLUORO-1H-INDOL-2-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 295
20 tiempo de retención: 3,14
- EJ. 104: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1H-INDOL-3-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 277
tiempo de retención: 3,06
25
- EJ. 105: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1H-INDOL-5-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 277
tiempo de retención: 3,05
- 30 **EJ. 106: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1-METIL-1H-INDOL-2-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 291
tiempo de retención: 3,29
- 35 **EJ. 107: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO PIRAZIN-2-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 240

tiempo de retención: 2,92

EJ. 108: 2-CLORO-N-INDAN-2-ILNICOTINAMIDA

[M+H⁺] medido: 273

5 tiempo de retención: 2,95

EJ. 109: 2-HIDROXI-N-INDAN-2-IL-6-METILNICOTINAMIDA

[M+H⁺] medido: 269

tiempo de retención: 2,86

10

EJ. 110: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO PIRIDIN-2-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 239

tiempo de retención: 3,14

15 **EJ. 111: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-BUTILPIRIDIN-2-CARBOXÍLICO**

[M+H⁺] medido: 295

tiempo de retención: 3,49

20 **EJ. 112: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2-FENILQUINOLIN-4-CARBOXÍLICO**

[M+H⁺] medido: 365

tiempo de retención: 3,40

25 **EJ. 113: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO QUINOLIN-2-CARBOXÍLICO**

[M+H⁺] medido: 289

tiempo de retención: 3,30

EJ. 114: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO QUINOLIN-4-CARBOXÍLICO

30 [M+H⁺] medido: 289

tiempo de retención: 2,98

EJ. 115: N-INDAN-2-IL-4-METANOSULFONILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 316

35 tiempo de retención: 2,99

- EJ. 116: N-INDAN-2-IL-4-SULFAMOILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 317
tiempo de retención: 2,98
- 5 **EJ. 117: 2-HIDROXI-N-INDAN-2-ILNICOTINAMIDA**
[M+H⁺] medido: 255
tiempo de retención: 2,80
- EJ. 118: N-INDAN-2-IL-2-METOXI-4-METILSULFANILBENZAMIDA**
10 [M+H⁺] medido: 314
tiempo de retención: 3,33
- EJ. 119: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1H-BENCIMIDAZOL-5-CARBOXÍLICO**
15 [M+H⁺] medido: 278
tiempo de retención: 2,51
- EJ. 120: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1H-BENZOTRIAZOL-5-CARBOXÍLICO**
20 [M+H⁺] medido: 279
tiempo de retención: 2,89
- EJ. 121: 2,4,5-TRIFLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 292
25 tiempo de retención: 3,21
- EJ. 122: N-INDAN-2-IL-N'-(S)-1-FENILETIL)FTALAMIDA**
[M+H⁺] medido: 385
tiempo de retención: 3,13
30
- EJ. 123: N-INDAN-2-IL-2-(4-METILBENZOIL)BENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 356
tiempo de retención: 3,29
35

- EJ. 124: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-(2-CLOROFENIL)-5-METIL-ISOXAZOL-4-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 353
tiempo de retención: 3,16
- 5
- EJ. 125: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 4-ACETIL-3,5-DIMETIL-1H-PIRROL-2-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 297
tiempo de retención: 2,93
- 10
- EJ. 126: 4-CICLOHEXIL-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 320
tiempo de retención: 3,48
- 15
- EJ. 127: 4-BROMO-N-INDAN-2-IL-2-METILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 330
tiempo de retención: 3,21
- EJ. 128: N-INDAN-2-IL-3-TRIFLUOROMETOXIBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 322
tiempo de retención: 3,23
- 20
- EJ. 129: 2,4,6-TRIFLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 292
tiempo de retención: 3,01
- 25
- EJ. 130: 4-CLORO-2-FLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 290
tiempo de retención: 3,21
- 30
- EJ. 131: ÉSTER TERC-BUTÍLICO DE ÁCIDO N-INDAN-2-ILFTALÁMICO**
[M+H⁺] medido: 281 (-terc-butílico)
tiempo de retención: 3,14
- 35

- 53 -

- EJ. 132: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-CLOROTIOFENO-2-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 278
tiempo de retención: 3,25
- 5
- EJ. 133: N-INDAN-2-IL-2-PIRROL-1-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 303
tiempo de retención: 3,18
- 10
- EJ. 134: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-METIL-2-FENIL-2H-[1,2,3]TRIAZOL-4-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 319
tiempo de retención: 3,42
- 15
- EJ. 135: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3,5-DIMETILISOXAZOL-4-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 257
tiempo de retención: 2,98
- 20
- EJ. 136: 2-ETILSULFANIL-N-INDAN-2-ILNICOTINAMIDA**
[M+H⁺] medido: 299
tiempo de retención: 3,11
- EJ. 137: 2-(2,3-DIMETILFENILAMINO)-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
25 [M+H⁺] medido: 357
tiempo de retención: 3,68
- EJ. 138: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 4-DIMETILAMINONAFTALENO-1-CARBOXÍLICO**
30 [M+H⁺] medido: 331
tiempo de retención: 3,20
- EJ. 139: 2-ACETILAMINO-6-CLORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
35 [M+H⁺] medido: 329
tiempo de retención: 2,97

- EJ. 140: 2-CLORO-N-INDAN-2-IL-6-METILISONICOTINAMIDA**
[M+H⁺] medido: 287
tiempo de retención: 3,11
- 5 **EJ. 141: 5-CLORO-6-HIDROXI-N-INDAN-2-ILNICOTINAMIDA**
[M+H⁺] medido: 289
tiempo de retención: 2,80
- 10 **EJ. 142: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 7-METOXIBENZOFURAN-2-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 308
tiempo de retención: 3,20
- 15 **EJ. 143: 2-FLUORO-N-INDAN-2-IL-5-TRIFLUOROMETILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 324
tiempo de retención: 3,29
- 20 **EJ. 144: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-METIL-1-FENIL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 318
tiempo de retención: 3,14
- 25 **EJ. 145: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-METIL-PIRAZIN-2-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 254
tiempo de retención: 2,97
- 30 **EJ. 146: 2-(2-CIANOFENILSULFANIL)-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 371
tiempo de retención: 3,23
- 35 **EJ. 147: N-INDAN-2-IL-2,6-DIMETOXINICOTINAMIDA**
[M+H⁺] medido: 299
tiempo de retención: 3,23

- EJ. 148: 2-CLORO-4,5-DIFLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 308
tiempo de retención: 3,20
- 5 **EJ. 149: N-INDAN-2-IL-4-PIRROL-1-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 303
tiempo de retención: 3,20
- EJ. 150: 3,5-DI-TERC-BUTIL-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
10 [M+H⁺] medido: 351
tiempo de retención: 3,62
- EJ. 151: 2-CLORO-N-INDAN-2-IL-6-METILNICOTINAMIDA**
15 [M+H⁺] medido: 287
tiempo de retención: 3,01
- EJ. 152: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-BENZOILPIRIDIN-2-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 343
20 tiempo de retención: 3,21
- EJ. 153: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1H-INDOL-6-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 277
tiempo de retención: 3,00
25
- EJ. 154: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1H-INDAZOL-3-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 278
tiempo de retención: 3,02
- 30 **EJ. 155: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-(4-CLOROFENIL)-FURAN-2-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 338
tiempo de retención: 3,40
- 35 **EJ. 156: 2,6-DICLORO-N-INDAN-2-IL-ISONICOTINAMIDA**
[M+H⁺] medido: 307

tiempo de retención: 3,22

EJ. 157: N-INDAN-2-IL-4-METILAMINOBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 267

5 tiempo de retención: 3,55

EJ. 158: 4-BUTILAMINO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 309

tiempo de retención: 6,06

10

EJ. 159: 4-DIMETILAMINO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 281

tiempo de retención: 5,44

15 **EJ. 160: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO BIFENIL-4-CARBOXÍLICO**

[M+H⁺] medido: 314

tiempo de retención: 3,94

EJ. 161: N-INDAN-2-IL-4-TRIFLUOROMETILBENZAMIDA

20 [M+H⁺] medido: 306

tiempo de retención: 3,36

EJ. 162: 4-ETIL-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 266

25 tiempo de retención: 3,19

EJ. 163: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1-METIL-1H-PIRROL-2-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 241

30 tiempo de retención: 3,00

EJ. 164: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-BROMOFURAN-2-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 306

35 tiempo de retención: 3,08

- EJ. 165: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2-ETOXINAFTALENO-1-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 332
tiempo de retención: 3,19
- 5
- EJ. 166: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1H-PIRROL-2-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 227
tiempo de retención: 2,88
- 10
- EJ. 167: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-METILTIOFENO-2-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 258
tiempo de retención: 3,08
- 15
- EJ. 168: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO TIOFENO-3-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 244
tiempo de retención: 2,96
- 20
- EJ. 169: N-INDAN-2-IL-1-OXI-ISONICOTINAMIDA**
[M+H⁺] medido: 255
tiempo de retención: 2,51
- 25
- EJ. 170: 6-HIDROXI-N-INDAN-2-ILNICOTINAMIDA**
[M+H⁺] medido: 255
tiempo de retención: 2,60
- 30
- EJ. 171: 2-AMINO-N-INDAN-2-ILNICOTINAMIDA**
[M+H⁺] medido: 254
tiempo de retención: 1,55
- EJ. 172: 6-AMINO-N-INDAN-2-ILNICOTINAMIDA**
[M+H⁺] medido: 254
tiempo de retención: 1,62
- 35
- EJ. 173: N-INDAN-2-IL-6-METILNICOTINAMIDA**
[M+H⁺] medido: 253

tiempo de retención: 2,43

EJ. 174: N-INDAN-2-ILNICOTINAMIDA

[M+H⁺] medido: 239

5 tiempo de retención: 2,63

EJ. 175: N-INDAN-2-ILISONICOTINAMIDA

[M+H⁺] medido: 239

tiempo de retención: 2,56

10

EJ. 176: N-INDAN-2-IL-2-METILNICOTINAMIDA

[M+H⁺] medido: 253

tiempo de retención: 1,59

15 **EJ. 177: 3-ACETILAMINO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 295

tiempo de retención: 2,83

EJ. 178: N-INDAN-2-IL-4-PENTILOXIBENZAMIDA

20 [M+H⁺] medido: 324

tiempo de retención: 3,41

EJ. 179: N-INDAN-2-IL-4-PROPILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 280

25 tiempo de retención: 3,28

EJ. 180: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-CLOROBENZO[B]TIOFENO-2-CARBOXÍLICO

30 [M+H⁺] medido: 328

tiempo de retención: 3,44

EJ. 181: N-INDAN-2-IL-2-FENOXINICOTINAMIDA

[M+H⁺] medido: 331

35 tiempo de retención: 3,20

- EJ. 182: 2-DIMETILAMINO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 281
tiempo de retención: 2,86
- 5 **EJ. 183: N-INDAN-2-IL-2,4,6-TRIMETOXIBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 328
tiempo de retención: 2,98
- 10 **EJ. 184: N-INDAN-2-IL-4(2,2,2-TRIFLUORO-1,1-DIHIDROXIETIL)-
BENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 352
tiempo de retención: 3,01
- 15 **EJ. 185: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-AMINOPIRAZIN-2-
CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 255
tiempo de retención: 4,71
condición: a
- 20 **EJ. 186: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 4-METIL-2-FENILTIAZOL-5-
CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 335
tiempo de retención: 5,32
condición: a
- 25 **EJ. 187: 2-AMINO-N-INDAN-2-IL-4,6-DIMETILNICOTINAMIDA**
[M+H⁺] medido: 282
tiempo de retención: 3,85
condición: a
- 30 **EJ. 188: 6-CIANO-N-INDAN-2-ILNICOTINAMIDA**
[M+H⁺] medido: 264
tiempo de retención: 4,31
condición: a
- 35

- EJ. 189: N-INDAN-2-IL-4,6-DIMETILNICOTINAMIDA**
[M+H⁺] medido: 267
tiempo de retención: 3,43
condición: a
- 5
- EJ. 190: N-INDAN-2-IL-1-OXI-NICOTINAMIDA**
[M+H⁺] medido: 255
tiempo de retención: 1,44
condición: c
- 10
- EJ. 191: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO QUINOLIN-3-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 289
tiempo de retención: 1,71
condición: c
- 15
- EJ. 192: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO CINNOLIN-4-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 290
tiempo de retención: 1,64
condición: c
- 20
- EJ. 193: 5-BROMO-N-INDAN-2-ILNICOTINAMIDA**
[M+H⁺] medido: 317
tiempo de retención: 1,74
condición: c
- 25
- EJ. 194: N-INDAN-2-IL-2-METILSULFANILNICOTINAMIDA**
[M+H⁺] medido: 285
tiempo de retención: 1,68
condición: c
- 30
- EJ. 195: N-INDAN-2-IL-2-MERCAPTONICOTINAMIDA**
[M+H⁺] medido: 271
- EJ. 196: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1H-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 228
tiempo de retención: 1,54
- 35

- condición: c
- EJ. 197: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO QUINOXALIN-2-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 290
5 tiempo de retención: 1,82
condición: c
- EJ. 198: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO [1,2,3]TIADIAZOL-4-CARBOXÍLICO**
10 [M+H⁺] medido: 246
tiempo de retención: 1,70
condición: c
- EJ. 199: N-INDAN-2-IL-2-P-TOLILSULFANILNICOTINAMIDA**
15 [M+H⁺] medido: 361
tiempo de retención: 1,87
condición: c
- EJ. 200: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-METIL-1-(3-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-1H-[1,2,3]TRIAZOL-4-CARBOXÍLICO**
20 [M+H⁺] medido: 387
tiempo de retención: 1,93
condición: c
- EJ. 201: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 4-FENIL-[1,2,3]TIADIAZOL-5-CARBOXÍLICO**
25 [M+H⁺] medido: 322
tiempo de retención: 1,84
condición: c
- EJ. 202: 5,6-DICLORO-N-INDAN-2-ILNICOTINAMIDA**
30 [M+H⁺] medido: 307
tiempo de retención: 1,73
condición: c
- 35

- EJ. 203: 2,6-DICLORO-N-INDAN-2-ILNICOTINAMIDA**
[M+H⁺] medido: 307
tiempo de retención: 1,61
condición: c
- 5
- EJ. 204: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1H-IMIDAZOL-4-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 288
tiempo de retención: 0,62
condición: c
- 10
- EJ. 205: N-INDAN-2-IL-4-TRIFLUOROMETILNICOTINAMIDA**
[M+H⁺] medido: 307
tiempo de retención: 1,57
condición: c
- 15
- EJ. 206: N-INDAN-2-IL-2-METOXINICOTINAMIDA**
[M+H⁺] medido: 269
tiempo de retención: 1,64
condición: c
- 20
- EJ. 207: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-METIL-1H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 242
tiempo de retención: 1,47
condición: c
- 25
- EJ. 208: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 4-METIL-2-PIRAZIN-2-IL-TIAZOL-5-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 337
tiempo de retención: 1,65
condición: c
- 30
- EJ. 209: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-METIL-1-FENIL-1H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 318
tiempo de retención: 1,75
- 35

condición: c

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

5 [M+H⁺] medido: 270
tiempo de retención: 1,62
condición: c

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

10 [M+H⁺] medido: 256
tiempo de retención: 1,64
condición: c

EJ. 212: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 4-METIL-[1,2,3]TIADIAZOL-5-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 260
tiempo de retención: 1,60
condición: c

20 **EJ. 213: N-INDAN-2-IL-5-FENILETINILNICOTINAMIDA**

[M+H⁺] medido: 339
tiempo de retención: 1,90
condición: c

25 **EJ. 214: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-FENIL-3H-[1,2,3]TRIAZOL-4-CARBOXÍLICO**

[M+H⁺] medido: 305

30 **EJ. 215: N-INDAN-2-IL-6-MERCAPTONICOTINAMIDA**

[M+H⁺] medido: 271
tiempo de retención: 1,59
condición: c

35

- EJ. 216: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 255
tiempo de retención: 1,64
5 condición: c
- EJ. 217: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-METIL-5-TRIFLUOROMETIL-ISOXAZOL-4-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 311
10 tiempo de retención: 1,80
condición: c
- EJ. 218: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2-METIL-IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-3-CARBOXÍLICO**
15 [M+H⁺] medido: 292
tiempo de retención: 1,42
condición: c
- EJ. 219: 2,6-DICLORO-5-FLUORO-N-INDAN-2-ILNICOTINAMIDA**
20 [M+H⁺] medido: 325
tiempo de retención: 1,81
condición: c
- EJ. 220: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO**
25 [M+H⁺] medido: 227
tiempo de retención: 0,87
condición: c
- EJ. 221: N-INDAN-2-IL-5-METILNICOTINAMIDA**
30 [M+H⁺] medido: 253
tiempo de retención: 1,53
condición: c
- EJ. 222: 5-HEX-1-ENIL-N-INDAN-2-ILNICOTINAMIDA**
35 [M+H⁺] medido: 319
tiempo de retención: 1,91

condición: c

EJ. 223: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-METIL-2-(4-METILBENCIL)-2H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO

5 [M+H⁺] medido: 346
tiempo de retención: 1,91
condición: c

EJ. 224: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-METIL-1-(4-METILBENCIL)-1H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO

10 [M+H⁺] medido: 346
tiempo de retención: 1,93
condición: c

EJ. 225: 2-(4-FLUOROFENOXI)-N-INDAN-2-ILNICOTINAMIDA

15 [M+H⁺] medido: 349
tiempo de retención: 1,92
condición: c

EJ. 226: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-METILISOXAZOL-4-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 243
tiempo de retención: 1,69
condición: c

EJ. 227: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-METILISOXAZOL-4-CARBOXÍLICO

25 [M+H⁺] medido: 243
tiempo de retención: 1,68
30 condición: c

EJ. 228: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1-METIL-1H-INDOL-3-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 291
35 tiempo de retención: 1,79
condición: c

EJ. 229: N-INDAN-2-IL-6-(2,2,2-TRIFLUORO-ETOXI)-4-TRIFLUORO-METILNICOTINAMIDA

[M+H⁺] medido: 405

5 tiempo de retención: 1,93

condición: c

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

10 [M+H⁺] medido: 346

tiempo de retención: 1,52

condición: c

EJ. 231: N-INDAN-2-IL-2-METOXI-4,6-DIMETILNICOTINAMIDA

15 [M+H⁺] medido: 297

tiempo de retención: 1,65

condición: c

EJ. 232: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-METIL-3-FENILISOXAZOL-4-CARBOXÍLICO

20

[M+H⁺] medido: 319

tiempo de retención: 1,83

condición: c

EJ. 233: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2,4-DIMETILTIAZOL-5-CARBOXÍLICO

25

[M+H⁺] medido: 273

tiempo de retención: 4,18

condición: a

30

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

[M+H⁺] medido: 327

tiempo de retención: 4,61

35 condición: a

EJ. 235: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-TRIFLUOROMETILTENO[3,2-B]PIRIDIN-6-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 363

tiempo de retención: 4,69

5 condición: a

EJ. 236: N-INDAN-2-IL-6-TRIFLUOROMETILNICOTINAMIDA

[M+H⁺] medido: 307

tiempo de retención: 4,67

10 condición: a

EJ. 237: N-INDAN-2-IL-2-METIL-6-TRIFLUOROMETILNICOTINAMIDA

[M+H⁺] medido: 321

tiempo de retención: 4,67

15 condición: a

EJ. 238: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 4'-PROPILBIFENIL-4-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 356

20 tiempo de retención: 3,54

condición: c

EJ. 239: 3,5-DIBROMO-N-INDAN-2-IL-4-METILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 408

25 tiempo de retención: 3,50

condición: c

EJ. 240: 3-BROMO-N-INDAN-2-IL-4-METOXIBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 346

30 tiempo de retención: 3,09

condición: c

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

35 [M+H⁺] medido: 355

tiempo de retención: 3,18

condición: c

EJ. 242: 4-(1,3-DIOXO-1,3-DIHIIDROISOINDOL-2-IL)-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

5 [M+H⁺] medido: 383

EJ. 243: ÉSTER METÍLICO DE ÁCIDO N-INDAN-2-ILISOFTALÁMICO

[M+H⁺] medido: 296

tiempo de retención: 3,01

10 condición: c

EJ. 244: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 4,5-DIBROMOTIOFENO-2-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 400

15 tiempo de retención: 3,31

condición: c

EJ. 245: 2-(2,6-DIFLUOROFENIL)-N-INDAN-2-ILACETAMIDA

[M+H⁺] medido: 288

20 tiempo de retención: 3,02

condición: c

EJ. 246: N-INDAN-2-IL-4-TRIFLUOROMETILSULFANILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 338

25 tiempo de retención: 3,25

condición: c

EJ. 247: 2-FLUORO-N-INDAN-2-IL-3-TRIFLUOROMETILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 324

30 tiempo de retención: 3,16

condición: c

EJ. 248: 5-FLUORO-N-INDAN-2-IL-2-METILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 270

35 tiempo de retención: 3,04

condición: c

- EJ. 249: 2-FLUORO-N-INDAN-2-IL-3-METILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 270
tiempo de retención: 3,10
5 condición: c
- EJ. 250: 3-CLORO-2-FLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 290
tiempo de retención: 3,10
10 condición: c
- EJ. 251: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-METIL-1H-INDENO-2-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 290
15 tiempo de retención: 3,15
condición: c
- EJ. 252: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 7-NITRO-1H-INDOL-2-CARBOXÍLICO**
20 [M+H⁺] medido: 322
tiempo de retención: 3,10
condición: c
- EJ. 253: 3-BROMO-N-INDAN-2-IL-2-METOXIBENZAMIDA**
25 [M+H⁺] medido: 346
tiempo de retención: 3,07
condición: c
- EJ. 254: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-METIL-1H-INDOL-2-CARBOXÍLICO**
30 [M+H⁺] medido: 291
tiempo de retención: 3,11
condición: c
- 35

- EJ. 255: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 7-METIL-1H-INDOL-2-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 291
tiempo de retención: 3,11
5 condición: c
- EJ. 256: N-INDAN-2-IL-4-(2,2,2-TRIFLUOROACETIL)BENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 334
tiempo de retención: 2,88
10 condición: c
- EJ. 257: 3-CLORO-N-INDAN-2-IL-2-METILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 286
tiempo de retención: 3,09
15 condición: c
- EJ. 258: N-INDAN-2-IL-2,4,6-TRIISOPROPILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 365
- 20 **EJ. 259: 2,3,5-TRICLORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 340
tiempo de retención: 3,21
condición: c
- 25 **EJ. 260: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-ETIL-1H-INDOL-2-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 305
tiempo de retención: 3,18
condición: c
- 30 **EJ. 261: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1-FENIL-5-PROPIL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 346
tiempo de retención: 3,13
35 condición: c

- EJ. 262: 2,4-DICLORO-5-FLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 324
tiempo de retención: 3,13
condición: c
- 5
- EJ. 263: 4-CLORO-2,5-DIFLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 308
tiempo de retención: 3,17
condición: c
- 10
- EJ. 264: 2-CLORO-N-INDAN-2-IL-3-METILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 286
tiempo de retención: 1,95
condición: c
- 15
- EJ. 265: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-CLORO-4-(PROPANO-2-SULFONIL)TIOFENO-2-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 385
tiempo de retención: 3,04
condición: c
- 20
- EJ. 266: 2-FLUORO-N-INDAN-2-IL-5-METILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 270
tiempo de retención: 3,08
condición: c
- 25
- EJ. 267: 3-ACETILAMINO-2-CLORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 329
tiempo de retención: 2,75
condición: c
- 30
- EJ. 268: 4-ETILAMINO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 281
tiempo de retención: 2,94
condición: c
- 35

- EJ. 269: N,N-DIETIL-3,6-DIFLUORO-N'-INDAN-2-ILFTALAMIDA**
[M+H⁺] medido: 373
tiempo de retención: 2,98
condición: c
- 5
- EJ. 270: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO ACRIDIN-9-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 339
tiempo de retención: 2,87
condición: c
- 10
- EJ. 271: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 9-OXO-9H-FLUORENO-4-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 340
tiempo de retención: 3,09
condición: c
- 15
- EJ. 272: 2-BROMO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 316
tiempo de retención: 2,98
condición: c
- 20
- EJ. 273: 2-FLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 256
tiempo de retención: 3,00
condición: c
- 25
- EJ. 274: 2,3,6-TRIFLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 292
tiempo de retención: 2,99
condición: c
- 30
- EJ. 275: 2-CLORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 272
tiempo de retención: 2,97
condición: c
- 35

EJ. 276: 2,3-DICLORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**[M+H⁺] medido: 306****tiempo de retención: 3,11****condición: c**

5

EJ. 277: 2,4-DICLORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**[M+H⁺] medido: 306****tiempo de retención: 3,07****condición: c**

10

EJ. 278: 5-BROMO-2-CLORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**[M+H⁺] medido: 351****tiempo de retención: 3,12****condición: c**

15

EJ. 279: 2,5-DICLORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**[M+H⁺] medido: 306****tiempo de retención: 3,11****condición: c**

20

EJ. 280: 2,6-DICLORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**[M+H⁺] medido: 306****tiempo de retención: 3,04****condición: c**

25

EJ. 281: N-INDAN-2-IL-2-METILBENZAMIDA**[M+H⁺] medido: 252****tiempo de retención: 2,97****condición: c**

30

EJ. 282: N-INDAN-2-IL-2,4,6-TRIMETILBENZAMIDA**[M+H⁺] medido: 280****tiempo de retención: 3,09****condición: c**

35

EJ. 283: 3-CLORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**[M+H⁺] medido: 272****tiempo de retención: 3,08****condición: c**

5

EJ. 284: 3-CIANO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**[M+H⁺] medido: 263****tiempo de retención: 2,94****condición: c**

10

EJ. 285: 3,5-DICLORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**[M+H⁺] medido: 306****tiempo de retención: 3,28****condición: c**

15

EJ. 286: N-INDAN-2-IL-3-FENOXIBENZAMIDA**[M+H⁺] medido: 330****tiempo de retención: 3,23****condición: c**

20

EJ. 287: 3-BENZOIL-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**[M+H⁺] medido: 342****tiempo de retención: 3,12****condición: c**

25

EJ. 288: N-INDAN-2-IL-3-METILBENZAMIDA**[M+H⁺] medido: 252****tiempo de retención: 3,02****condición: c**

30

EJ. 289: 4-BROMO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**[M+H⁺] medido: 316****tiempo de retención: 3,09****condición: c**

35

- EJ. 290: 4-DIETILAMINO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 309
tiempo de retención: 3,03
condición: c
- 5
- EJ. 291: N-INDAN-2-IL-4-METOXIBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 2,96
tiempo de retención: c
- 10
- EJ. 292: N-INDAN-2-IL-4-METILSULFANILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 284
tiempo de retención: 3,04
condición: c
- 15
- EJ. 293: N-INDAN-2-IL-4-PENTILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 308
tiempo de retención: 3,41
condición: c
- 20
- EJ. 294: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO NAFTALENO-1-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 288
tiempo de retención: 3,09
condición: c
- 25
- EJ. 295: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO NAFTALENO-2-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 288
tiempo de retención: 3,22
condición: c
- 30
- EJ. 296: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO FURAN-3-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 228
tiempo de retención: 2,84
condición: c
- 35
- EJ. 297: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO TIOFENO-2-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 244

tiempo de retención: 2,94

condición: c

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

[M+H⁺] medido: 307

tiempo de retención: 3,00

condición: c

10 EJ. 299: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 4-HIDROXI-7-TRIFLUOROMETIL-QUINOLIN-3-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 373

tiempo de retención: 3,07

condición: c

15

EJ. 300: 2-CLORO-N-INDAN-2-IL-5-METILSULFANILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 318

tiempo de retención: 3,09

condición: c

20

EJ. 301: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 4'-ETILBIFENIL-4-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 342

tiempo de retención: 3,41

condición: c

25

EJ. 302: 2,3-DIFLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 274

tiempo de retención: 3,03

condición: c

30

EJ. 303: N-INDAN-2-IL-2-(3-TRIFLUOROMETILFENILAMINO)-NICOTINAMIDA

[M+H⁺] medido: 398

tiempo de retención: 3,54

35

condición: c

- EJ. 304: 2-BROMO-5-CLORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 350
tiempo de retención: 3,10
condición: c
- 5
- EJ. 305: 4-HEXILOXI-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 338
tiempo de retención: 3,45
condición: c
- 10
- EJ. 306: 3-ETOXI-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 282
tiempo de retención: 3,06
condición: c
- 15
- EJ. 307: N-INDAN-2-IL-4-METILSULFANIL-3-NITROBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 329
tiempo de retención: 3,15
condición: c
- 20
- EJ. 308: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 4-HIDROXIQUINOLIN-2-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 305
tiempo de retención: 2,81
- 25
- condición: c
- EJ. 309: 4-(4,6-DIMETILPIRIMIDIN-2-ILAMINO)-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 359
- 30
- tiempo de retención: 3,03
condición: c
- EJ. 310: 4-[(4,6-DIMETILPIRIMIDIN-2-IL)-METILAMINO]-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 373
- 35
- tiempo de retención: 3,07

condición: c

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

5 [M+H⁺] medido: 345
tiempo de retención: 3,30
condición: c

EJ. 312: 2-CLORO-N-INDAN-2-IL-4-METANOSULFONIL-BENZAMIDA

10 [M+H⁺] medido: 350
tiempo de retención: 2,88
condición: c

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

15 [M+H⁺] medido: 368
tiempo de retención: 2,86
condición: c

EJ. 314: 3,4-DICLORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

20 [M+H⁺] medido: 306
tiempo de retención: 3,20
condición: c

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

25 [M+H⁺] medido: 311
tiempo de retención: 3,14
30 condición: c

EJ. 316: 2,5-DIBROMO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 394
tiempo de retención: 3,13
35 condición: c

- EJ. 317: 4-BROMO-2-CLORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 350
tiempo de retención: 3,12
condición: c
- 5
- EJ. 318: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-BENCILOXI-1H-INDOL-2-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 383
tiempo de retención: 3,23
condición: c
- 10
- EJ. 319: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-METILBENZOFURAN-2-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 292
tiempo de retención: 3,25
condición: c
- 15
- EJ. 320: 2,3,4-TRIFLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 292
tiempo de retención: 3,07
condición: c
- 20
- EJ. 321: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-CLORO-4-METANOSULFONIL-TIOFENO-2-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 356
tiempo de retención: 2,92
condición: c
- 25
- EJ. 322: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1-(4-CLOROFENIL)-5-PROPIL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 381
tiempo de retención: 3,27
condición: c
- 30
- EJ. 323: 4-DIHEXILAMINO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 422
- 35

tiempo de retención: 4,26

condición: c

**EJ. 324: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-CLORO-6-FLUORO-
5 BENZO[B]TIOFENO-2-CARBOXÍLICO**

[M+H⁺] medido: 346

tiempo de retención: 3,40

condición: c

10 EJ. 325: 2,6-DIBROMO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 394

tiempo de retención: 3,06

condición: c

**15 EJ. 326: ÉSTER DIETÍLICO DE ÁCIDO 5-(INDAN-2-ILCARBAMOIL)-
ISOFTÁLICO
ESTER**

[M+H⁺] medido: 382

tiempo de retención: 3,22

20 condición: c

EJ. 327: 4-(2,5-DIMETILPIRROL-1-IL)-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 331

tiempo de retención: 3,21

25 condición: c

EJ. 328: 4-IMIDAZOL-1-IL-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 304

tiempo de retención: 2,37

30 condición: c

**EJ. 329: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3,4-DICLORO-BENZO[B]-
TIOFENO-2-CARBOXÍLICO**

[M+H⁺] medido: 362

35 tiempo de retención: 3,49

condición: c

- EJ. 330: 5-CLORO-2-FLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 291
tiempo de retención: 3,12
5 condición: c
- EJ. 331: 2-BROMO-4-CLORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 350
tiempo de retención: 3,12
10 condición: c
- EJ. 332: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-CLORO-6-METIL-
BENZO[B]TIOFENO-2-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 342
15 tiempo de retención: 3,52
condición: c
- EJ. 333: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-CLORO-7-TRIFLUOROMETIL-
TIENO[3,2-B]PIRIDIN-3-CARBOXÍLICO**
20 [M+H⁺] medido: 397
tiempo de retención: 3,49
condición: c
- EJ. 334: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3,6-DICLORO-
BENZO[B]TIOFENO-2-CARBOXÍLICO**
25 [M+H⁺] medido: 362
tiempo de retención: 3,56
condición: c
- EJ. 335: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1,1-DIMETIL-INDAN-4-
CARBOXÍLICO**
30 [M+H⁺] medido: 306
tiempo de retención: 3,27
condición: c
35

**EJ. 336: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1-(3-FLUOROFENIL)-
CICLOPENTANOCARBOXÍLICO**

[M+H⁺] medido: 324

tiempo de retención: 3,26

5 condición: c

EJ. 337: 2-(2-FLUOROBIFENIL-4-IL)-N-INDAN-2-ILPROPIONAMIDA

[M+H⁺] medido: 360

tiempo de retención: 3,27

10 condición: c

**EJ. 338: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-FENIL-6-TRIFLUOROMETIL-
TIENO[3,2-B]PIRIDIN-2-CARBOXÍLICO**

[M+H⁺] medido: 439

15 tiempo de retención: 3,42

condición: c

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

20 [M+H⁺] medido: 337

tiempo de retención: 2,91

condición: c

EJ. 340: 5-BROMO-N-INDAN-2-IL-2,3-DIMETOXIBENZAMIDA

25 [M+H⁺] medido: 376

tiempo de retención: 3,20

condición: c

**EJ. 341: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1-(4-CLOROFENIL)-5-METIL-1H-
PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO**

30

[M+H⁺] medido: 353

tiempo de retención: 3,10

condición: c

35

- EJ. 342: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-CLORO-4-METILTIOFENO-2-CARBOXÍLICO**
 [M+H⁺] medido: 292
 tiempo de retención: 3,20
 5 condición: c
- EJ. 343: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1-ISOPROPIL-2-TRIFLUOROMETIL-1H-BENZOIMIDAZOL-5-CARBOXÍLICO**
 [M+H⁺] medido: 388
 10 tiempo de retención: 3,10
 condición: c
- EJ. 344: 3-CLORO-2,6-DIFLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
 [M+H⁺] medido: 308
 15 tiempo de retención: 3,05
 condición: c
- EJ. 345: 2,6-DIFLUORO-N-INDAN-2-IL-3-METILBENZAMIDA**
 [M+H⁺] medido: 288
 20 tiempo de retención: 3,02
 condición: c
- EJ. 346: 2-CLORO-6-FLUORO-N-INDAN-2-IL-3-METILBENZAMIDA**
 [M+H⁺] medido: 304
 25 tiempo de retención: 3,06
 condición: c
- EJ. 347: 6-CLORO-2-FLUORO-N-INDAN-2-IL-3-METILBENZAMIDA**
 [M+H⁺] medido: 304
 30 tiempo de retención: 3,06
 condición: c
- EJ. 348: N-INDAN-2-IL-2,5-DIMETILBENZAMIDA**
 [M+H⁺] medido: 266
 35 tiempo de retención: 3,07
 condición: c

- EJ. 349: 4-HEXILAMINO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 337
tiempo de retención: 3,31
5 condición: c
- EJ. 350: 4-BROMO-2-FLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 334
tiempo de retención: 3,17
10 condición: c
- EJ. 351: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1-(4-NITROFENIL)-5-TRIFLUORO-
METIL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 417
15 tiempo de retención: 3,13
condición: c
- EJ. 352: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2,3-DIHIDRO-
BENZO[1,4]DIOXINA-5-CARBOXÍLICO**
20 [M+H⁺] medido: 296
tiempo de retención: 3,01
condición: c
- EJ. 353: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-TRIFLUOROMETOXI-1H-
INDOL-2-CARBOXÍLICO**
25 [M+H⁺] medido: 361
tiempo de retención: 3,21
condición: c
- EJ. 354: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-CLORO-3-FENIL-1H-INDOL-2-
CARBOXÍLICO**
30 [M+H⁺] medido: 387
tiempo de retención: 3,56
condición: c
35

EJ. 355: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2,5-DIOXO-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1H-BENZO[E][1,4]DIAZEPINA-8-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 336

tiempo de retención: 2,64

5 condición: c

EJ. 356: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-PIRIDIN-2-IL-6-TRIFLUOROMETILTENO[3,2-B]PIRIDIN-2-CARBOXÍLICO; TRIFLUOROACETATO

10 [M+H⁺] medido: 440

tiempo de retención: 3,41

condición: c

EJ. 357: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2-ACETILAMINO-5-CLORO-TIOFENO-3-CARBOXÍLICO

15

[M+H⁺] medido: 335

tiempo de retención: 3,20

condición: c

EJ. 358: 2-BROMO-6-FLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

20

[M+H⁺] medido: 334

tiempo de retención: 3,01

condición: c

EJ. 359: 2-(2,4-DICLORO-5-FLUORO-FENIL)-N-INDAN-2-IL-ACETAMIDA

25

[M+H⁺] medido: 338

tiempo de retención: 3,17

condición: c

30

EJ. 360: 2-CLORO-3,6-DIFLUORO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 308

tiempo de retención: 3,04

condición: c

35

- EJ. 361: N-INDAN-2-IL-2-METIL-3-TRIFLUOROMETILBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 320
tiempo de retención: 3,14
condición: c
- 5
- EJ. 362: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2-CLORO-5-SULFAMOIL-TIOFENO-3-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 357
tiempo de retención: 2,85
condición: c
- 10
- EJ. 363: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2-CIANO-TIOFENO-3-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 269
tiempo de retención: 2,90
condición: c
- 15
- EJ. 364: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-BROMO-5-METILTIOFENO-2-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 336
tiempo de retención: 3,24
condición: c
- 20
- EJ. 365: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2-METILTIOFENO-3-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 258
tiempo de retención: 3,01
condición: c
- 25
- EJ. 366: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2-ETILTIOFENO-3-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 272
tiempo de retención: 3,12
condición: c
- 30
- 35

- EJ. 367: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2-METANOSULFINILTIOFENO-3-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 306
tiempo de retención: 2,77
5 condición: c
- EJ. 368: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2,5-DIMETILTIOFENO-3-CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 272
10 tiempo de retención: 3,09
condición: c
- EJ. 369: 4-(4-HEPTILBENCILAMINO)-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO**
15 [M+H⁺] medido: 441
tiempo de retención: 3,82
condición: c
- EJ. 370: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 1-(4-FLUOROFENIL)-3,5-DIMETIL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO**
20 [M+H⁺] medido: 350
tiempo de retención: 3,01
condición: c
- EJ. 371: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-(4-FLUOROBENZOILAMINO)-BENZOICO**
25 [M+H⁺] medido: 375
tiempo de retención: 3,02
condición: c
30
- EJ. 372: N-INDAN-2-IL-3-ISOBUTIRILAMINOBENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 323
tiempo de retención: 2,93
condición: c
35

- EJ. 373: N-INDAN-2-IL-3-(2-FENOXIACETILAMINO)BENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 387
tiempo de retención: 3,04
condición: c
- 5
- EJ. 374: N-INDAN-2-IL-3-FENILACETILAMINO BENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 371
- EJ. 375: 3-BUTIRILAMINO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA**
10 [M+H⁺] medido: 323
tiempo de retención: 2,93
condición: c
- EJ. 376: 3-(CICLOPROPANOCARBONILAMINO)-N-INDAN-2-IL-
15 BENZAMIDA**
[M+H⁺] medido: 321
tiempo de retención: 2,89
condición: c
- EJ. 377: N-[3-(INDAN-2-ILCARBAMOIL)FENIL]NICOTINAMIDA**
20 [M+H⁺] medido: 358
tiempo de retención: 2,81
condición: c
- EJ. 378: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-(3-METILBENZOILAMINO)-
25 BENZOICO**
[M+H⁺] medido: 371
tiempo de retención: 3,08
condición: c
- 30
- EJ. 379: [3-(INDAN-2-ILCARBAMOIL)FENIL]AMIDA DE ÁCIDO FURAN-2-
CARBOXÍLICO**
[M+H⁺] medido: 347
tiempo de retención: 2,92
35 condición: c

EJ. 380: 3-(2,2-DIMETILPROPIONILAMINO)-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 337

tiempo de retención: 3,00

5 condición: c

EJ. 381: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-(4-METILBENZOILAMINO)-BENZOICO

[M+H⁺] medido: 371

10 tiempo de retención: 3,06

condición: c

EJ. 382: 3-BROMO-N-INDAN-2-ILBENZAMIDA

R_f (DIP) = 0,38; MS (CI) : 316 (M+1)+

15 [M+H⁺] medido: 316

EJ. 383: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 2,2-DIMETIL-3-OXO-3,4-DIHIDRO-2H-BENZO[1,4]OXAZINA-6-CARBOXÍLICO

R_f (MTB) = 0,48; MS (ES-) : 335

20 [M+H⁺] medido: 337

EJ. 384: 3-(4-FLUOROBENCENOSULFONILAMINO)-N-INDAN-2-IL-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 411

25

EJ. 385: ÁCIDO 5-(INDAN-2-ILCARBAMOIL)NICOTÍNICO

[M+H⁺] medido: 283

tiempo de retención: 1,80

condición: b

30

EJ. 386: BIS-INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO PIRIDIN-3,5-DICARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 398

tiempo de retención: 2,32

condición: b

35

EJ. 386A: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-AMINO-1-PIRIDIN-2-IL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO

[M+H⁺] medido: 320

5 EJ. 386B: N-INDAN-2-IL-4-(2,2,2-TRIFLUOROETOXI)BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 336

R_f (DIP) = 0,20

EJ. 387: 6-CLORO-N-INDAN-2-ILNICOTINAMIDA

10 [M+H⁺] medido: 273

tiempo de retención: 2,19

condición: b

EJ. 388: N-INDAN-2-IL-3-METANOSULFONILAMINOBENZAMIDA

15 [M+H⁺] medido: 331

EJ. 389: 4-FLUORO-N-(5-NITRO-INDAN-2-IL)BENZAMIDA

A 5,0g (19,6mmol) de 4-fluoro-N-(indan-2-il)benzamida se añadió, a 5-10°C, una mezcla nitrante de 10 ml de ácido nítrico concentrado y 12 ml de ácido sulfúrico concentrado, y seguidamente se agitó la mezcla por espacio de 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se trató vertiéndola en una mezcla de hielo/agua, extrayéndola con acetato de etilo, lavando la fase orgánica con una solución de hidrógeno-carbonato de sodio, secándola y evaporándola a sequedad. El residuo así obtenido se cristalizó en acetato de etilo/heptano. Rendimiento: 3,2 g (54%), p.f.: 167°C

25

EJ. 390: N-(5-AMINOINDAN-2-IL)-4-FLUOROBENZAMIDA

Se hidrogenaron 1,20g (4,0mmol) de 4-fluoro-N-(5-nitroindan-2-il)benzamida en 100ml de etanol sobre un catalizador de Pd/carbono a RT.

Después de la separación del catalizador, se obtuvieron 955 mg (ap. 88%) de producto, que se utilizaron en sucesivas etapas de reacción sin purificación adicional.

30

EJ. 391: N-(5-BENZOILAMINOINDAN-2-IL)-4-FLUOROBENZAMIDA

Se disolvieron 100mg (0,37mmol) N-(5-aminoindan-2-il)-4-fluorobenzamida y 41,2 mg (0,41mmol) de trietilamina en 2,5 ml de THF, se añadieron 57,2 mg (0,41 mmol) de cloruro de benzoilo y todo ello se agitó durante 6 h a RT. La mezcla se vertió luego en una mezcla de hielo/HCl, el precipitado se separó por filtración y se purificó por HPLC

35

preparativa (RP18, acetonitrilo/agua, 1% de ácido trifluoroacético). Rendimiento: 80 mg (58%)

[M+H⁺] medido: 375,1

tiempo de retención: 4,92 (95% de H₂O (con 0,05% de TFA) a 95% de acetonitrilo, 4 min,

5 95% de acetonitrilo 1,5 min, Merck Porospher 3 μ, 2 x 55 mm)

Así se obtuvieron de una manera análoga:

EJ. 392: N-(5-ACETILAMINO-INDAN-2-IL)-4-FLUOROBENZAMIDA

10 [M+H⁺] medido: 313,1

tiempo de retención: 4,30 (95% de H₂O (con 0,05% de TFA) a 95% de acetonitrilo, 4 min,

95% de acetonitrilo 1,5 min, Merck Porospher 3 μ, 2 x 55 mm)

EJ. 393: 4-FLUORO-N-(5-(2-METILPROPIONILAMINO)-INDAN-2-IL)BENZAMIDA

15

[M+H⁺] medido: 341,1

tiempo de retención: 4,68 (95% de H₂O (con 0,05% de TFA) a 95% de acetonitrilo, 4 min,

95% de acetonitrilo 1,5 min, Merck Porospher 3 μ, 2 x 55 mm)

EJ. 394: 4-FLUORO-N-(5-METANSULFONILAMINO-INDAN-2-IL)BENZAMIDA

20

[M+H⁺] medido: 349,2

tiempo de retención: 4,47 (95% de H₂O (con 0,05% de TFA) a 95% de acetonitrilo, 4 min,

95% de acetonitrilo 1,5 min, Merck Porospher 3 μ, 2 x 55 mm)

25

EJ. 395: N-(5-BENCENOSUFONILAMINO-INDAN-2-IL)-4-FLUOROBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 411,2

tiempo de retención: 4,89 (95% de H₂O (con 0,05% de TFA) a 95% de acetonitrilo, 4 min,

30 95% de acetonitrilo 1,5 min, Merck Porospher 3 μ, 2 x 55 mm)

EJ. 396: N-(4-BROMO-INDAN-2-IL)-4-FLUOROBENZAMIDA Y N-(5-BROMO-INDAN-2-IL)-4-FLUOROBENZAMIDA

35 Se disolvieron 8,0 g (31,3 mmol) de N-(indan-2-il)-4-fluorobenzamida en 125 ml de DMF, se añadieron 926 mg (3,1mmol) de cloruro de Fe(III), y después se añadieron gota a gota 5,26 g (32,9 mmol) de bromo. Después de 3 días de agitación a RT, la mezcla

se vertió sobre hielo y extrajo con acetato de etilo. Después de secar y evaporar, se obtuvieron 6,2 g de un producto cristalino.

Se obtuvieron los dos isómeros a partir de esta mezcla por medio de una separación por HPLC preparativa (sílice, heptano/acetato de etilo).

5

**EJ. 396A: N-(4-BROMO-INDAN-2-IL)-4-FLUOROBENZAMIDA
(ENANTIÓMERO I)**

p.f.: 169°C

10 **EJ. 396B: N-(5-BROMO-INDAN-2-IL)-4-FLUOROBENZAMIDA
(ENANTIÓMERO II)**

p.f.: 140°C

EJ. 397: N-(5,6-DIBROMO-INDAN-2-IL)-4-FLUOROBENZAMIDA

15 El compuesto se obtuvo como subproducto en la síntesis del Ejemplo 396 A y B.

[M+H⁺] medido: 412

tiempo de retención: 5,17

condición: a

20 **EJ. 398A: 4-FLUORO-N-[5-(4-FLUOROFENIL)-INDAN-2-IL]BENZAMIDA**

En 10 ml de agua y 10 ml de dimetoxietano, bajo atmósfera de argón, se suspendieron 251 mg (1,8 mmol) de ácido 4-fluorobencenoborónico, 500 mg (1,5 mmol) de una mezcla de N-(4-bromoindan-2-il)-4-fluorobenzamida (cantidad relativa 20%) y N-(5-bromoindan-2-il)-4-fluorobenzamida (cantidad relativa 80%), 708 mg (2,24 mmol) de
25 hidróxido de bario octahidratado y 50 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y se agitó durante 2 h a 80°C. La mezcla se vertió sobre hielo y agua, el precipitado formado se recogió por filtración y se cristalizó en acetato de etilo/hexano. Se obtuvieron 170 mg (27%) de 4-fluoro-N-[5-(4-fluorofenil)-indan-2-il]benzamida, p.f.: 193°C.

30 **EJ. 398B: 4-FLUORO-N-[4-(4-FLUOROFENIL)-INDAN-2-IL]BENZAMIDA**

A partir de las aguas madres del Ejemplo 398A, se obtuvieron, por HPLC preparativa, (RP18, acetonitrilo/agua, 1% de ácido trifluoroacético) 71 mg (11%) de 4-fluoro-N-[4-(4-fluorofenil)-indan-2-il]benzamida, p.f.: 157°C.

35

EJ. 399: N-(5-ACETIL-INDAN-2-IL)-4-FLUORO-BENZAMIDA

Se suspendieron 2,87 g (21,6 mmol) de tricloruro de aluminio en 10 ml de 1,2-dicloroetano, se añadieron 500 mg (4,9 mmol) de anhídrido acético y 1,0 g de N-(indan-2-il)-4-fluorobenzamida, y todo ello se agitó durante 2 h a RT. La mezcla resultante se vertió
5 sobre agua helada/HCl, se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó.

Rendimiento: 1,0 g (85%) p.f.: 148°C

Así se obtuvieron, de una manera análoga:

10

EJ. 400: N-(5-BENZOIL-INDAN-2-IL)-4-FLUOROBENZAMIDA

p.f.: 65°C

EJ. 401: N-[5-(3-DIMETILAMINOPROPIONIL)-INDAN-2-IL]-4-FLUORO-BENZAMIDA - TRIFLUOROACETATO

15

Se disolvieron 340 mg (0,58 mmol) de N-(5-acetil-indan-2-il)-4-fluorobenzamida en 20 ml de etanol seco, se añadieron 0,1 ml de HCl concentrado y después 150 mg (1,74 mmol) de cloruro de N,N-dimetilmetilenamonio y la mezcla se calentó a reflujo, durante 8 h. La mezcla así obtenida se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, y el residuo
20 obtenido después de la evaporación se fraccionó por medio de HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua, 1% de ácido trifluoroacético).

Rendimiento: 90 mg de un aceite incoloro (17%)

¹H (d6-DMSO, 300MHz): 2,86 (s, 6H, N(CH₃)₂) 3,0-3,1 (m, 2H, -CH₂-), 3,3-3,4 (m, 2H, CH₂-), 3,4-3,5 (m, 2H, -CH₂-), 3,5-3,58 (m, 2H, -CH₂-), 4,75 (sextete, 1H CH-N), 7,3 (t, 2H, H^{fenileno}), 7,45(d, 1H, H⁷), 7,85 (d, 1H, H⁶), 7,90 (s, 1H, H⁴), 7,90-8,00 (m, 2H, H^{fenileno}).
25

EJ. 402: 4-FLUORO-N-[5-(1-HIDROXIETIL)-INDAN-2-IL]BENZAMIDA

Se disolvieron 400 mg (1,35 mmol) de N-(5-acetil-indan-2-il)-4-fluorobenzamida en 10 ml de metanoilo, y luego se añadieron 100 mg (2,7 mmol) de borohidruro de sodio.
30 La mezcla se trató añadiéndola gota a gota sobre hielo/HCl, y el sólido resultante se separó por filtración.

Rendimiento: 300 mg (74%), p.f.: 135°C

Así se obtuvieron, de una manera análoga:

35

EJ. 403: 4-FLUORO-N-[5-(HIDROXIFENILMETIL)-INDAN-2-IL]-BENZAMIDA

p.f.: 70°C

5 EJ. 404: 4-FLUORO-N-(5-HIDROXI-INDAN-2-IL)BENZAMIDA

Se disolvieron 1,45 g (5,08 mmol) de 4-fluoro-N-(5-metoxi-indan-2-il)benzamida en 50 ml de diclorometano, se añadieron 13 ml (12,7 mmol) de tribromuro de boro (1M en diclorometano), y todo ello se agitó durante 30 min a RT. La mezcla resultante se vertió sobre 200 ml de agua helada, y la fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó, se

10 evaporó y el residuo obtenido se sometió a cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol 98:2.

Rendimiento: 200 mg (16%), p.f.: 199°C

15 EJ. 405: ÉSTER 2-(4-FLUOROBENZOILAMINO)-INDAN-5-ÍLICO DE ÁCIDO BENCENOSULFÓNICO

Se disolvieron 95 mg (0,35 mmol) de 4-fluoro-N-(5-hidroxi-indan-2-il)benzamida en 2 ml de piridina, se añadieron 120 mg (0,72 mmol) de cloruro de ácido bencenosulfónico, y la mezcla se agitó durante 5 h a 70°C.

La mezcla se añadió gota a gota sobre agua helada y se extrajo con acetato de etilo.

20 El residuo obtenido después de secar con Na₂SO₄ se sometió a cromatografía sobre sílice con una mezcla de diclorometano/metanol 98:2,

Rendimiento: 40 mg (41%)

¹H (d6-DMSO, 300MHz): 2,91 (dd, 2H, -CH₂-), 3,22 (dd, 2H, -CH₂-), 4,70 (sextete, 1H CH-N), , 6,75 (dd, 1H, H⁶), 6,95 (d,1H, H⁴), 7,20 (d,1H, H⁷), 7,28 (t, 2H, H^{fenileno}), 7,68 (t, 2H, H^{fenilo}), 7,80-7,95 (m, 4H, H^{fenileno} y H^{fenilo}), 8,68 (d, NH)

25

Así se obtuvieron, de una manera análoga:

30 EJ. 406: ÉSTER 2-(4-FLUOROBENZOILAMINO)-INDAN-5-ÍLICO DE ÁCIDO METANOSULFÓNICO

¹H (d6-DMSO, 300MHz): 2,98 (dd, 2H, -CH₂-), 3,28 (dd, 2H, -CH₂-), 3,38 (s, 3H, CH₃) 4,73 (sextete, 1H CH-N), 7,16 (dd, 1H, H⁶), 7,23 (d,1H, H⁴), 7,25-7,35 (m,3H, H⁷ + H^{fenileno}), 7,95 (ABdd, 2H, H^{fenileno}), 8,70 (d, NH)

35

- 95 -

EJ. 407: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 4-HIDROXIMETIL-2-OXI-FURAZAN-3-CARBOXÍLICO

Se agitaron a 40°C en 5 ml de metanol durante 4 h, 500 mg (2,95 mmoles) de hidrocloreuro de 2-aminoindano, 514 mg (2,95 mmoles) de 4-hidroxiometil-2-oxifurazan-3-carboxilato de etilo y 298 mg (2,95 mmoles) de trietilamina. La mezcla de reacción se vertió sobre 20 g de hielo/HCl diluido y el precipitado resultante se recogió por filtración, dando 495 mg de indan-2-ilamida de ácido 4-hidroxiometil-2-oxi-furazan-3-carboxílico como un sólido blanco.

p.f.: 158°C

10 [M+H⁺] medido: 276

tiempo de retención: 4,71

condición: a

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

Se agitaron 500 mg (1,96 mmoles) de N-indan-2-il-4-fluorobenzamida, 336 mg (2,74 mmoles) de tricloruro de aluminio y 2080 mg (5,97 mmoles) de dicloroyodato de benciltrimetilamonio en 25 ml de cloruro de metileno seco a RT durante 18 h. Seguidamente, la mezcla de reacción se vertió sobre 40 g de hielo, la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. La separación de los dos isómeros se efectuó por cromatografía sobre sílice usando n-heptano/ acetato de etilo 6:1 como eluyente. Fracción 1: 4-fluoro-N-(4-yodo-indan-2-il)benzamida Fracción 2: 4-fluoro-N-(5-yodo-indan-2-il)benzamida.

[M+H⁺] medido: 382

tiempo de retención: 0,33

25 condición: c

EJ. 409: 4-FLUORO-N-(5-iodo-INDAN-2-IL)BENZAMIDA

El compuesto se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 408

[M+H⁺] medido: 382

30 tiempo de retención: 0,29

condición: d

**EJ. 410: 4-FLUORO-N-{4-[2-(4-FLUOROFENIL)VINIL]-INDAN-2-IL}-
BENZAMIDA**

En 2 ml de trietilamina se combinaron 150 mg (0,45 mmoles) de 4-bromo-N-indan-2-il-4-fluorobenzamida, 1 mg de acetato de paladio-(II), 3,4 mg de tri-*o*-tolilfosfina y 88 mg (0,72 mmoles) de para-fluoroestireno y la mezcla se agitó a reflujo durante 9 h. Seguidamente, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo y HCl diluido, la mezcla la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la solución resultante se secó y evaporó a sequedad. El aceite residual se purificó utilizando cromatografía HPLC preparativa. (RP18, acetonitrilo/agua, con 1% de ácido trifluoroacético). Se obtuvieron 152 mg (90%) de 4-fluoro-N-{4-[2-(4-fluorofenil)vinil]-indan-2-il}benzamida.
[M+H⁺] medido: 376
tiempo de retención: 5,59
condición: a

De una manera análoga, se obtuvieron:

**EJ. 411: N-[4-(2-DIMETILCARBAMOILVINIL)-INDAN-2-IL]-4-
FLUOROBENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 353
tiempo de retención: 3,57
condición: a

**EJ. 412: 4-FLUORO-N-[4-(3-MORFOLIN-4-IL-3-OXO-PROPENIL)-
INDAN-2-IL]-BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 395
tiempo de retención: 4,53
condición: a

**EJ. 413: N-{4-[2-(4-CLOROFENILCARBAMOIL)VINIL]-INDAN-2-
IL}-4-FLUOROBENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 435
tiempo de retención: 5,33
condición: a

35

EJ. 414: 4-FLUORO-N-[4-(3-TRIFLUOROMETILFENIL)-INDAN-2-IL]BENZAMIDA

En 10 ml de 1,2-dimetoxietano y 10 ml agua, se suspendieron 150 mg (0,45 mmoles) de 4-bromo-N-indan-2-il-4-fluorobenzamida, 102 mg (0,54 mmoles) de ácido 3-trifluorometilbencenoborónico, 211 mg (0,67 mmoles) de hidróxido de bario octahidratado y 20 mg de tetrakis-trifenilfosfinapaladio y la suspensión se agitó a reflujo durante 7 h. Seguidamente, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad, el residuo se recogió en cloruro de metileno y se extrajo dos veces con agua. El aceite que quedó después de evaporar la fase orgánica se purificó utilizando cromatografía HPLC preparativa. (RP18, acetonitrilo/agua, con 1% de ácido trifluoroacético). Se obtuvieron 80 mg (45%) del compuesto del título.

[M+H⁺] medido: 400

tiempo de retención: 5,36

condición: a

15

De una manera análoga, se obtuvieron:

EJ. 415: N-[4-(3,5-DICLOROFENIL)-INDAN-2-IL]-4-FLUOROBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 400

20 tiempo de retención: 5,58

condición: a

EJ. 416: 4-FLUORO-N-(4-TIOFEN-3-IL-INDAN-2-IL)BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 338

25 tiempo de retención: 5,06

condición: a

EJ. 417: N-[4-(5-CLOROTIOFEN-2-IL)-INDAN-2-IL]-4-FLUOROBENZAMIDA

30 [M+H⁺] medido: 372

tiempo de retención: 2,98

condición: b

EJ. 418: N-[4-(2-CLOROFENIL)-INDAN-2-IL]-4-FLUOROBENZAMIDA

35 [M+H⁺] medido: 366

tiempo de retención: 2,85

condición: b

**EJ. 419: 4-FLUORO-N-(4-PIRIDIN-3-IL-INDAN-2-IL)BENZAMIDA;
SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO**

5 [M+H⁺] medido: 333
tiempo de retención: 1,78
condición: b

**EJ. 420: 4-FLUORO-N-(4-PIRIDIN-4-IL-INDAN-2-IL)BENZAMIDA;
10 SAL CON ÁCIDO TRIFLUORO-ACÉTICO**

[M+H⁺] medido: 333
tiempo de retención: 1,77
condición: b

15 EJ. 421: N-[4-(2,3-DICLOROFENIL)-INDAN-2-IL]-4-FLUOROBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 400
tiempo de retención: 2,96
condición: b

**20 EJ. 422: N-[4-(3,5-DIFLUOROFENIL)-INDAN-2-IL]-4-FLUORO-
BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 368
tiempo de retención: 2,85
condición: b

25 EJ. 423: N-[4-(3-CIANOFENIL)-INDAN-2-IL]-4-FLUOROBENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 357
tiempo de retención: 2,65
condición: b

**30 EJ. 424: N-[4-(2,3-DIFLUOROFENIL)-INDAN-2-IL]-4-FLUORO-
BENZAMIDA**

[M+H⁺] medido: 368
tiempo de retención: 2,79
35 condición: b

EJ. 425: N-[4-(3-CARBAMOILFENIL)-INDAN-2-IL]-4-FLUORO-BENZAMIDA

[M+H⁺] medido: 375

tiempo de retención: 4,38

5 condición: a

EJ. 426: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-OXO-1-FENIL-4,5-DIHIDRO-1H-PIRAZOL-3-CARBOXÍLICO

preparado de acuerdo con el método B

10 [M+H⁺] medido: 320

R_f(MTB) = 0,3; (metil-terc-butil-éter = MTB)

EJ. 427: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-AMINO-1-FENIL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO

15 preparado de acuerdo con el método B

[M+H⁺] medido: 319

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

EJ. 428: N-(4-ETIL-INDAN-2-IL)-4-FLUOROBENZAMIDA

20 En 7,5 ml tolueno, se calentaron a reflujo durante 4 h 300 mg (0,87 mmoles) de 4-bromo-N-indan-2-il-4-fluorobenzamida, 20 mg de tetrakis-trifenilfosfinapaladio, una cantidad traza de 2,6-di-terc.-butil-4-metilfenol y 310 mg (0,95 mmoles) de tributilvinilestano. Seguidamente, se añadieron 1 ml de piridina y 55 mg de complejo de piridina con ácido fluorhídrico (70% HF) y la mezcla se agitó durante 16h. La mezcla resultante se diluyó con metil-terc-butil éter, se extrajo con agua, HCl 1 N e hidrógenocarbonato de sodio saturado, las fases orgánicas se secaron y el aceite que quedó después de la evaporación se purificó utilizando cromatografía HPLC preparativa. (RP18, acetonitrilo/agua, con 0,1% de ácido trifluoroacético) Rendimiento 108 mg (44%) de 4-fluoro-N-(4-vinil-indan-2-il)-benzamida. Esta última se hidrogenó en etanol con paladio sobre carbón vegetal (10%, seco) para dar, después de la cromatografía HPLC preparativa. (RP18, acetonitrilo/agua, con 1% de ácido trifluoroacético) 45 mg (40%) de N-(4-etil-indan-2-il)-4-fluorobenzamida.

25 [M+H⁺] medido: 284

tiempo de retención: 5,22

35 condición: a

EJ. 429: N-(4,7-DIYODO-INDAN-2-IL)-4-FLUOROBENZAMIDA

En 10 ml de ácido trifluorometanosulfónico, se disolvieron 3,0 g de 4-fluoro-N-indan-2-ilbenzamida, la solución resultante se enfrió a 0°C y se añadieron 2,6 g de N-yodosuccinimida en tres veces. Se continuó la agitación durante 45 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en hielo, se neutralizó utilizando una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se añadieron 50 ml de una solución acuosa saturada Na₂SO₃. La mezcla resultante se extrajo dos veces utilizando 150 ml acetato de etilo cada vez, se secó utilizando MgSO₄ y el disolvente se separó a presión reducida. la cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo/n-heptano 1:4 proporcionó 200 mg del compuesto deseado como un sólido amorfo. R_f = 0,11,
[M+H⁺] medido: 508

EJ. 430: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 3-AMINO-1-FENIL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO

a) ácido 3-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico: se disolvieron 300 mg de 3-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en 6 ml de etanol/THF 1:1 y se añadieron 1,95 ml de una solución acuosa de NaOH. Se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 días y el disolvente se separó a presión reducida. El producto se suspendió en 5 ml de agua y el pH se ajustó a pH=6 utilizando una solución acuosa de HCl. El producto se filtró y se secó a presión reducida. Rendimiento 200 mg de cristales incoloros, p.f. 208-210°C (con descomposición); R_f (acetato de etilo/metanol 10:1) = 0,53; MS (CI) 204 (M+1)⁺

b) la indan-2-ilamida de ácido 3-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico se preparó utilizando el método B) R_f (CH₂Cl₂/DIP/MTB 5:5:2) = 0,23.

[M+H⁺] medido: 319

EJ. 431: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 4-AMINO-5-OXO-1-FENIL-2,5-DIHIDRO-1H-PIRROL-3-CARBOXÍLICO

a) Se obtuvo ácido 4-amino-5-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito arriba (Ejemplo 430).

b) R_f (DIP) = 0,08. Después se obtuvo el compuesto utilizando el método B.

[M+H⁺] medido: 334

EJ. 432: N-INDAN-2-IL-3-PIRIDIN-3-ILBENZAMIDA

En 6 ml de DMF se disolvieron 100 mg de 3-bromo-N-indan-2-ilbenzamida, 88 mg
5 de bis-(pinacolato)dibor, 93 mg de acetato de potasio y 48 mg de PdCl(dppf) y la solución
resultante se agitó a 80°C durante 2 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se
añadieron 100 mg de 3-bromopiridina. Luego se añadieron otros 24 mg de PdCl(dppf) y la
mezcla se agitó a 80°C durante 3,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se di-
luyó con 20 ml de acetato de etilo. La mezcla bruta se lavó tres veces con 5 ml de una so-
lución acuosa saturada de Na₂CO₃ cada vez y se secó sobre MgSO₄. Los disolventes se
10 separaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice
utilizando MTB. Rendimiento 60 mg de un aceite viscoso. R_f (MTB) = 0,2.

[M+H⁺] medido: 315

15 Así se obtuvieron de una manera análoga:

EJ. 433: N-INDAN-2-IL-3-PIRIDIN-2-ILBENZAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

[M+H⁺] medido: 315

20 tiempo de retención: 1,88

condición: b

EJ. 434: N-INDAN-2-IL-3-PIRIDIN-4-ILBENZAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

25 [M+H⁺] medido: 315

tiempo de retención: 1,74

condición: b

EJ. 435: N-INDAN-2-IL-4-PIRIDIN-3-ILBENZAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

30 [M+H⁺] medido: 315

tiempo de retención: 1,75

condición: b

35

EJ. 436: N-INDAN-2-IL-4-PIRIDIN-2-ILBENZAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

[M+H⁺] medido: 315

tiempo de retención: 1,86

5 condición: b

EJ. 437: N-INDAN-2-IL-4-PIRIDIN-4-ILBENZAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

[M+H⁺] medido: 315

10 tiempo de retención: 1,73

condición: b

EJ. 438: N-INDAN-2-IL-2-PIRIDIN-4-ILBENZAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

15 [M+H⁺] medido: 315

tiempo de retención: 1,59

condición: b

EJ. 439: 4-FLUORO-N-(4-TRIFLUOROMETIL-INDAN-2-IL)BENZAMIDA

20

a) 4-trifluorometil-indan-1-ona: Se disolvieron 4,5 g de ácido 3-(2-trifluorometilfenil)-propiónico en 15 ml de SOCl₂ y la solución se mantuvo a reflujo durante 2 h. La materia volátil se separó a presión reducida y el residuo se disolvió en 50 ml de CH₂Cl₂ seco. De nuevo, la materia volátil se separó a presión reducida. El residuo se disolvió utilizando 100 ml de CH₂Cl₂ seco y se dividió en 10 partes iguales. Cada parte se diluyó con 20 ml de CH₂Cl₂ seco, se enfrió a -70°C y se le añadieron 160 µl de ácido trifluorometanosulfónico. Un lento calentamiento durante 4 h fue seguido por agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Las mezclas de reacción separadas se combinaron en 200 ml de una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrajo tres veces, con 100 ml de CH₂Cl₂ cada una. La solución se secó utilizando MgSO₄ y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo/n-heptano 1:8 como eluyente. Rendimiento 300 mg de un aceite incoloro. R_f = 0,2; MS (CI) : 201 (M+1)⁺.

25

30

35

b) 2-oxima de 4-trifluorometil-indan-1,2-diona: se mezclaron 33 µl de metanoilo, 1,5 ml de CH₂Cl₂ y 2,6 ml de n-heptano y se añadieron 47 µl de cloruro de acetilo a 0°C. A conti-

EJ. 436: N-INDAN-2-IL-4-PIRIDIN-2-ILBENZAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

[M+H⁺] medido: 315

tiempo de retención: 1,86

5 condición: b

EJ. 437: N-INDAN-2-IL-4-PIRIDIN-4-ILBENZAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

[M+H⁺] medido: 315

10 tiempo de retención: 1,73

condición: b

EJ. 438: N-INDAN-2-IL-2-PIRIDIN-4-ILBENZAMIDA; SAL CON ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO

15 [M+H⁺] medido: 315

tiempo de retención: 1,59

condición: b

EJ. 439: 4-FLUORO-N-(4-TRIFLUOROMETIL-INDAN-2-IL)BENZAMIDA

20

a) 4-trifluorometil-indan-1-ona: Se disolvieron 4,5 g de ácido 3-(2-trifluorometilfenil)-propiónico en 15 ml de SOCl₂ y la solución se mantuvo a reflujo durante 2 h. La materia volátil se separó a presión reducida y el residuo se disolvió en 50 ml de CH₂Cl₂ seco. De nuevo, la materia volátil se separó a presión reducida. El residuo se disolvió utilizando 100 ml de CH₂Cl₂ seco y se dividió en 10 partes iguales. Cada parte se diluyó con 20 ml de CH₂Cl₂ seco, se enfrió a -70°C y se le añadieron 160 µl de ácido trifluorometanosulfónico. Un lento calentamiento durante 4 h fue seguido por agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Las mezclas de reacción separadas se combinaron en 200 ml de una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrajo tres veces, con 100 ml de CH₂Cl₂ cada una. La solución se secó utilizando MgSO₄ y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo/n-heptano 1:8 como eluyente. Rendimiento 300 mg de un aceite incoloro. R_f = 0,2; MS (CI) : 201 (M+1)⁺.

35 b) 2-oxima de 4-trifluorometil-indan-1,2-diona: se mezclaron 33 µl de metanoilo, 1,5 ml de CH₂Cl₂ y 2,6 ml de n-heptano y se añadieron 47 µl de cloruro de acetilo a 0°C. A conti-

nuación, se añadieron gota a gota 520 mg de 4-trifluorometil-indan-1-ona en 2 ml de CH_2Cl_2 a 0°C seguidos de 335 mg de nitrito de 3-metilbutilo. Se continuó la agitación durante 2 h a 0°C . Después, la mezcla de reacción bruta se diluyó con 10 ml de n-heptano, el CH_2Cl_2 se separó a presión reducida y el producto se filtró y secó a presión reducida.

5 Rendimiento 270 mg, cristales de color amarillo pálido. p.f. $185-187^\circ\text{C}$; MS (CI): 230 (M+1)+.

c) 4-trifluorometil-indan-2-ilamina: 460 mg de 2-oxima de 4-trifluorometil-indan-1,2-diona se disolvieron en 15 ml de ácido acético, 500 μl de H_2SO_4 (conc.) y se añadieron 200 mg de Pd/C (10%). La mezcla se hidrogenó durante 24 h (5 bar de H_2). Luego, el catalizador se separó por filtración, el ácido acético se separó a presión reducida y la mezcla se diluyó con 30 ml de agua. Se ajustó el pH = 9 utilizando una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 . Después, el producto se extrajo tres veces, utilizando 30 ml de acetato de etilo cada vez. La solución se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se separó a presión reducida.

15 Rendimiento 200 mg; Rf (acetato de etilo/metanol 10:1) = 0,1; MS (CI) : 202 (M+1)+.

d) Se preparó 4-fluoro-N-(4-trifluorometil-indan-2-il)-benzamida siguiendo el método B). Rendimiento 57 mg; Rf (DIP) = 0,28; MS (CI) : 324 (M+1)+

20 $[\text{M}+\text{H}^+]$ medido: 324

EJ. 440: INDAN-2-ILAMIDA DE ÁCIDO 5-AMINO-1-(6-ETOXIPIRIDAZIN-3-IL)-1H-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO

25 a) ácido 5-amino-1-(6-etoxi-piridazin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico: se disolvieron 1,0 g de éster etílico de ácido 5-amino-1-(6-cloro-piridazin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico en 6 ml de etanol y se añadieron 4,5 ml de una solución acuosa 1N de NaOH. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 2h y luego se separó el disolvente a presión reducida. Al residuo, se añadieron 20 ml agua y se ajustó el pH = 6 utilizando una solución acuosa de HCl.

30 La solución acuosa se extrajo tres veces con 100 ml acetato de etilo cada vez. La solución se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se separó a presión reducida. Rendimiento 200 mg, aceite viscoso; Rf (DIP) = 0,11; MS (CI) : 250 (M+1)+.

b) se sintetizó indan-2-ilamida de ácido 5-amino-1-(6-etoxipiridazin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico utilizando el método B). Rf (MTB/DIP 1:1) = 0,26.

35

[M+H⁺] medido: 365

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

5

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

15 b) ácido 3-piridin-2-il-3H-benzoimidazol-5-carboxílico en mezcla con ácido 1-piridin-2-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico: se disolvieron 400 mg de una mezcla de ésteres a) en 5 ml de metanol y 1,9 ml de una solución acuosa 1N de NaOH. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 2 h y el disolvente se separó a presión reducida. Se añadieron 10 ml de agua al residuo y se ajustó el pH = 6 utilizando una solución acuosa de HCl. El producto que
20 precipitó se recogió por filtración y se secó a presión reducida. Rendimiento 280 mg. sólido amorfo. Rf (EE) = 0,14; MS (CI) : 240 (M+1)⁺.

c) utilizando el procedimiento general B), se sintetizó indan-2-ilamida de ácido 3-piridin-2-il-3H-benzoimidazol-5-carboxílico en mezcla con indan-2-ilamida de ácido 1-piridin-2-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico. Rf (EE) = 0,13; MS (ES⁺) : 355 (M+1)⁺.
25

[M+H⁺] medido: 355

CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS (HPLC) PARA LOS EJEMPLOS ANTERIORES

(salvo indicación en contrario)

condición a	Merck Porospher 55x2mm, 5µ, gradiente: 95% de H2O (con 0,05% de TFA) a 95% de acetonitrilo, 4 min, 95% de acetonitrilo 1,5min, 0,5 ml/min)
condición b	YMC J'Sphere ODS H80, 33x2,1mm, 3µ, gradiente: 90% de H2O (con 0,05% de TFA) a 95% de acetonitrilo, 2,5 min, 95% de acetonitrilo 0,8 min, 1 ml/min)
condición c	LiChroCart 55-2, PuroSpher STAR; RP 18 e (MERCK), disolvente A: acetonitrilo/agua (90:10) + 0,5% de ácido fórmico; disolvente B: acetonitrilo/agua (10:90) + 0,5% de ácido fórmico; gradiente: 95% de B 0,5 min, 95% de B a 5% de B en 1,75 min, 5% de B 2,5 min; 1ml/min
condición d	TLC, Silicagel 60, F254 (Merck), Disolvente: n-heptano:acetato de etilo = 1:1

los tiempos de retención se dan en minutos (para cada condición)

5

Medición de activación de la transcripción de eNOS

La activación de la transcripción de eNOS se midió como se describe detalladamente en Li et al. "Activation of protein kinase C alpha and/or epsilon enhances transcription of the human endothelial nitric oxide synthase gene", Mol. Pharmacol. 1998; 53: 630-637.

10 En pocas palabras, un fragmento 5' del codón de partida del gen de eNOS, de 3,5 kB de longitud, se clonó, secuenció y clonó en plásmidos de expresión de luciferasa de luciérnaga para vigilar la activación del promotor de eNOS por actividad del gen informador. Para ensayar los compuestos, se utilizó una línea de células endoteliales humanas, estable y transfectada, que expresa esta construcción de promotor informador. Las células
15 se incubaron durante 18 h con compuestos.

Todos los compuestos se disolvieron de antemano en DMSO estéril. Se dejó una concentración final de 0,5% de DMSO en medio completo. La inducción de la expresión

del gen informador en estas células se midió utilizando un sistema clásico de ensayo de luciferasa (Promega, N° de catálogo E150) siguiendo las instrucciones del fabricante. La inducción de luciferasa en células incubadas con compuestos se comparó con la de células incubadas con disolvente a solas. La relación de ambas actividades (razón de inducción de transcripción, TIR), se representó gráficamente como en función de la concentración de compuesto. Típicamente, los valores TIR empezaban a bajas concentraciones a una razón de 1, lo que indicaba ausencia de efecto del compuesto, y se extendía hasta un valor máximo de TIR, TIR(max), que indica el incremento de la transcripción de eNOS. Los valores de EC₅₀ de las razones de inducción de transcripción en función de la concentración de compuesto se determinaron gráficamente.

El efecto de los compuestos sobre la transcripción de eNOS se confirmó en un segundo ensayo basado en la detección de proteína de eNOS. Siguiendo procedimiento clásicos se aislaron y cultivaron células endoteliales de cordón umbilical humano (HUVEC) primarias. Se incubaron células confluentes con compuestos durante 18 h y se determinó el efecto sobre la expresión de la proteína eNOS por un procedimiento cuantitativo de transferencia Western. Después de la incubación de los compuestos, las células HUVEC se lisaron en tampón de lisis enfriado con hielo que contenía Tris-HCl 10 mM, pH 8,0, 1% de SDS e inhibidores de proteasa. El lisado se sometió a electroforesis en gel de poliacrilamida desnaturalizante clásico y se transfirió a membranas de celulosa. Utilizando un anticuerpo monoclonal primario específico (Transduction Laboratories, UK) y anticuerpo secundario marcado con fosfatasa alcalina (Jackson Labs), se visualizó una banda de proteína eNOS específica y se cuantificó basándose en el método de detección de quimiofluorescencia.

Los resultados se indican en la Tabla siguiente.

Compuesto No:	EC-50 (μM)	TIR(max)
1a	6,0	2,80
1b	0,2	3,00
4	3,0	2,95
5	30	2,50
6	1,2	2,55
7	0,1	2,57
8	8,0	2,20

- 107 -

Compuesto No:	EC-50 (μ M)	TIR(max)
21	0,8	4,10
22	7,0	2,10
23	5,0	2,20
24	2,5	2,88
25	12	2,70
26	0,9	3,80
27	0,2	3,60
28	2,5	4,40
29	0,8	3,80
30	3,0	2,94
31	6,0	3,05
32	1,7	4,00
33	4,0	3,30
34	1,7	3,40
41	0,18	2,4
61	0,7	2,60
66	0,14	2,7
69	0,4	4,20
73	0,7	4,00
185	27	2,4
187	4,4	2,5
189	10	2,2
203	16	2,7
216	0,7	2,8
230	0,820	4
233	13	2,5
236	22	2
237	7,7	2,5
243	0,110	2,8
246	0,670	2,5
248	7,8	2,8

Compuesto No:	EC-50 (μ M)	TIR(max)
249	15	2,5
250	58	2,5
251	13	2,6
253	13	2,2
256	11	2,5
257	4,3	2,7
262	5,8	2,8
263	13	2,5
264	0,580	2,9
265	0,183	2,7
266	22	2,5
267	2,8	2,5
268	0,485	3
272	1,6	2,9
273	2,6	2,8
274	21	
275	0,559	3
276	0,157	3
277	4,1	3
281	0,684	3
282	16	2,3
283	15	2,5
286	26	2,6
287	13	2,9
289	0,142	2,6
291	0,238	2,8
292	0,039	2,9
293	14	1,7
294	14	2,2
295	0,846	2,4
296	13	2,5

- 109 -

Compuesto No:	EC-50 (μ M)	TIR(max)
302	27	2,8
306	0,263	2,7
312	16	2,2
314	12	2,2
315	16	2,2
317	0,197	2,9
319	25	2,4
320	12	3
321	9,6	2,5
322	23	2,3
324	2,1	1,7
327	2,6	2,5
328	24	2,4
329	2,2	1,5
330	12	2,2
331	0,147	2,8
332	4,0	2
335	0,943	2,7
341	22	2,5
342	0,287	3
346	26	2,6
350	0,523	2,9
358	4,7	2,5
360	10	2,6
361	21	2,5
364	2,1	2,9
365	0,250	3
366	37	2,5
368	17	2,5
372	1,6	2,7
375	8,0	2,3

Compuesto No:	EC-50 (μ M)	TIR(max)
376	5,3	2,4
380	2,3	2,6
381	12	2,5
382	21	2,5
386A	5,1	3,3
386B	0,309	2,5
387	32	2,6
388	1,1	2,4
396A	0,6	3,55
397	30	1,7
398B	30	3,46
404	12	3,50
405	30	2,80
408	11	2,5
411	2,0	2,5
412	1,0	2,5
413	8,5	2,5
427	3,7	2,5
428	0,841	2,8
429	0,6	2,8
432	9,6	2,5
433	19	2,6
435	14	2,5
436	18	2,6
439	8,9	2,6

Modelos animales

Todos los experimentos con animales se realizaron conforme a la ley alemana de
 5 protección de animales y a las normas para el uso de animales experimentales que aparecen

en la Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio de los Institutos nacionales de salud de los EE.UU.

Animales y tratamiento (Experimentos A - C)

- 5 Se utilizan ratones deficientes en ApoE y eNOS (antecedente C57BL/6J, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me). Todos los animales tienen de 10 a 12 semanas de vida y pesan 22 a 28 g. Tres días antes de la cirugía, los ratones se clasifican en 4 grupos (apoE con control, n = 10-12; apoE con compuestos de ensayo, n = 10-12, eNOS con control, n = 10-12, eNOS con compuestos de ensayo, n = 10-12) y reciben un pienso estándar para roedores (que contiene 4% de grasas y 0,001% de colesterol; en lo sucesivo designado como grupo placebo) o un pienso estándar para roedores + compuesto de ensayo (10 ó 30 g/kg/día p.o.).

A Efecto anti-hipertensor en ratones inconscientes con ApoE

- 15 Se determina la presión sanguínea en ratones conscientes utilizando un sistema computarizado de manguito en la cola (Visitech Systems, Apex, Nc). Después del tratamiento de ratones deficientes en ApoE y ratones deficientes en eNOS con los compuestos de ensayo, se compara la presión sanguínea con los resultados obtenidos con un tratamiento placebo.
- 20 Para el compuesto 21, después de 4 meses de tratamiento de ratones deficientes en ApoE la presión sanguínea descendió significativamente ($p < 0,05$) en el grupo de 30 mg/kg/d comparado con el tratamiento placebo (92 ± 5 mmHg frente a 115 ± 2 mmHg). No se pudo observar descenso de la presión sanguínea a dosis similares en ratones deficientes en eNOS después de 4 semanas de tratamiento.

25

B Inhibición de la formación de neointima y aterogénesis (manguito en la arteria femoral)

- 30 Después de 3 días de tratamiento de ratones deficientes en ApoE con el compuesto respectivo (10 mg/kg/día, incorporados en el pienso), los animales se anestesian con una inyección intraperitoneal de pentobarbital (60 mg/kg) seguida por una inyección intramuscular de xilazina (2 mg/kg) y se pone un manguito alrededor de la arteria femoral como se describe en Moroi et al. (J Clin Invest. 101:1225-32, 1998). En pocas palabras, se disecciona la arteria femoral izquierda. Alrededor de la arteria se pone un manguito de polietileno de 2 mm, no oclusivo, hecho de un tubo de PE-50 (diámetro interno 0,56 mm, diámetro externo

0,965 mm; Becton Dickinson, Mountain View, Ca) y el manguito se fija en su lugar con dos suturas 7-0. Se aísla la arteria femoral derecha de los tejidos circundantes pero no se le coloca un manguito. El tratamiento con el compuesto respectivo se continúa durante 14 días después de la cirugía. Entonces los animales se sacrifican. Se toma la aorta para determinación de las expresiones de eNOS vascular por transferencia Western cuantitativa. 5 Ambas arterias femorales se recogen, se fijan en formalina y se incrustan en parafina. Se hicieron 20 cortes de 10 μ m de grosor de la posición envuelta en el manguito de la arteria femoral izquierda y del correspondiente segmento de la arteria derecha. Las secciones se someten a tinción clásica con hematoxilina y eosina. Se realizan análisis morfométricos utilizando un programa de ordenador de análisis por imágenes (LeicaQWin, Leica Imaging Systems, Cambridge, GB). Para cada corte, se determinan el área de la luz, la neointima y la media. Para este fin, la neointima se define como el área entre la luz y la lámina elástica interna y la media se define como el área entre la lámina elástica interna y la lámina elástica externa. La razón entre el área de la neointima y el área de la media se expresa como 15 razón neointima/media.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención reducen la formación de neointima mal adaptativa en este modelo. El compuesto 21 redujo la formación de neointima por un factor de 2, disminuyendo la relación de neointima a media de $0,39 \pm 0,07$ en el grupo placebo a $0,170 \pm 0,04$ en el grupo de compuesto. Paralelamente, se multiplicó la expresión de eNOS vascular por un factor de 2,1. No se pudo demostrar ningún efecto de los compuestos de acuerdo con la presente invención en un marco similar pero utilizando ratones deficientes en eNOS en vez de ratones genéticamente deficientes en ApoE . 20

C Prevención de la formación de placa aterosclerótica en tratamiento crónico

25 Se tratan ratones deficientes en ApoE durante 16 días con el respectivo compuesto incorporado en pienso y finalmente se sacrifican. Se extirpan las aortas de cada ratón, se fijan en formalina y se incrustan en parafina. Se mide la formación de placa a través de la formación de lesiones de lípido en las aortas (desde el arco aórtico hasta el diafragma) y se analiza por tinción con aceite rojo O. Para cuantificar el efecto del respectivo compuesto sobre la expresión de eNOS vascular, se utilizan las arterias femorales en este experimento. 30

Los compuestos de acuerdo con la presente invención reducen la formación de placas. En relación con el compuesto 21, se redujo significativamente la formación de placas ($5,2 \pm 1\%$ frente a $13,3 \pm 2,6$ en el grupo placebo, valores en el tamaño total de la placa en % de superficie total). Se encontró que la expresión de eNOS aumentaba 1,75 veces en el grupo de tratamiento. 35

D Mejora de la función coronaria en ratones deficientes en ApoE enfermos

En los experimentos, se utilizan ratones C57BL/6J de tipo salvaje, machos y viejos (Charles River Wiga GmbH, Sulzfeld), y ratones deficientes en ApoE (antecedentes C57BL/6J, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me) de 6 meses de vida y 28 a 36 g de peso.

- 5 Los ratones se dividen en 3 grupos (C57BL/6, $n = 8$; apoE con control, $n = 8$; apoE con compuesto respectivo, $n = 8$) y reciben durante 8 semanas o bien un pienso estándar para roedores (que contiene 4% de grasas y 0,001% de colesterol) o un pienso estándar para roedores + compuesto respectivo (30 mg/kg/día p.o.).

- 10 Los ratones se anestesian con pentobarbitona sódica (100 mg/kg i.p.) y rápidamente se extirpan los corazones y se ponen en un baño de perfusión enfriado con hielo. Se canula la aorta y se conecta a un aparato de perfusión (HUGO SACHS ELECTRONICS, Freiburg, Alemania) que se pone en marcha inmediatamente a una presión de perfusión constante de 60 mm de Hg. Los corazones se perfunden en el modo retrógrado con tampón de bicarbonato Krebs modificado, equilibrado con 95% de O_2 y 5 % de CO_2 y se mantiene a
15 37,5° C.

- Se hace pasar un pequeño tubo biselado (PE 50) a través de una vena pulmonar en el ventrículo izquierdo y se empuja a través de la pared ventricular, se ancla en el ápice mediante un tubo acanalado, y se conecta a un micromanómetro con punta (Millar 1,4 French). La aurícula izquierda se canula a través de la misma vena pulmonar y el corazón
20 se conmuta al modo operativo con una presión de carga previa constante de 10 mm de Hg y una presión de carga posterior de 60 mm de Hg. Continuamente se miden el caudal de salida aórtico y el caudal de entrada auricular utilizando sondas de caudal ultrasónicas (HSE/Transonic Systems Inc.). El flujo de la coronaria se calcula como la diferencia entre el flujo auricular y el flujo aórtico. Todos los datos hemodinámicos se digitalizan a una
25 velocidad de muestreo de 1.000 Hz y se registran con un PC utilizando una aplicación informática especializada (HEM, Notocord).

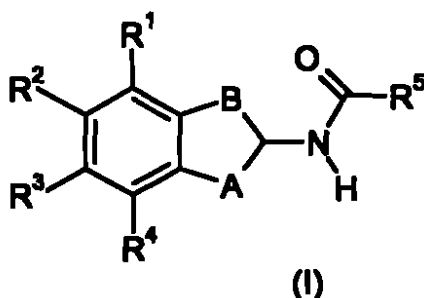
Se deja que se estabilicen los corazones durante 30 min. Todos los datos hemodinámicos funcionales se miden durante el estado estacionario y durante la carga de volumen y presión.

- 30 Se construyen curvas de función ventricular izquierda variando la presión de carga previa. Para la adquisición de las curvas de carga previa, la carga posterior se ajusta a 60 mm de Hg y la carga previa se ajusta en escalones de 5 mm de Hg a lo largo de un intervalo de 5 a 25 mm de Hg. Se deja que los corazones se estabilicen en condiciones basales entre carga de presión y volumen.

Los corazones aislados de animales deficientes en ApoE presentaron menor flujo coronario en este marco, comparados con los ratones C57Bl6 de tipo salvaje (3,6 ml/min frente a 4,95 ml/min). El tratamiento de animales deficientes en ApoE con los compuestos de acuerdo con la presente invención incrementa el flujo coronario. También mejoran el
5 flujo coronario dependiente de la carga y reducen la incidencia de arritmias ventriculares como indicador de la eficacia antiisquémica. En relación con el compuesto 21, el flujo coronario mejoró hasta 5 ml/min que es un nivel equiparable a los niveles para ratones salvajes sanos, y también se observaron la mejora en el flujo coronario dependiente de la carga previa y la reducción de la incidencia de arritmias ventriculares.

REIVINDICACIONES

1. Una indanil amina acilada de acuerdo con la fórmula general (I) en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables



en la que

- 10 R^1 y R^4 se seleccionan, independientemente uno de otro, del grupo formado por: H, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} y alquinilo C_2-C_{10} no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, OH, alcoxi C_1-C_8 , alquil (C_1-C_8) mercapto, CN, $COOR^6$, $CONR^7R^8$ y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ; fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ; R^9CO ; $CONR^{10}R^{11}$; $COOR^{12}$; CF_3 ; halógenos; pseudohalógenos; $NR^{13}R^{14}$; OR^{15} ; $S(O)_mR^{16}$; $SO_2NR^{17}R^{18}$; y NO_2 ;

- 20 R^2 y R^3 se seleccionan, independientemente uno de otro, a partir del grupo formado por: H, halógenos, pseudohalógenos; alquilo C_1-C_{10} no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por OH, fenilo y heteroarilo; OH, alcoxi C_1-C_{10} ; fenoxi; $S(O)_mR^{19}$; CF_3 ; CN; NO_2 ; alquil (C_1-C_{10}) amino; di-alquil (C_1-C_{10}) amino; alquil (C_1-C_6) -CONH-; fenil-CONH- y fenil- SO_2-O - no sustituidos y al menos monosustituidos; cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, CH_3 y metoxi; alquil (C_1-C_6) SO_2-O -; alquil $(C_1-C_6)CO$ no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, di-alquil (C_1-C_3) amino, pirrolidi-

nilo y piperidinilo; y fenil-CO, cuya parte fenilo puede estar sustituida por uno o más sustituyentes del grupo formado por alquilo C₁-C₃, halógenos y metoxi;

A se selecciona del grupo formado por CH₂, CHOH y CH-(alquilo C₁-C₃);

5

B se selecciona del grupo formado por CH₂ y CH-(alquilo C₁-C₃);

R⁵ es un grupo Ar o un grupo Hetar, ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos; pseudohalógenos; NH₂; alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, alquil (C₁-C₁₀)amino y di-alquil (C₁-C₁₀)amino no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, OH, alcoxi C₁-C₈, ariloxi, alquil (C₁-C₈)mercapto, NH₂, alquil (C₁-C₈)amino y di-alquil (C₁-C₈)amino; alcanodiilo C₃-C₅; fenilo; heteroarilo; alquilo C₁-C₄ sustituido con arilo o heteroarilo; CF₃; NO₂; OH; fenoxi; bencil-oxi; alquil (C₁-C₁₀)COO; S(O)_mR²⁰; SH; fenilamino; bencilamino; alquil (C₁-C₁₀)-CONH; alquil (C₁-C₁₀)-CON-alquilo (C₁-C₄); fenil-CONH-; fenil-CON-alquilo (C₁-C₄); heteroaril-CONH-; heteroaril-CON-alquilo (C₁-C₄); alquil (C₁-C₁₀)-CO; fenil-CO; heteroaril-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COOR²¹; CONR²²R²³; CNH(NH₂); SO₂NR²⁴R²⁵; R²⁶SO₂NH-; R²⁷SO₂N-alquilo (C₁-C₆); y heterociclos de 5 a 7 miembros mononucleares, alifáticos, saturados y al menos monoinsaturados, que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, OH, oxo y CF₃, y donde dichos heterociclos pueden estar opcionalmente condensados con dicho grupo Ar o dicho grupo HetAr; donde todos los grupos arilo, heteroarilo, fenilo, que contienen arilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están presentes opcionalmente en dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o dicho grupo HetAr, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

R⁶ se selecciona del grupo formado por:

H; alquilo C₁-C₁₀, que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, alcoxi C₁-C₈ y di-alquil (C₁-C₈)amino; aril-alquilo (C₁-C₄) y heteroaril-alquilo (C₁-C₄), que pueden estar sustituidos con uno o más

35

sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alcoxi C₁-C₄ y di-alquil (C₁-C₆)amino;

R⁷ se selecciona del grupo formado por:

5 H; alquilo C₁-C₁₀ que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, alcoxi C₁-C₈, di-alquil (C₁-C₈)amino y fenilo; fenilo; indanilo; y heteroarilo; y donde cada uno de los grupos aromáticos mencionado anteriormente puede ser no sustituido o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

10

R⁸ es H o alquilo C₁-C₁₀;

R⁹ se selecciona del grupo formado por: alquilo C₁-C₁₀ que puede ser no sustituido o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por: F, alcoxi (C₁-C₄), di-alquil (C₁-C₃)amino; y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógenos, pseudohalógenos y CF₃;

15

R¹⁰, independientemente, tiene el mismo significado que R⁷;

20

R¹¹, independientemente, tiene el mismo significado que R⁸;

R¹², independientemente, tiene el mismo significado que R⁶;

25

R¹³ se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C₁-C₆; fenilo, bencilo, heteroarilo, alquil (C₁-C₆)-CO, fenil-CO y heteroaril-CO no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

30

R¹⁴, independientemente, tiene el mismo significado que R¹³;

R¹⁵ se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C₁-C₁₀; alcoxi (C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃ y bencilo, fenilo y heteroarilo sustituidos y no sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-

35

C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

5 R¹⁶ se selecciona del grupo formado por: alquilo C₁-C₁₀ que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, OH, alcoxi C₁-C₃, ariloxi, alquil (C₁-C₈)mercapto, alquil (C₁-C₈)amino y di-alquil (C₁-C₈)amino; CF₃ y fenilo y heteroarilo sustituido y no sustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

10

R¹⁷, independiente, tiene el mismo significado que R⁷;

R¹⁸, independiente, tiene el mismo significado que R⁸;

15

R¹⁹, independiente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

R²⁰, independiente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

R²¹, independiente, tiene el mismo significado que R⁶;

20

R²², independiente, tiene el mismo significado que R⁷;

R²³, independiente, tiene el mismo significado que R⁸;

25

R²⁴, independiente, tiene el mismo significado que R⁷;

R²⁵, independiente, tiene el mismo significado que R⁸;

R²⁶, independiente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

30

R²⁷, independiente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

heteroarilo es un heterociclo mono- o bicclico, aromático de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

35

el grupo Hetar es un heterociclo mono- o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

5 arilo es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

el grupo Ar es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

m es 0, 1 ó 2;

10

con la condición de que, en caso de que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 sean todos H, R^5 no es fenilo no sustituido, piridilo no sustituido, fenilo monosustituido con halógeno, 5-cloro-2-etoxifenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 5-bromo-2-metoxifenilo, o quinoxalin-2-ilo; en caso de que R^5 sea fenilo, A no es CHOH, R^1 no es metoxi o metilo, R^2 no es metilo o B no es CH-CH₃; y en caso de que R^2 sea NO₂, R^5 no es 3-clorofenilo.

15

2. Una indanil amina acilada en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, donde en la fórmula (I)

20

R^1 se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C₁-C₄; alcoxi C₁-C₄; CF₃; halógenos; pseudohalógenos; (alquil C₁-C₄)-S(O)_m-; y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, donde heteroarilo se selecciona del grupo formado por heterociclos de 5 y 6 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O, y S;

25

R^2 y R^3 , independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo formado por: H; halógenos; pseudohalógenos y alquilo C₁-C₃;

30

R^4 , independientemente, tiene el mismo significado que R^1 ;

A se selecciona del grupo formado por CH₂ y CHOH;

B se selecciona del grupo formado por CH_2 y CH-CH_3 ;

R^5 es un grupo Ar o un grupo Hetar, ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: halógenos; CN; NH_2 ; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$ y alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_8$)amino y di-(alquil $\text{C}_1\text{-C}_8$)amino no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenoxi, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)mercapto, NH_2 , (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino y di-alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)amino; alcano-difilo $\text{C}_3\text{-C}_5$; fenilo; heteroarilo; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ sustituido con fenilo o heteroarilo; CF_3 ; OH; fenoxi; benciloxi; (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)COO; S(O)_m (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$); S(O)_m -fenilo; S(O)_m -heteroarilo; SH; fenilamino; bencilamino; (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)-CONH-; (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)-CON(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$); fenil-CONH-; fenil-CON(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$); heteroaril-CONH-; heteroaril-CON(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$); (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)-CO; fenil-CO; heteroaril-CO; CF_3 -CO; $-\text{OCH}_2\text{O}-$; $-\text{OCF}_2\text{O}-$; $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$; COO(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$); $-\text{CONH}_2$; $-\text{CONH}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$); $-\text{CON}$ (di-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$)); CNH(NH_2); $-\text{SO}_2\text{NH}_2$; $-\text{SO}_2\text{NH}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$); $-\text{SO}_2\text{NH}$ (fenilo); $-\text{SO}_2\text{N}$ (di-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$)); (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$) $\text{SO}_2\text{NH}-$; (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$) SO_2N (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$); fenil- $\text{SO}_2\text{NH}-$; fenil- SO_2N (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$); heteroaril- $\text{SO}_2\text{NH}-$; heteroaril- SO_2N (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$); y heterociclos de 5 a 7 miembros mononucleares, alifáticos, saturados o al menos monoinsaturados, que contienen uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, OH, oxo y CF_3 , donde dichos heterociclos pueden estar condensados opcionalmente con dicho grupo Ar o dicho grupo Hetar; donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen hetero-arilo y que contienen fenilo, que están presentes opcionalmente en dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o de dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, OH, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ y CF_3 ;

heteroarilo es un heterociclo mono- o bicíclico aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

el grupo Hetar es un heterociclo mono- o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

el grupo Ar es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo.

m es 0 ó 2.

5

3. Una indanil amina acilada en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde en la fórmula (I)

10

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

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

R^4 , independientemente, tiene el mismo significado que R^1 ;

15

A es CH_2 ;

20

R^5 es fenilo o un grupo Hetar, ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: halógenos; CN; NH_2 ; alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_3 , (alquil C_1-C_4)amino y di-(alquil C_1-C_4)amino, no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, alcoxi C_1-C_3 , (alquil C_1-C_3)mercapto y NH_2 ; alcanodifilo C_3-C_5 ; fenilo; heteroarilo; alquilo C_1-C_2 sustituido con fenilo o heteroarilo; CF_3 ; OH; (alquil C_1-C_4)COO; $S(O)_m$ (alquilo C_1-C_4); (alquil C_1-C_4)-CONH-; (alquil C_1-C_4)-CON(alquilo C_1-C_4); (alquil C_1-C_4)-CO; fenil-CO; hetero-aryl-CO; CF_3 -CO; $-OCH_2O-$; $-OCF_2O-$; $-OCH_2CH_2O-$; $-CH_2CH_2O-$; COO (alquilo C_1-C_6); $-CONH_2$; $-CONH$ (alquilo C_1-C_4); $-CON$ (di-(alquilo C_1-C_4)); $CNH(NH_2)$; $-SO_2NH_2$; $-SO_2NH$ (alquilo C_1-C_4); $-SO_2NH$ (fenilo); $-SO_2N$ (di-(alquilo C_1-C_4)); (alquil C_1-C_4) SO_2NH- ; (alquil C_1-C_4) SO_2N (alquilo C_1-C_4); y heterociclos de 5 a 7 miembros, mononucleares, alifáticos, saturados o al menos monoinsaturados, que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccio-

30

5 nados del grupo formado por halógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, OH, oxo y CF₃, y donde dichos heterociclos pueden estar condensados opcionalmente con dicho fenilo o dicho grupo Hetar; y donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están presentes opcionalmente en dichos sustituyentes de dicho fenilo o dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

10 heteroarilo es un heterociclo mono- o bicíclico aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

15 el grupo Hetar es un heterociclo mono- o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

m es 0 ó 2.

20 4. Una indanil amina acilada en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier proporción o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde en la fórmula (I)

R¹ es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R² y R³ son cada uno H;

25

R⁴, independientemente, tiene el mismo significado que R¹;

A y B son cada uno CH₂;

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

heteroarilo se selecciona del grupo formado por: furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo e indazolilo.

el grupo Hetar se selecciona del grupo formado por: furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, benzotiofenilo, e indazolilo.

5. Una indanil amina acilada en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde en la fórmula (I)

R¹ es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

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

A y B son cada uno CH_2 ;

5

R^5 se selecciona del grupo formado por: 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-(alcoxi C_1-C_3)fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-cloro-2-metilfenilo, 2-hidroxi-4-metilfenilo, 2-hidroxi-4-etoxifenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 4-fenoxifenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]-dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-fluorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 1-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-ilo, 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(2-hidroxi-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-(4-cianofenil)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2,4-dimetiloxazol-5-ilo, 2,4-dimetilpirimidin-5-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrolilo, 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilo, 2,6-dicloropirid-3-ilo, 2,6-dimetoxipirid-3-ilo, 2,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-4,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-6-cloropirid-3-ilo, 2-amino-pirid-3-ilo, 2-cloro-6-metilpirid-3-ilo, 2-cloropirid-4-ilo, 2-ciclopropil-4-metil-tiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metiltiazol-5-ilo, 2-dimetilaminopirid-4-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 2-hidroxi-6-metil-pirid-3-ilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metil-3H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metilpirid-3-ilo, 2-metil-6-trifluorometilpirid-3-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo, 2-morfolin-4-il-piridin-4-ilo, 2-morfolin-4-il-pirimidin-5-ilo, 2-pirrolidin-1-ilpiridin-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3-amino-5,6-dimetilpirazin-2-ilo, 3-amino-5-metilpirazin-2-ilo, 3-amino-pirazin-2-ilo, 3-dimetilamino-4-metilfenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3H-benzoimidazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 3-metanosulfonilamino-2-metilfenilo, 3-metanosulfonilaminofenilo, 3-metilisoxazol-4-ilo, 3-morfolin-4-ilfenilo, 3-piperidin-1-il-fenilo, 3-pirrolidin-1-ilfenilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, 4,6-dimetilpirid-3-ilo, 4-amino-2-etilsulfanilpirimidin-5-ilo, 4-amino-2-metilpirimidin-5-ilo, 4-cloro-3-metano-sulfonilaminofenilo, 4-cloro-3-sulfamoilfenilo, 4-metil-3-metilaminofenilo, 4-metiltiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-ilo, 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metanosulfonil-2-metilfenilo, 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 5-metilpirid-3-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-cianopirid-3-ilo, 6-dimetil-aminopirid-3-ilo, 6-etilpirid-3-ilo, 6-

10

15

20

25

30

35

metoximetilpirid-3-ilo, 6-metoxipirid-3-ilo, 6-metil-2-metilaminopirid-3-ilo, 6-metilaminopirazin-2-ilo, 6-metilpirid-3-ilo, 6-morfolin-4-il-pirid-3-ilo, 6-pirrolidin-1-ilpirid-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, 6-trifluorometilpirid-3-ilo, pirimidin-4-ilo, 4-metilsulfanilfenilo, 4-etilsulfanilfenilo, 3-metoxycarbonilfenilo, 4-metoxycarbonilfenilo, 3-etoxycarbonilfenilo, 4-etoxycarbonilfenilo, 2-bromo-4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3-cloro-4-(propano-2-sulfonil)tiofen-2-ilo, 4-bromo-2-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 2-metiltiofen-3-ilo, 3-cloro-4-metiltiofen-2-ilo, 5-bromotiofen-2-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 4-metiltiofen-2-ilo, 3-metiltiofen-2-ilo, 5-acetiltiofen-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-etilaminofenilo, 4-metilaminofenilo, 2-aminofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 4-cloro-3-metilfenilo, 2-cloro-3-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2-acetoxi-4-metilfenilo, 2-acetoxi-4-etoxifenilo, 2-acetoxi-4-metoxifenilo, 4-trifluorometilsulfanilfenilo, naftalen-2-ilo, 1,1-dimetilindan-4-ilo, 3-isobutirilaminofenilo, 3-(2,2-dimetilpropionilamino)fenilo, 2-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-bromo-5-metiltiofen-2-ilo, 3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilo y 3,4-diclorobenzo[b]tiofen-2-ilo.

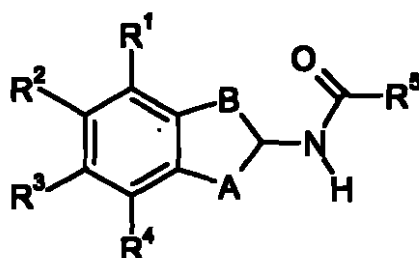
6. Una indanil amina acilada o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, seleccionada del grupo formado por:
- N-indan-2-il-4-trifluorometilbenzamida, indan-2-ilamida de ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico, 2-hidroxi-N-indan-2-il-4-metilbenzamida, 4-etilsulfanil-N-indan-2-il-benzamida, indan-2-ilamida de ácido 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 1H-indol-6-carboxílico, éster 2-(indan-2-ilcarbamoil)-5-metil-fenílico de ácido acético, 2-amino-N-indan-2-ilbenzamida, indan-2-ilamida de ácido 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 3-cloro-4-metiltiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico, N-indan-2-il-4-metilaminobenzamida, N-indan-2-il-4-metilsulfanilbenzamida, indan-2-ilamida de ácido 3-cloro-4-(propano-2-sulfonil)tiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 5-acetiltiofen-2-carboxílico, y 2-cloro-N-indan-2-il-6-metilnicotinamida.

7. Una indanil amina acilada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier proporción o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso como producto farmacéutico.

5

8. El uso de una indanil amina acilada en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier proporción o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la fórmula general (I)

10



I

en la que

- 15 R¹ y R⁴, independientemente unos de otros, se seleccionan del grupo formado por:
H; alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ y alquinilo C₂-C₁₀ no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, OH, alcoxi C₁-C₈, (alquil C₁-C₈)mercapto, CN, COOR⁶, CONR⁷R⁸, y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃; fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃; R⁹CO; CONR¹⁰R¹¹; COOR¹²; CF₃; halógenos; pseudohalógenos; NR¹³R¹⁴; OR¹⁵; S(O)_mR¹⁶; SO₂NR¹⁷R¹⁸; y NO₂;

- 25 R² y R³, independientemente unos de otros, se seleccionan del grupo formado por:
H; halógenos; pseudohalógenos; alquilo C₁-C₁₀ no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por OH, fenilo, y heteroarilo; OH; alcoxi C₁-C₁₀; fenoxi; S(O)_mR¹⁹; CF₃; CN; NO₂; (alquil C₁-C₁₀)amino; di(alquil C₁-C₁₀)amino; (alquil C₁-C₈)-CONH-; fenil-CONH- y fenil-SO₂-O- no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccio-
- 30

nan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, CH₃ y metoxi; (alquil C₁-C₆)SO₂-O-; (alquil C₁-C₆)CO no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, di(alquil C₁-C₃)amino, pirrolidinilo y piperidinilo; y fenil-CO, cuya parte fenilo puede estar sustituida con uno o más sustituyentes del grupo formado por alquilo C₁-C₃, halógenos y metoxi;

A se selecciona del grupo formado por CH₂, CHOH y CH-(alquilo C₁-C₃);

B se selecciona del grupo formado por CH₂ y CH-(alquilo C₁-C₃);

R⁵ es un grupo Ar o un grupo Hetar ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: halógenos; pseudohalógenos; NH₂; alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, (alquil C₁-C₁₀)amino y di(alquil C₁-C₁₀)amino no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, OH, alcoxi C₁-C₃, ariloxi, (alquil C₁-C₃)mercapto, NH₂, (alquil C₁-C₃)amino, y di(alquil C₁-C₃)amino; alcanodiilo C₃-C₅; fenilo; heteroarilo; alquilo C₁-C₄ sustituido con arilo o heteroarilo; CF₃; NO₂; OH; fenoxi; benciloxi; (alquil C₁-C₁₀)COO; S(O)_mR²⁰; SH; fenilamino; bencilamino; (alquil C₁-C₁₀)-CONH-; (alquil C₁-C₁₀)-CON(alquilo C₁-C₄)-; fenil-CONH-; fenil-CON(alquilo C₁-C₄)-; heteroaril-CONH-; heteroaril-CON(alquilo C₁-C₄)-; (alquil C₁-C₁₀)-CO; fenil-CO; heteroaril-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COOR²¹; CONR²²R²³; CNH(NH₂); SO₂NR²⁴R²⁵; R²⁶SO₂NH-; R²⁷SO₂N(alquilo C₁-C₆); y heterociclos mononucleares, alifáticos, saturados o al menos monoinsaturados, de 5 a 7 miembros, que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, OH, oxo y CF₃, y donde dichos heterociclos pueden estar opcionalmente condensados a dicho grupo Ar o dicho grupo Hetar; y donde todos los grupos arilo, heteroarilo, fenilo, que contienen arilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃, y CF₃;

R⁶ se selecciona del grupo formado por:

H; alquilo C₁-C₁₀, que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, alcoxi C₁-C₈, y di(alquil C₁-C₈)amino; aril- (alquilo C₁-C₄) y heteroaril-(alquilo C₁-C₄), que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alcoxi C₁-C₄, y di(alquil C₁-C₆)amino;

R⁷ se selecciona del grupo formado por:

H; alquilo C₁-C₁₀ que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, alcoxi C₁-C₈, di(alquil C₁-C₈)amino y fenilo; fenilo; indanilo; y heteroarilo; y donde cada uno de los grupos aromáticos anteriormente mencionados pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

R⁸ es H o alquilo C₁-C₁₀;

R⁹ se selecciona del grupo formado por: C₁-C₁₀ alquilo que pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por: F, alcoxi (C₁-C₄), di(alquil C₁-C₃)amino; y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógenos, pseudohalógenos, y CF₃;

R¹⁰, independientemente, tiene el mismo significado que R⁷;

R¹¹, independientemente, tiene el mismo significado que R⁸;

R¹², independientemente, tiene el mismo significado que R⁶;

R¹³ se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C₁-C₆; fenilo, bencilo, heteroarilo, (alquil C₁-C₆)-CO, fenil-CO, y heteroaril-CO no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

R¹⁴, independientemente, tiene el mismo significado que R¹³;

5 R^{15} se selecciona del grupo formado por: H; C_1-C_{10} alquilo; (C_1-C_3 alcoxi)- C_1-C_3 alquilo; y bencilo, fenilo y heteroarilo sustituidos y no sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 alcoxi, y CF_3 , y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

10 R^{16} se selecciona del grupo formado por: alquilo C_1-C_{10} que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, OH, alcoxi C_1-C_8 , ariloxi, (alquil C_1-C_8)mercapto, (alquil C_1-C_8)amino y di(alquil C_1-C_8)amino; CF_3 ; y fenilo y heteroarilo sustituido y no sustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 , y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

15 R^{17} , independientemente, tiene el mismo significado que R^7 ;

R^{18} , independientemente, tiene el mismo significado que R^8 ;

R^{19} , independientemente, tiene el mismo significado que R^{16} ;

20 R^{20} , independientemente, tiene el mismo significado que R^{16} ;

R^{21} , independientemente, tiene el mismo significado que R^6 ;

25 R^{22} , independientemente, tiene el mismo significado que R^7 ;

R^{23} , independientemente, tiene el mismo significado que R^8 ;

R^{24} , independientemente, tiene el mismo significado que R^7 ;

30 R^{25} , independientemente, tiene el mismo significado que R^8 ;

R^{26} , independientemente, tiene el mismo significado que R^{16} ;

35 R^{27} , independientemente, tiene el mismo significado que R^{16} ;

heteroarilo es un heterociclo mono o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

5 el grupo Hetar es un heterociclo mono o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

arilo es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

10 el grupo Ar es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

m es 0, 1 o 2;

15 para la fabricación de un medicamento para la estimulación de la expresión de NO-sintasa endotelial.

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde en la fórmula (I)

20 R^1 se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C_1-C_4 ; alcoxi C_1-C_4 ; CF_3 ; halógenos; pseudohalógenos; (alquil C_1-C_4)- $S(O)_m$; y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ,
25 y donde heteroarilo se selecciona del grupo formado por heterociclos de 5 y 6 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O, y S;

R^2 y R^3 , independientemente unos de otros, se seleccionan del grupo formado por: H; halógenos; pseudohalógenos; y alquilo C_1-C_3 ;

30 R^4 , independientemente, tiene el mismo significado que R^1 ;

A se selecciona del grupo formado por CH_2 y $CHOH$;

B se selecciona del grupo formado por CH_2 y $CH-CH_3$;

35

R⁵ es un grupo Ar o un grupo Hetar ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: halógenos; CN; NH₂; alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, (alquil C₁-C₈)amino y di(alquil C₁-C₈)amino no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, alcoxi C₁-C₆, fenoxi, (alquil C₁-C₆)mercapto, NH₂, (alquil C₁-C₆)amino, y di(alquil C₁-C₆)amino; alcanodiilo C₃-C₅; fenilo; heteroarilo; alquilo C₁-C₂ sustituido con fenilo o heteroarilo; CF₃; OH; fenoxi; benciloxi; (alquil C₁-C₆)COO; S(O)_m(alquilo C₁-C₆); S(O)_m-fenilo; S(O)_m-heteroarilo; SH; fenilamino; bencilamino; (alquil C₁-C₆)-CONH-; (alquil C₁-C₆)-CON(alquilo C₁-C₄)-; fenil-CONH-; fenil-CON(alquilo C₁-C₄)-; heteroaril-CONH-; heteroaril-CON(alquilo C₁-C₄)-; (alquil C₁-C₆)-CO; fenil-CO; heteroaril-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(alquil C₁-C₆); -CONH₂; -CONH(alquilo C₁-C₆); -CON(di(alquilo C₁-C₆)); CNH(NH₂); -SO₂NH₂; -SO₂NH(alquilo C₁-C₆); -SO₂NH(fenilo); -SO₂N(di(alquilo C₁-C₆)); (alquil C₁-C₆)SO₂NH-; (alquil C₁-C₆)SO₂N(alquilo C₁-C₆); fenil-SO₂NH-; fenil-SO₂N(alquilo C₁-C₆); heteroaril-SO₂NH-; heteroaril-SO₂N(alquilo C₁-C₆); y heterociclos mononucleares, alifáticos, saturados o al menos monoinsaturados, de 5 a 7 miembros, que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, OH, oxo y CF₃, y donde dichos heterociclos pueden estar opcionalmente condensados a dicho grupo Ar o dicho grupo Hetar, y donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃, y CF₃;

heteroarilo es un heterociclo mono o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

el grupo Hetar es un heterociclo mono o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

el grupo Ar es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

m es 0 o 2.

10. El uso de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, donde en la fórmula (I)

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

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

R^4 , independientemente, tiene el mismo significado que R^1 ;

10

A es CH_2 ;

15

R^5 es fenilo o un grupo Hetar ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: halógenos; CN; NH_2 ; alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_3 , (alquilo C_1-C_4)amino y di(alquil C_1-C_4)amino no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, alcoxi C_1-C_3 , (alquil C_1-C_3)mercapto, y NH_2 ; alcanodiilo C_3-C_5 ; fenilo; heteroarilo; alquilo C_1-C_2 sustituido con fenilo o heteroarilo; CF_3 ; OH; (alquil C_1-C_4)COO; $S(O)_m$ (alquil C_1-C_4); (alquil)- C_1-C_4 CONH-; (alquil C_1-C_4)-CON(alquilo C_1-C_4)-; (alquil C_1-C_4)-CO; fenil-CO; heteroaril-CO; CF_3 -CO; $-OCH_2O-$; $-OCF_2O-$; $-OCH_2CH_2O-$; $-CH_2CH_2O-$; COO(alquilo C_1-C_6); $-CONH_2$; $-CONH$ (alquilo C_1-C_4); $-CON$ (di (alquilo C_1-C_4)); $CNH(NH_2)$; $-SO_2NH_2$; $-SO_2NH$ (alquilo C_1-C_4); $-SO_2NH$ (fenilo); $-SO_2N$ (di(alquilo C_1-C_4))); (alquilo C_1-C_4) SO_2NH- ; (alquilo C_1-C_4) SO_2N (alquilo C_1-C_4)-; y heterociclos mononucleares, alifáticos, saturados y al menos monoinsaturados, de 5 a 7 miembros, que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , OH, oxo y CF_3 , donde dichos heterociclos pueden estar opcionalmente condensados a dicho fenilo o dicho grupo Hetar, donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho fenilo o dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , OH, alcoxi C_1-C_3 , y CF_3 ;

30

35

heteroarilo es un heterociclo mono o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

5 el grupo Hetar es un heterociclo mono o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

m es 0 o 2.

10

11. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, donde en la fórmula (I)

R¹ es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

15

R² y R³ son cada uno H;

R⁴, independientemente, tiene el mismo significado que R¹;

20

A y B son cada uno CH₂;

25

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

35

heteroarilo se selecciona del grupo formado por: furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, benzotiofenilo, e indazolilo;

el grupo Hetar se selecciona del grupo formado por: furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, benzotiofenilo, e indazolilo.

12. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, donde en la fórmula (I)

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

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

A y B son cada uno CH_2 ;

R^5 se selecciona del grupo formado por: 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-(alcoxi C_1-C_3)-fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-cloro-2-metilfenilo, 2-hidroxí-4-metilfenilo, 2-hidroxí-4-etoxifenilo, 2-metoxí-4-metilfenilo, 4-fenoxifenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-fluorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 1-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-ilo, 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(2-hidroxipiridin-4-il)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-(4-cianofenil)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2,4-dimetiloxazol-5-ilo, 2,4-dimetilpirimidin-5-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-

2H-pirazol-3-ilo, 2,6-dicloropirid-3-ilo, 2,6-dimetoxipirid-3-ilo, 2,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-4,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-6-cloropirid-3-ilo, 2-aminopirid-3-ilo, 2-cloro-6-metilpirid-3-ilo, 2-cloropirid-4-ilo, 2-ciclopropil-4-metiltiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metiltiazol-5-ilo, 2-dimetilaminopirid-4-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 2-hidroxil-6-metilpirid-3-ilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metil-3H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metilpirid-3-ilo, 2-metil-6-trifluorometilpirid-3-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo, 2-morfolin-4-ilpiridin-4-ilo, 2-morfolin-4-ilpirimidin-5-ilo, 2-pirrolidin-1-ilpiridin-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3-amino-5,6-dimetilpirazin-2-ilo, 3-amino-5-metilpirazin-2-ilo, 3-aminopirazin-2-ilo, 3-dimetilamino-4-metil-fenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3H-benzoimidazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 3-metanosulfonilamino-2-metilfenilo, 3-metanosulfonilaminofenilo, 3-metil-isoxazol-4-ilo, 3-morfolin-4-ilfenilo, 3-piperidin-1-ilfenilo, 3-pirrolidin-1-ilfenilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 4,6-dimetilpirid-3-ilo, 4-amino-2-etilsulfanilpirimidin-5-ilo, 4-amino-2-metilpirimidin-5-ilo, 4-cloro-3-metanosulfonilaminofenilo, 4-cloro-3-sulfamoilfenilo, 4-metil-3-metilaminofenilo, 4-metiltiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metanosulfonil-2-metilfenilo, 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 5-metilpirid-3-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-cianopirid-3-ilo, 6-dimetilaminopirid-3-ilo, 6-etilpirid-3-ilo, 6-metoximetilpirid-3-ilo, 6-metoxipirid-3-ilo, 6-metil-2-metilaminopirid-3-ilo, 6-metilaminopirazin-2-ilo, 6-metilpirid-3-ilo, 6-morfolin-4-ilpirid-3-ilo, 6-pirrolidin-1-ilpirid-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, 6-trifluorometilpirid-3-ilo, pirimidin-4-ilo, 4-metilsulfanilfenilo, 4-etilsulfanilfenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 3-etoxicarbonilfenilo, 4-etoxicarbonilfenilo, 2-bromo-4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3-cloro-4-(propano-2-sulfonil)tiofen-2-ilo, 4-bromo-2-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 2-metiltiofen-3-ilo, 3-cloro-4-metiltiofen-2-ilo, 5-bromotiofen-2-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 4-metiltiofen-2-ilo, 3-metiltiofen-2-ilo, 5-acetiltiofen-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-etilaminofenilo, 4-metilaminofenilo, 2-aminofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 4-cloro-3-metilfenilo, 2-cloro-3-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2-acetoxi-4-metilfenilo, 2-acetoxi-4-etoxifenilo, 2-acetoxi-4-metoxifenilo, 4-trifluorometilsulfanilfenilo, naftaleno-2-ilo, 1,1-dimetil-indan-4-ilo, 3-isobutirilaminofenilo, 3-(2,2-dimetilpropionilamino)fenilo, 2-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-bromo-5-metiltiofen-2-ilo, 3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilo y 3,4-diclorobenzo[b]tiofen-2-ilo.

13. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, donde la indanil amina acilada se selecciona del grupo formado por:

5 N-indan-2-il-4-trifluorometilbenzamida, indan-2-ilamida de ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico, 2-hidroxi-N-indan-2-il-4-metilbenzamida, 4-etilsulfanil-N-indan-2-il-benzamida, indan-2-ilamida de ácido 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 1H-indol-6-carboxílico, éster 2-(indan-2-ilcarbamoil)-5-metilfenílico de ácido acético, 2-amino-N-indan-2-ilbenzamida, indan-2-ilamida de ácido 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 3-cloro-4-metiltiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico, N-indan-2-il-4-metilaminobenzamida, N-indan-2-il-4-metilsulfanilbenzamida, indan-2-ilamida de ácido 3-cloro-4-(propano-2-sulfonil)-tiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 5-acetiltiofen-2-carboxílico, y 2-cloro-N-indan-2-il-6-metilnicotinamida.

14. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13 en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, angina de pecho estable e inestable, cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal, síndrome agudo de las coronarias, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, ataque de apoplejía, trombosis, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, disfunción endotelial, aterosclerosis, restenosis, daño endotelial después de PTCA, hipertensión, hipertensión esencial, hipertensión pulmonar, hipertensión secundaria, hipertensión renovascular, glomerulonefritis crónica, disfunción eréctil, arritmia ventricular, diabetes, complicaciones de la diabetes, nefropatía, retinopatía, angiogénesis, asma bronquial, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, osteoporosis, funcionamiento limitado de la memoria o capacidad de aprendizaje limitada, o disminución del riesgo cardiovascular de las mujeres menopáusicas o después de ingerir contraceptivos.

21

- 5 15. Una preparación farmacéutica que comprende una dosis eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 16. Una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, preparación farmacéutica que está en forma de píldora, comprimido, comprimido laqueado, comprimido recubierto de azúcar, gránulo, cápsula de gelatina dura o blanda, solución, jarabe, emulsión o suspensión acuosa, alcohólica u oleosa, supositorio, solución para inyección o infusión, pomada, tintura, pulverización, sistemas terapéuticos transdérmicos, pulverización nasal, mezcla de aerosol, microcápsula, implante o varilla.
- 15 17. Un método para la síntesis de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, método que comprende la reacción de acoplamiento de la indanil amina respectiva con un ácido o cloruro de ácido apropiado en presencia de una base apropiada y/o un agente de acoplamiento apropiado, opcionalmente seguida por funcionalización del compuesto así obtenido.
- 20

**Instructions regarding the elements of international patent application no.
PCT/EP02/01444 (publication no. WO 02/064545; our ref. DEAV2001/0004)
which should be the basis for the national phase**

During the international preliminary examination of the application amendments to the claims were filed which are annexed to the international preliminary examination report (IPER). However, amended sheets 116, 132, 133 and 134 as filed by the Law Firm handling the case and as annexed to the IPER are defective and confusing, and cannot be used as the basis for the further procedure in the national phase as otherwise part of the claims would get lost.

The amendments to the claims just consisted in supplements to the proviso at the end of claim 1 on page 116, lines 11 to 15, of WO 02/064545 and the addition of new claims 18 to 20 at the end of the claims on page 134 of WO 02/064545. What should have been filed were amended sheets 116 + 116a which contained the first ten lines from original page 116, the supplemented proviso at the end of claim 1 and lines 17 to 34 from original page 116, and amended sheets 134 + 134a which contained the contents of original page 134 and new claims 18 to 20.

On defective sheet 116 as it was inadvertently filed, the first ten lines from original page 116 are missing and the last line is superfluous as it appears on page 117. Sheet 132 as it was filed contains the text present on original page 133 except for the first line, and the first two lines from original page 134. Sheets 132 and 133 should not have been filed at all as the contents of the original pages 132 and 133 were not to be amended. If sheets 132 to 134 as filed and as annexed to the IPER would replace in the national phase original pages 132 to 134 as present in WO 02/064545, part of the claims such as ten lines of claim 1 and the contents of original page 132 would get lost. Evidently, the sheets annexed to the IPER cannot be used as the basis for the national phase.

The actually intended amendments, i. e. the supplements to the proviso at the end of claim 1 and the addition of claims 18 to 20, should nevertheless continue to apply and be included into the application in the national phase. We have prepared new sheets 116 + 116a and 134 + 134a attached hereto which reflect said amendments and which should become the basis for the procedure in the national phase, replacing original pages 116 and 134. The supplemented proviso and claims 18 to 20 on the attached sheets are equivalent to the respective sections on the sheets annexed to the IPER. Thus, the procedure in the national phase has to be based on the following elements of the application:

Description:

Pages 1 to 111 as originally filed and present in WO 02/064545

Claims:

Pages 112 to 115 (part of claim 1) as originally filed and present in WO 02/064545

Pages 116 and 116a (part of claim 1 and part of claim 2) as attached hereto

**Pages 117 to 133 (part of claim 2, claims 3 to 13, part of claim 14) as originally filed
and present in WO 02/064545**

Pages 134 and 134a (part of claim 14 and claims 15 to 20) as attached hereto

**In other words, the elements of the application in the national phase should be originally filed
pages 1 to 134 as present in WO 02/064545 wherein, however, the proviso at the end of claim
1 on page 116, lines 11 to 15, has to be replaced with the supplemented proviso present on
attached sheet 116, lines 11 to 23, and at the end of the claims new claims 18 to 20 present on
attached sheets 134 + 134a have to be added.**

the group Hetar is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;

5 aryl is phenyl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

the group Ar is phenyl, naphth-1-yl or naphth-2-yl;

m is 0, 1 or 2;

10

with the proviso that, in case R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are all H and A and B are CH_2 , R^5 is not 2-chloro-6H-thieno[2,3-b]pyrrol-5-yl or 2,3-dichloro-4H-thieno[3,2-b]pyrrol-5-yl; in case R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are all H, R^5 is not unsubstituted phenyl, unsubstituted pyridyl, phenyl monosubstituted with halogen, 5-chloro-2-ethoxyphenyl, 5-chloro-2-methoxyphenyl, 5-bromo-2-methoxyphenyl, or quinoxalin-2-yl; in case R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are all H, B is CH_2 and A is $CHOH$, R^5 is not 2-chloro-6H-thieno[2,3-b]pyrrol-5-yl or 2,3-dichloro-4H-thieno[3,2-b]pyrrol-5-yl; in case R^1 , R^2 and R^4 are all H, R^3 is F, B is CH_2 and A is $CHOH$, R^5 is not 2,3-dichloro-4H-thieno[3,2-b]pyrrol-5-yl; in case R^5 is phenyl, A is not $CHOH$, R^1 is not methoxy or methyl, R^2 is not methyl or B is not $CH-CH_3$; in case R^2 is NO_2 , R^5 is not 3-chlorophenyl; in case R^1 , R^3 and R^4 are all H, R^2 is NO_2 and A and B are CH_2 , R^5 is not 3-bromophenyl, 4-hexylphenyl, 4-methylphenyl, 3-methylphenyl, 2-methylphenyl or 4-phenylphenyl.

15

20

25 2.

An acylated indanyl amine in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 1, wherein in the formula (I)

30

R^1 is selected from the group consisting of: H; C_1 - C_4 -alkyl; C_1 - C_4 -alkoxy; CF_3 ; halogens; pseudohalogens; $(C_1$ - C_4 -alkyl)- $S(O)_m$ -; and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 , and wherein heteroaryl is selected from the group consisting of 5- and 6-membered heterocycles containing one or more heteroatoms from the group consisting of N, O, and S;

35

- 116a -

R^2 and R^3 are independently from each other selected from the group consisting of: H; halogens; pseudohalogens; and C_1 - C_3 -alkyl;

R^4 independently has the same meaning as R^1 ;

5

A is selected from the group consisting of CH_2 and $CHOH$;

lowering of cardiovascular risk of postmenopausal women or after intake of contraceptives.

- 5 15. A pharmaceutical preparation comprising an effective dose of at least one compound of the formula (I) as defined in any of claims 1 to 6 in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 10 16. A pharmaceutical preparation according to claim 15, which pharmaceutical preparation is in the form of a pill, tablet, lacquered tablet, sugar-coated tablet, granule, hard or soft gelatin capsule, aqueous, alcoholic or oily solution, syrup, emulsion or suspension, suppository, solution for injection or infusion, ointment, tincture, spray, transdermal therapeutic systems, nasal spray, aerosol mixture, microcapsule, implant or rod.
- 15 17. A method for the synthesis of a compound according to any of claims 1 to 6, which method comprises the coupling reaction of the respective indanyl amine with an appropriate acid or acid chloride in the presence of an appropriate base and/or an appropriate coupling agent, optionally followed by a functionalization of the thus-
- 20 obtained compound.
- 25 18. A pharmaceutical preparation for the stimulation of the expression of endothelial NO-synthase comprising an effective dose of a compound according to any of claims 8 to 13 and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 30 19. A pharmaceutical preparation for the treatment of cardiovascular diseases, stable or unstable angina pectoris, coronary heart disease, Prinzmetal angina, acute coronary syndrome, heart failure, myocardial infarction, stroke, thrombosis, peripheral artery occlusive disease, endothelial dysfunction, atherosclerosis, restenosis, endothel
- 35 damage after PTCA, hypertension, essential hypertension, pulmonary hypertension, secondary hypertension, renovascular hypertension, chronic glomerulonephritis, erectile dysfunction, ventricular arrhythmia, diabetes, diabetes complications, nephropathy, retinopathy, angiogenesis, asthma bronchiale, chronic renal failure, cirrhosis of the liver, osteoporosis, restricted memory performance or a restricted ability to learn, or for the lowering of cardiovascular risk of postmenopausal women or after intake of contraceptives, said preparation comprising an effective dose of a

- 134a -

compound according to any of claims 8 to 13 and a pharmaceutically acceptable carrier.

20. A pharmaceutical preparation according to claims 18 or 19, which pharmaceutical preparation is in the form of a pill, tablet, lacquered tablet, sugar-coated tablet, granule, hard or soft gelatin capsule, aqueous, alcoholic or oily solution, syrup, emulsion or suspension, suppository, solution for injection or infusion, ointment, tincture, spray, transdermal therapeutic systems, nasal spray, aerosol mixture, microcapsule, implant or rod.

10

con la condición de que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 sean todos H, A y B son CH_2 , R^5 no es 2-cloro-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-ilo o 2,3-dicloro-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-ilo; en caso de que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 sean todos H, R^5 es fenilo no sustituido, piridilo no sustituido, fenilo monosustituido con halógeno, 5-cloro-2-etoxifenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 5-bromo-2-metoxifenilo, o quinoxalin-2-ilo; en caso de que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 sean todos H, B es CH_2 y A es $CHOH$, R^5 no es 2-cloro-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-ilo o 2,3-dicloro-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-ilo; en caso de que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 sean todos H, R^3 es F, B es CH_2 y A es $CHOH$, R^5 no es 2,3-dicloro-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-ilo; en caso de que R^5 sea fenilo, A no es $CHOH$, R^1 no es metoxi o metilo, R^2 no es metilo o B no es $CH-CH_3$; en caso de que R^2 sea NO_2 , R^5 no es 3-clorofenilo; en caso de que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 sean todos H, R^2 es NO_2 , A y B son CH_2 , R^5 no es 3-bromofenilo, 4-hexilfenilo, 4-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-metilfenilo o 4-fenilfenilo.

2. Una indanil amina acilada en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, donde en la fórmula (I)

R^1 se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_1-C_4 ; alcoxi C_1-C_4 ; CF_3 ; halógenos; pseudohalógenos; (alquil C_1-C_4)- $S(O)_m$; y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 , donde heteroarilo se selecciona del grupo formado por heterociclos de 5 y 6 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O, y S;

R^2 y R^3 , independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo formado por: H; halógenos; pseudohalógenos y alquilo C_1-C_3 ;

R^4 , independientemente, tiene el mismo significado que R^1 ;

A se selecciona del grupo formado por CH_2 y $CHOH$;

B se selecciona del grupo formado por CH_2 y $CH-CH_3$;

R^5 es un grupo Ar o un grupo Hetar, ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: halógenos; CN; NH_2 ; alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 y alquino C_2-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , (alquil C_1-C_8)amino y di-(alquil C_1-C_8)amino no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, alcoxi C_1-C_6 , fenoxi, (alquil C_1-C_6)mercapto, NH_2 , (alquil C_1-C_6)amino y di-alquil (C_1-C_6)amino; alcanodiflo C_3-C_5 ; fenilo; heteroarilo; alquilo C_1-C_2 sustituido con fenilo o heteroarilo; CF_3 ; OH; fenoxi; benciloxi; (alquil C_1-C_6)COO; $S(O)_m$ (alquilo C_1-C_6); $S(O)_m$ -fenilo; $S(O)_m$ -heteroarilo; SH; fenilamino; bencilamino; (alquil C_1-C_6)-CONH-; (alquil C_1-C_6)-CON(alquilo C_1-C_4); fenil-CONH-; fenil-CON(alquilo C_1-C_4); heteroaril-CONH-; heteroaril-CON(alquilo C_1-C_4); (alquil C_1-C_6)-CO; fenil-CO; heteroaril-CO; CF_3 -CO; $-OCH_2O-$; $-OCF_2O-$; $-OCH_2CH_2O-$; $-CH_2CH_2O-$; COO(alquilo C_1-C_6); $-CONH_2$; $-CONH$ (alquilo C_1-C_6); $-CON$ (di-(alquilo C_1-C_6)); $CNH(NH_2)$; $-SO_2NH_2$; $-SO_2NH$ (alquilo C_1-C_6); $-SO_2NH$ (fenilo); $-SO_2N$ (di-(alquilo C_1-C_6)); (alquil C_1-C_6) SO_2NH- ; (alquil C_1-C_6) SO_2N (alquilo C_1-C_6); fenil- SO_2NH- ; fenil- SO_2N (alquilo C_1-C_6); heteroaril- SO_2NH- ; heteroaril- SO_2N (alquilo C_1-C_6); y heterociclos de 5 a 7 miembros mononucleares, alifáticos, saturados o al menos monoinsaturados, que contienen uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , OH, oxo y CF_3 , donde dichos heterociclos pueden estar condensados opcionalmente con dicho grupo Ar o dicho grupo Hetar, donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están presentes opcionalmente en dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o de dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , OH, alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ;

heteroarilo es un heterociclo mono- o bicíclico aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

el grupo Hetar es un heterociclo mono- o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

el grupo Ar es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo.

m es 0 ó 2.

3. Una indanil amina acilada en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde en la fórmula (I)

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

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

R^4 , independientemente, tiene el mismo significado que R^1 ;

A es CH_2 ;

R^5 es fenilo o un grupo Hetar, ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: halógenos; CN; NH_2 ; alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_3 , (alquil C_1-C_4)amino y di-(alquil C_1-C_4)amino, no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, alcoxi C_1-C_3 , (alquil C_1-C_3)mercapto y NH_2 ; alcanodiflo C_3-C_5 ; fenilo; heteroarilo; alquilo C_1-C_2 sustituido con fenilo o heteroarilo; CF_3 ; OH; (alquil C_1-C_4)COO; $S(O)_m$ (alquilo C_1-C_4); (alquil C_1-C_4)CONH-; (alquil C_1-C_4)CON(alquilo C_1-C_4); (alquil C_1-C_4)CO; fenil-CO; hetero-aril-CO; CF_3 -CO; $-OCH_2O-$; $-OCF_2O-$; $-OCH_2CH_2O-$; $-CH_2CH_2O-$; COO(alquilo C_1-C_6); $-CONH_2$; $-CONH$ (alquilo C_1-C_4); $-CON$ (di-(alquilo C_1-C_4)); $CNH(NH_2)$; $-SO_2NH_2$; $-SO_2NH$ (alquilo C_1-C_4); $-SO_2NH$ (fenilo); $-SO_2N$ (di-(alquilo C_1-C_4)); (alquil C_1-C_4) SO_2NH- ; (alquil C_1-C_4) SO_2N (alquilo C_1-C_4); y heterociclos de 5 a 7 miembros, mononucleares, alifáticos, saturados o al menos monoinsaturados, que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , OH, oxo y CF_3 , y donde dichos heterociclos pueden estar condensados opcionalmente con dicho fenilo o dicho grupo Hetar; y donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que

contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están presentes opcionalmente en dichos sustituyentes de dicho fenilo o dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

5

heteroarilo es un heterociclo mono- o bicíclico aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

10

el grupo Hetar es un heterociclo mono- o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

m es 0 ó 2.

15

4. Una indanil amina acilada en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier proporción o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde en la fórmula (I)

R¹ es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

20

R² y R³ son cada uno H;

R⁴, independientemente, tiene el mismo significado que R¹;

25

A y B son cada uno CH₂;

R⁵ es fenilo o un grupo Hetar, ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: F; Cl; Br; alquilo C₁-C₃; alcoxi C₁-C₃-metilo; 2-amino-3,3,3-trifluoropropilo; CF₃; alcanodifilo C₃-C₅; fenilo; heteroarilo; bencilo; heteroarilmetilo; OH; alcoxi C₁-C₃; fenoxi; trifluorome-

30

toxi; 2,2,2-trifluoroetoxi; (alquil C₁-C₄)COO; (alquil C₁-C₃)mercapto; fenilmercapto; (alquil C₁-C₃)sulfonilo; fenilsulfonilo; NH₂; (alquil C₁-C₄)-amino; di-(alquil C₁-C₄)amino; (alquil C₁-C₃)-CONH-; (alquil C₁-C₃)-SO₂NH-; (alquil C₁-C₃)-CO; fenil-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(alquilo C₁-C₄); -CONH₂; -CONH(alquilo C₁-C₄); -CON(di-(alquilo C₁-C₄)); CN; -SO₂NH₂; -SO₂NH(alquilo C₁-C₄); -SO₂N(di-(alquilo C₁-C₄)); pirrolidinilo; piperidinilo; morfolinilo y tiomorfolinilo; y donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están presentes opcionalmente en dichos sustituyentes de dicho fenilo o dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

heteroarilo se selecciona del grupo formado por: furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo e indazolilo.

el grupo Hetar se selecciona del grupo formado por: furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, benzotiofenilo, e indazolilo.

5. Una indanil amina acilada en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde en la fórmula (I)

R¹ es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R² y R³ son cada uno H;

A y B son cada uno CH₂;

R^5 se selecciona del grupo formado por: 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-(alcoxi C_1-C_3)fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-cloro-2-metilfenilo, 2-hidroxi-4-metilfenilo, 2-hidroxi-4-etoxifenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 4-fenoxifenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]-dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-fluorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 1-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-ilo, 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(2-hidroxi-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-(4-cianofenil)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2,4-dimetiloxazol-5-ilo, 2,4-dimetilpirimidin-5-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrolilo, 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilo, 2,6-dicloropirid-3-ilo, 2,6-dimetoxipirid-3-ilo, 2,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-4,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-6-cloropirid-3-ilo, 2-amino-pirid-3-ilo, 2-cloro-6-metilpirid-3-ilo, 2-cloropirid-4-ilo, 2-ciclopropil-4-metil-tiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metiltiazol-5-ilol, 2-dimetilaminopirid-4-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 2-hidroxi-6-metil-pirid-3-ilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metil-3H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metilpirid-3-ilo, 2-metil-6-trifluorometilpirid-3-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo, 2-morfolin-4-il-piridin-4-ilo, 2-morfolin-4-il-pirimidin-5-ilo, 2-pirrolidin-1-ilpiridin-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3-amino-5,6-dimetilpirazin-2-ilo, 3-amino-5-metilpirazin-2-ilo, 3-amino-pirazin-2-ilo, 3-dimetilamino-4-metilfenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3H-benzoimidazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 3-metanosulfonilamino-2-metilfenilo, 3-metanosulfonilaminofenilo, 3-metilisoxazol-4-ilo, 3-morfolin-4-ilfenilo, 3-piperidin-1-il-fenilo, 3-pirrolidin-1-ilfenilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, 4,6-dimetilpirid-3-ilo, 4-amino-2-etilsulfanilpirimidin-5-ilo, 4-amino-2-metilpirimidin-5-ilo, 4-cloro-3-metano-sulfonilaminofenilo, 4-cloro-3-sulfamoilfenilo, 4-metil-3-metilaminofenilo, 4-metiltiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metanosulfonil-2-metilfenilo, 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 5-metilpirid-3-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-cianopirid-3-ilo, 6-dimetil-aminopirid-3-ilo, 6-etinilpirid-3-ilo, 6-metoximetilpirid-3-ilo, 6-metoxipirid-3-ilo, 6-metil-2-metilaminopirid-3-ilo, 6-metilaminopirazin-2-ilo, 6-metilpirid-3-ilo, 6-morfolin-4-il-pirid-3-ilo, 6-pirrolidin-1-ilpirid-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, 6-trifluorometilpirid-3-ilo, pirimidin-4-ilo, 4-metilsulfanilfenilo, 4-etilsulfanilfenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-

metoxycarbonilfenilo, 3-etoxycarbonilfenilo, 4-etoxycarbonilfenilo, 2-bromo-4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3-cloro-4-(propano-2-sulfonil)tiofen-2-ilo, 4-bromo-2-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 2-metiltiofen-3-ilo, 3-cloro-4-metiltiofen-2-ilo, 5-bromotiofen-2-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 4-metiltiofen-2-ilo, 3-metiltiofen-2-ilo, 5-acetiltiofen-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-etilaminofenilo, 4-metilaminofenilo, 2-aminofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 4-cloro-3-metilfenilo, 2-cloro-3-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2-acetoxi-4-metilfenilo, 2-acetoxi-4-etoxifenilo, 2-acetoxi-4-metoxifenilo, 4-trifluorometilsulfanilfenilo, naftalen-2-ilo, 1,1-dimetilindan-4-ilo, 3-isobutirilaminofenilo, 3-(2,2-dimetilpropionilamino)fenilo, 2-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-bromo-5-metiltiofen-2-ilo, 3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilo y 3,4-diclorobenzo[b]tiofen-2-ilo.

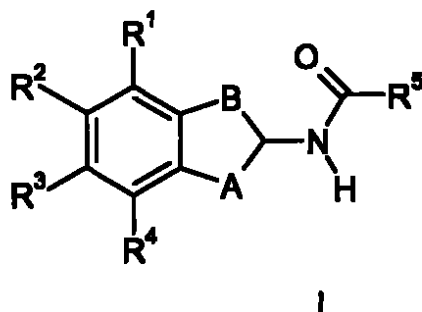
6. Una indanil amina acilada o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, seleccionada del grupo formado por:

N-indan-2-il-4-trifluorometilbenzamida, indan-2-ilamida de ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico, 2-hidrox-N-indan-2-il-4-metilbenzamida, 4-etilsulfanil-N-indan-2-ilbenzamida, indan-2-ilamida de ácido 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 1H-indol-6-carboxílico, éster 2-(indan-2-ilcarbamoil)-5-metil-fenílico de ácido acético, 2-amino-N-indan-2-ilbenzamida, indan-2-ilamida de ácido 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 3-cloro-4-metiltiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico, N-indan-2-il-4-metilaminobenzamida, N-indan-2-il-4-metilsulfanilbenzamida, indan-2-ilamida de ácido 3-cloro-4-(propano-2-sulfonil)tiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 5-acetiltiofen-2-carboxílico, y 2-cloro-N-indan-2-il-6-metilnicotinamida.

7. Una indanil amina acilada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier proporción

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso como producto farmacéutico.

8. El uso de una indanil amina acilada en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier proporción o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la fórmula general (I)



en la que

R^1 y R^4 , independientemente unos de otros, se seleccionan del grupo formado por: H; alquilo C_1-C_{10} , alquenoilo C_2-C_{10} y alquiniilo C_2-C_{10} no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, OH, alcoxi C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6)mercapto, CN, $COOR^6$, $CONR^7R^8$, y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ; fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ; R^9CO ; $CONR^{10}R^{11}$; $COOR^{12}$; CF_3 ; halógenos; pseudohalógenos; $NR^{13}R^{14}$; OR^{15} ; $S(O)_mR^{16}$; $SO_2NR^{17}R^{18}$; y NO_2 ;

R^2 y R^3 , independientemente unos de otros, se seleccionan del grupo formado por: H; halógenos; pseudohalógenos; alquilo C_1-C_{10} , no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por OH, fenilo, y heteroarilo; OH; alcoxi C_1-C_{10} ; fenoxi; $S(O)_mR^{19}$; CF_3 ; CN; NO_2 ; (alquil C_1-C_{10})amino; di(alquil C_1-C_{10})amino; (alquil C_1-C_6)-CONH-; fenil-CONH- y fenil- SO_2-O - no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, CH_3 y metoxi; (alquil C_1-C_6) SO_2-O -; (alquil C_1-C_6)CO no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, di(alquil C_1-C_3)amino,

tituyentes se seleccionan del grupo formado por F, di(alquilo C₁-C₃)amino, pirrolidinilo y piperidinilo; y fenil-CO, cuya parte fenilo puede estar sustituida con uno o más sustituyentes del grupo formado por alquilo C₁-C₃, halógenos y metoxi;

5 A se selecciona del grupo formado por CH₂, CHOH y CH-(alquilo C₁-C₃);

B se selecciona del grupo formado por CH₂ y CH-(alquilo C₁-C₃);

10 R⁵ es un grupo Ar o un grupo Hetar ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: halógenos; pseudohalógenos; NH₂; alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, (alquilo C₁-C₁₀)amino y di(alquilo C₁-C₁₀)amino no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, OH, alcoxi C₁-C₈, ariloxi, (alquilo C₁-C₈)mercapto, NH₂, (alquilo C₁-C₈)amino, y di(alquilo C₁-C₈)amino; alcanodiilo C₃-C₅; fenilo; heteroarilo; alquilo C₁-C₄ sustituido con arilo o heteroarilo; CF₃; NO₂; OH; fenoxi; benciloxi; (alquilo C₁-C₁₀)COO; S(O)_mR²⁰; SH; fenilamino; bencilamino; (alquilo C₁-C₁₀)-CONH-; (alquilo C₁-C₁₀)-CON(alquilo C₁-C₄)-; fenil-CONH-; fenil-CON(alquilo C₁-C₄)-; heteroaril-CONH-; heteroaril-CON(alquilo C₁-C₄)-; (alquilo C₁-C₁₀)-CO; fenil-CO; heteroaril-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COOR²¹; CONR²²R²³; CNH(NH₂); SO₂NR²⁴R²⁵; R²⁶SO₂NH-; R²⁷SO₂N(alquilo C₁-C₆)-; y heterociclos mononucleares, alifáticos, saturados o al menos monoinsaturados, de 5 a 7 miembros, que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, OH, oxo y CF₃, y donde dichos heterociclos pueden estar opcionalmente condensados a dicho grupo Ar o dicho grupo Hetar; y donde todos los grupos arilo, heteroarilo, fenilo, que contienen arilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃, y CF₃;

R⁶ se selecciona del grupo formado por:

35 H; alquilo C₁-C₁₀, que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, alcoxi C₁-C₈, y di(alquilo C₁-C₈)amino; aril-(alquilo C₁-C₄) y heteroaril-(alquilo C₁-C₄), que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alcoxi C₁-C₄, y

tuyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alcoxi C₁-C₄, y di(alquil C₁-C₆)amino;

R⁷ se selecciona del grupo formado por:

5 H; alquilo C₁-C₁₀ que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, alcoxi C₁-C₃, di(alquil C₁-C₃)amino y fenilo; fenilo; indanilo; y heteroarilo; y donde cada uno de los grupos aromáticos anteriormente mencionados pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

10

R⁸ es H o alquilo C₁-C₁₀;

R⁹ se selecciona del grupo formado por: C₁-C₁₀ alquilo que pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por: F, alcoxi (C₁-C₄),
15 di(alquil C₁-C₃)amino; y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógenos, pseudohalógenos, y CF₃;

15

R¹⁰, independientemente, tiene el mismo significado que R⁷;

20

R¹¹, independientemente, tiene el mismo significado que R⁸;

R¹², independientemente, tiene el mismo significado que R⁶;

25

R¹³ se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C₁-C₆; fenilo, bencilo, heteroarilo, (alquil C₁-C₆)-CO, fenil-CO, y heteroaril-CO no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

30

R¹⁴, independientemente, tiene el mismo significado que R¹³;

35

R¹⁵ se selecciona del grupo formado por: H; C₁-C₁₀ alquilo; (C₁-C₃ alcoxi)-C₁-C₃ alquilo; y bencilo, fenilo y heteroarilo sustituidos y no sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, C₁-C₃

alquilo, C₁-C₃ alcoxi, y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

R¹⁶ se selecciona del grupo formado por: alquilo C₁-C₁₀ que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, OH, alcoxi C₁-C₈, ariloxi, (alquil C₁-C₈)mercapto, (alquil C₁-C₈)amino y di(alquil C₁-C₈)amino; CF₃; y fenilo y heteroarilo sustituido y no sustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

R¹⁷, independientemente, tiene el mismo significado que R⁷;

R¹⁸, independientemente, tiene el mismo significado que R⁸;

R¹⁹, independientemente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

R²⁰, independientemente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

R²¹, independientemente, tiene el mismo significado que R⁶;

R²², independientemente, tiene el mismo significado que R⁷;

R²³, independientemente, tiene el mismo significado que R⁸;

R²⁴, independientemente, tiene el mismo significado que R⁷;

R²⁵, independientemente, tiene el mismo significado que R⁸;

R²⁶, independientemente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

R²⁷, independientemente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

heteroarilo es un heterociclo mono o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

el grupo Hetar es un heterociclo mono o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

5 arilo es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

el grupo Ar es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

m es 0, 1 o 2;

10

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

15 9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde en la fórmula (I)

R^1 se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C_1-C_4 ; alcoxi C_1-C_4 ; CF_3 ; halógenos; pseudohalógenos; (alquil C_1-C_4)- $S(O)_m$; y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del

20

grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 , y donde heteroarilo se selecciona del grupo formado por heterociclos de 5 y 6 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O, y S;

25

R^2 y R^3 , independientemente unos de otros, se seleccionan del grupo formado por: H; halógenos; pseudohalógenos; y alquilo C_1-C_3 ;

R^4 , independientemente, tiene el mismo significado que R^1 ;

A se selecciona del grupo formado por CH_2 y $CHOH$;

30

B se selecciona del grupo formado por CH_2 y $CH-CH_3$;

R^5 es un grupo Ar o un grupo Hetar ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: halógenos; CN; NH_2 ; alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , (alquil C_1-

35

C₆)amino y di(alquilo C₁-C₆)amino no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos
 sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, alcoxi C₁-C₆, fenoxi, (alquilo
 C₁-C₆)mercapto, NH₂, (alquilo C₁-C₆)amino, y di(alquilo C₁-C₆)amino; alcanodiilo
 C₃-C₃; fenilo; heteroarilo; alquilo C₁-C₂ sustituido con fenilo o heteroarilo; CF₃;
 5 OH; fenoxi; benciloxi; (alquilo C₁-C₆)COO; S(O)_m(alquilo C₁-C₆); S(O)_m-fenilo;
 S(O)_m-heteroarilo; SH; fenilamino; bencilamino; (alquilo C₁-C₆)-CONH-; (alquilo C₁-
 C₆)-CON(alquilo C₁-C₄); fenil-CONH-; fenil-CON(alquilo C₁-C₄); heteroaril-
 CONH-; heteroaril-CON(alquilo C₁-C₄); (alquilo C₁-C₆)-CO; fenil-CO; heteroaril-
 CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(alquilo C₁-C₆);
 10 -CONH₂; -CONH(alquilo C₁-C₆); -CON(di(alquilo C₁-C₆)); CNH(NH₂); -SO₂NH₂;
 -SO₂NH(alquilo C₁-C₆); -SO₂NH(fenilo); -SO₂N(di(alquilo C₁-C₆)); (alquilo C₁-
 C₆)SO₂NH-; (alquilo C₁-C₆)SO₂N(alquilo C₁-C₆); fenil-SO₂NH-; fenil-
 SO₂N(alquilo C₁-C₆); heteroaril-SO₂NH-; heteroaril-SO₂N(alquilo C₁-C₆); y hete-
 rociclos mononucleares, alifáticos, saturados o al menos monoinsaturados, de 5 a 7
 15 miembros, que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por
 N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes se-
 leccionados del grupo formado por halógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, OH, oxo
 y CF₃, y donde dichos heterociclos pueden estar opcionalmente condensados a di-
 cho grupo Ar o dicho grupo Hetar; y donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que
 20 contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están opcionalmente presentes en
 dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o dicho grupo Hetar, pueden estar sustitui-
 dos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos,
 pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃, y CF₃;

25 heteroarilo es un heterociclo mono o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que
 contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

el grupo Hetar es un heterociclo mono o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros,
 que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y
 30 S;

el grupo Ar es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

m es 0 o 2.

35 10. El uso de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, donde en la fórmula (I)

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

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

5

R^4 , independientemente, tiene el mismo significado que R^1 ;

A es CH_2 ;

10

R^5 es fenilo o un grupo Hetar ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: halógenos; CN; NH_2 ; alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_3 , (alquilo C_1-C_4)amino y di(alquil C_1-C_4)amino no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, alcoxi C_1-C_3 , (alquil C_1-C_3)mercapto, y NH_2 ; alcanodiilo C_3-C_5 ; fenilo; heteroarilo; alquilo C_1-C_2 sustituido con fenilo o heteroarilo; CF_3 ; OH; (alquil C_1-C_4)COO; $S(O)_m$ (alquil C_1-C_4); (alquil)- C_1-C_4 CONH-; (alquil C_1-C_4)-CON(alquilo C_1-C_4)-; (alquil C_1-C_4)-CO; fenil-CO; heteroaril-CO; CF_3 -CO; $-OCH_2O-$; $-OCF_2O-$; $-OCH_2CH_2O-$; $-CH_2CH_2O-$; COO(alquilo C_1-C_6); $-CONH_2$; $-CONH$ (alquilo C_1-C_4); $-CON$ (di (alquilo C_1-C_4))); CNH(NH_2); $-SO_2NH_2$; $-SO_2NH$ (alquilo C_1-C_4); $-SO_2NH$ (fenilo); $-SO_2N$ (di(alquilo C_1-C_4))); (alquilo C_1-C_4) SO_2NH- ; (alquilo C_1-C_4) SO_2N (alquilo C_1-C_4)-; y heterociclos mononucleares, alifáticos, saturados y al menos monoinsaturados, de 5 a 7 miembros, que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , OH, oxo y CF_3 , donde dichos heterociclos pueden estar opcionalmente condensados a dicho fenilo o dicho grupo Hetar, donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho fenilo o dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , OH, alcoxi C_1-C_3 , y CF_3 ;

15

20

25

30

35

heteroarilo es un heterociclo mono o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

el grupo Hetar es un heterociclo mono o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

5 m es 0 o 2.

11. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, donde en la fórmula (I)

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

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

R^4 , independientemente, tiene el mismo significado que R^1 ;

15

A y B son cada uno CH_2 ;

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

heteroarilo se selecciona del grupo formado por: furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo,

35

piridilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, benzotiofenilo, e indazolilo;

5 el grupo Hetar se selecciona del grupo formado por: furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, benzotiofenilo, e indazolilo.

10

12. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, donde en la fórmula (I)

R¹ es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

15

R², R³ y R⁴ son cada uno H;

A y B son cada uno CH₂;

20

R⁵ se selecciona del grupo formado por: 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-(alcoxi C₁-C₃)-fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-cloro-2-metilfenilo, 2-hidroxi-4-metilfenilo, 2-hidroxi-4-etoxifenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 4-fenoxifenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-fluorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 1-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-ilo, 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(2-hidroxi-4-il)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-(4-cianofenil)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2,4-dimetiloxazol-5-ilo, 2,4-dimetilpirimidin-5-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilo, 2,6-dicloropirid-3-ilo, 2,6-dimetoxipirid-3-ilo, 2,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-4,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-6-cloropirid-3-ilo, 2-aminopirid-3-ilo, 2-cloro-6-metilpirid-3-ilo, 2-cloropirid-4-ilo, 2-ciclopropil-4-metiltiazol-5-ilo, 2-

30

35

5 dimetilamino-4-metiltiazol-5-ilo, 2-dimetilaminopirid-4-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 2-hidroxi-6-metilpirid-3-ilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metil-3H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metilpirid-3-ilo, 2-metil-6-trifluorometilpirid-3-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo, 2-morfolin-4-ilpiridin-4-ilo, 2-morfolin-4-ilpirimidin-5-ilo, 2-pirrolidin-1-ilpiridin-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3-amino-5,6-dimetilpirazin-2-ilo, 3-amino-5-metilpirazin-2-ilo, 3-aminopirazin-2-ilo, 3-dimetilamino-4-metil-fenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3H-benzoimidazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 3-metanosulfonilamino-2-metilfenilo, 3-metanosulfonilaminofenilo, 3-metil-isoxazol-4-ilo, 3-morfolin-4-ilfenilo, 3-piperidin-1-ilfenilo, 3-pirrolidin-1-ilfenilo, 10 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 4,6-dimetilpirid-3-ilo, 4-amino-2-etilsulfanilpirimidin-5-ilo, 4-amino-2-metilpirimidin-5-ilo, 4-cloro-3-metanosulfonilaminofenilo, 4-cloro-3-sulfamoilfenilo, 4-metil-3-metilaminofenilo, 4-metiltiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metanosulfonil-2-metilfenilo, 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-15 ilo, 5-metilpirid-3-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-cianopirid-3-ilo, 6-dimetilaminopirid-3-ilo, 6-etilpirid-3-ilo, 6-metoximetilpirid-3-ilo, 6-metoxipirid-3-ilo, 6-metil-2-metilaminopirid-3-ilo, 6-metilaminopirazin-2-ilo, 6-metilpirid-3-ilo, 6-morfolin-4-ilpirid-3-ilo, 6-pirrolidin-1-ilpirid-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, 6-trifluorometilpirid-3-ilo, pirimidin-4-ilo, 4-metilsulfanilfenilo, 4-20 etilsulfanilfenilo, 3-metoxycarbonilfenilo, 4-metoxycarbonilfenilo, 3-etoxycarbonilfenilo, 4-etoxycarbonilfenilo, 2-bromo-4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3-cloro-4-(propano-2-sulfonil)tiofen-2-ilo, 4-bromo-2-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 2-metiltiofen-3-ilo, 3-cloro-4-metiltiofen-2-ilo, 5-bromotiofen-2-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 4-metiltiofen-2-ilo, 25 3-metiltiofen-2-ilo, 5-acetiltiofen-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-etilaminofenilo, 4-metilaminofenilo, 2-aminofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 4-cloro-3-metilfenilo, 2-cloro-3-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2-acetoxi-4-metilfenilo, 2-acetoxi-4-etoxifenilo, 2-acetoxi-4-metoxifenilo, 4-trifluorometilsulfanilfenilo, naftaleno-2-ilo, 1,1-dimetil-indan-4-ilo, 30 3-isobutirilaminofenilo, 3-(2,2-dimetilpropionilamino)fenilo, 2-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-bromo-5-metiltiofen-2-ilo, 3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilo y 3,4-diclorobenzo[b]tiofen-2-ilo.

13. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, donde la indanil
 35 amina acilada se selecciona del grupo formado por:

N-indan-2-il-4-trifluorometilbenzamida, indan-2-ilamida de ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico, 2-hidrox-N-indan-2-il-4-metilbenzamida, 4-etilsulfanil-N-indan-2-il-benzamida, indan-2-ilamida de ácido 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 1H-indol-6-carboxílico, éster 2-(indan-2-ilcarbamoil)-5-metilfenílico de ácido acético, 2-amino-N-indan-2-ilbenzamida, indan-2-ilamida de ácido 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 3-cloro-4-metiltiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico, N-indan-2-il-4-metilaminobenzamida, N-indan-2-il-4-metilsulfanilbenzamida, indan-2-ilamida de ácido 3-cloro-4-(propano-2-sulfonyl)-tiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 5-acetiltiofen-2-carboxílico, y 2-cloro-N-indan-2-il-6-metilnicotinamida.

14. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13 en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, angina de pecho estable e inestable, cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal, síndrome agudo de las coronarias, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, ataque de apoplejía, trombosis, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, disfunción endotelial, aterosclerosis, restenosis, daño endotelial después de PTCA, hipertensión, hipertensión esencial, hipertensión pulmonar, hipertensión secundaria, hipertensión renovascular, glomerulonefritis crónica, disfunción eréctil, arritmia ventricular, diabetes, complicaciones de la diabetes, nefropatía, retinopatía, angiogénesis, asma bronquial, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, osteoporosis, funcionamiento limitado de la memoria o capacidad de aprendizaje limitada, o disminución del riesgo cardiovascular de las mujeres menopáusicas o después de ingerir contraceptivos.
15. Una preparación farmacéutica que comprende una dosis eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción.

ción, y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 16. Una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, preparación farmacéutica que está en forma de píldora, comprimido, comprimido laqueado, comprimido recubierto de azúcar, gránulo, cápsula de gelatina dura o blanda, solución, jarabe, emulsión o suspensión acuosa, alcohólica u oleosa, supositorio, solución para inyección o infusión, pomada, tintura, pulverización, sistemas terapéuticos transdérmicos, pulverización nasal, mezcla de aerosol, microcápsula, implante o varilla.
- 10
17. Un método para la síntesis de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, método que comprende la reacción de acoplamiento de la indanil amina respectiva con un ácido o cloruro de ácido apropiado en presencia de una base apropiada y/o un agente de acoplamiento apropiado, opcionalmente seguida por funcionalización del compuesto así obtenido.
- 15
18. Una preparación farmacéutica para la estimulación de la expresión de NO-sintasa endotelial , que comprende una dosis efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20
19. Una preparación farmacéutica para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, angina de pecho estable e inestable, cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal, síndrome agudo de las coronarias, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, ataque de apoplejía, trombosis, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, disfunción endotelial, aterosclerosis, restenosis, daño endotelial después de PTCA, hipertensión, hipertensión esencial, hipertensión pulmonar, hipertensión secundaria, hipertensión renovascular, glomerulonefritis crónica, disfunción eréctil, arritmia ventricular, diabetes, complicaciones de la diabetes, nefropatía, retinopatía, angiogénesis, asma bronquial, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, osteoporosis, funcionamiento limitado de la memoria o capacidad de aprendizaje limitada, o para
- 25
- 30

disminuir el riesgo cardiovascular de las mujeres post-menopáusicas o después de ingerir contraceptivos, comprendiendo dicha preparación una dosis efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5

20. Una preparación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 18 o 19, preparación farmacéutica que está en forma de píldora, comprimido, comprimido laqueado, comprimido recubierto de azúcar, gránulo, cápsula de gelatina dura o blanda, solución, jarabe, emulsión o suspensión acuosa, alcohólica u oleosa, supositorio, solución para inyección o infusión, pomada, tintura, pulverización, sistemas terapéuticos transdérmicos, pulverización nasal, mezcla de aerosol, microcápsula, implante o varilla.
- 10

el grupo Hetar es un heterociclo mono- o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

5 arilo es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

el grupo Ar es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

m es 0, 1 ó 2;

10

con la condición de que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 sean todos H, A y B son CH_2 , R^5 no es 2-cloro-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-ilo o 2,3-dicloro-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-ilo; en caso de que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 sean todos H, R^5 es fenilo no sustituido, piridilo no sustituido, fenilo monosustituido con halógeno, 5-cloro-2-etoxifenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 5-bromo-2-metoxifenilo, o quinoxalin-2-ilo; en caso de que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 sean todos H, B es CH_2 y A es $CHOH$, R^5 no es 2-cloro-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-ilo o 2,3-dicloro-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-ilo; en caso de que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 sean todos H, R^5 es F, B es CH_2 y A es $CHOH$, R^5 no es 2,3-dicloro-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-ilo; en caso de que R^5 sea fenilo, A no es $CHOH$, R^1 no es metoxi o metilo, R^2 no es metilo o B no es $CH-CH_3$; en caso de que R^2 sea NO_2 , R^5 no es 3-clorofenilo; en caso de que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 sean todos H, R^2 es NO_2 , A y B son CH_2 , R^5 no es 3-bromofenilo, 4-hexilfenilo, 4-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-metilfenilo o 4-fenilfenilo.

15

20

25 2. Una indanil amina acilada en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, donde en la fórmula (I)

30

R^1 se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_1-C_4 ; alcoxi C_1-C_4 ; CF_3 ; halógenos; pseudohalógenos; (alquil C_1-C_4)- $S(O)_m$; y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 , donde heteroarilo se selecciona del grupo formado por heterociclos de 5 y 6 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O, y S;

35

R^2 y R^3 , independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo formado por: H; halógenos; pseudohalógenos y alquilo C_1-C_3 ;

R^4 , independientemente, tiene el mismo significado que R^1 ;

5

A se selecciona del grupo formado por CH_2 y $CHOH$;

B se selecciona del grupo formado por CH_2 y $CH-CH_3$;

10 R^5 es un grupo Ar o un grupo Hetar, ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: halógenos; CN; NH_2 ; alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 y alquinilo C_2-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , (alquil C_1-C_8)amino y di-(alquil C_1-C_8)amino no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, alcoxi C_1-C_6 , fenoxi, 15 (alquil C_1-C_6)mercapto, NH_2 , (alquil C_1-C_6)amino y di-alquil (C_1-C_6)amino; alcanodiflo C_3-C_5 ; fenilo; heteroarilo; alquilo C_1-C_2 sustituido con fenilo o heteroarilo; CF_3 ; OH; fenoxi; benciloxi; (alquil C_1-C_6)COO; $S(O)_m$ (alquilo C_1-C_6); $S(O)_m$ -fenilo; $S(O)_m$ -heteroarilo; SH; fenilamino; bencilamino; (alquil C_1-C_6)-CONH-; (alquil C_1-C_6)-CON(alquilo C_1-C_4); fenil-CONH-; fenil-CON(alquilo C_1-C_4); hete- 20 roaril-CONH-; heteroaril-CON(alquilo C_1-C_4); (alquil C_1-C_6)-CO; fenil-CO; heteroaril-CO; CF_3 -CO; $-OCH_2O-$; $-OCF_2O-$; $-OCH_2CH_2O-$; $-CH_2CH_2O-$; COO (alquilo C_1-C_6); $-CONH_2$; $-CONH$ (alquilo C_1-C_6); $-CON$ (di-(alquilo C_1-C_6)); $CNH(NH_2)$; $-SO_2NH_2$; $-SO_2NH$ (alquilo C_1-C_6); $-SO_2NH$ (fenilo); $-SO_2N$ (di-(alquilo C_1-C_6)); (al- 25 quil C_1-C_6) SO_2NH- ; (alquil C_1-C_6) SO_2N (alquilo C_1-C_6); fenil- SO_2NH- ; fenil- SO_2N (alquilo C_1-C_6); heteroaril- SO_2NH- ; heteroaril- SO_2N (alquilo C_1-C_6); y heterociclos de 5 a 7 miembros mononucleares, alifáticos, saturados o al menos mono- insaturados, que contienen uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo forma- do por N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustitu- yentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , 30 OH, oxo y CF_3 , donde dichos heterociclos pueden estar condensados opcionalmen- te con dicho grupo Ar o dicho grupo Hetar; donde todos los grupos heteroarilo, fe- nilo, que contienen hetero-arilo y que contienen fenilo, que están presentes opcio- nalmente en dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o de dicho grupo Hetar, pueden

estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

5 heteroarilo es un heterociclo mono- o bicíclico aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

10 el grupo Hetar es un heterociclo mono- o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

el grupo Ar es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo.

m es 0 ó 2.

15 3. Una indanil amina acilada en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde en la fórmula (I)

R¹ es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

20

R² y R³ son cada uno H;

R⁴, independientemente, tiene el mismo significado que R¹;

25

A es CH₂;

30

R⁵ es fenilo o un grupo Hetar, ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: halógenos; CN; NH₂; alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₃, (alquil C₁-C₄)amino y di-(alquil C₁-C₄)amino, no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, alcoxi C₁-C₃, (alquil C₁-

C₃)mercapto y NH₂; alcanodifilo C₃-C₅; fenilo; heteroarilo; alquilo C₁-C₂ sustituido con fenilo o heteroarilo; CF₃; OH; (alquil C₁-C₄)COO; S(O)_m(alquilo C₁-C₄); (alquil C₁-C₄)-CONH-; (alquil C₁-C₄)-CON(alquilo C₁-C₄)-; (alquil C₁-C₄)-CO; fenil-CO; hetero-aryl-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; 5 COO(alquilo C₁-C₄); -CONH₂; -CONH(alquilo C₁-C₄); -CON(di-(alquilo C₁-C₄)); CNH(NH₂); -SO₂NH₂; -SO₂NH(alquilo C₁-C₄); -SO₂NH(fenilo); -SO₂N(di-(alquilo C₁-C₄)); (alquil C₁-C₄)SO₂NH-; (alquil C₁-C₄)SO₂N(alquilo C₁-C₄)-; y heterociclos de 5 a 7 miembros, mononucleares, alifáticos, saturados o al menos monoinsaturados, que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y 10 S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, OH, oxo y CF₃, y donde dichos heterociclos pueden estar condensados opcionalmente con dicho fenilo o dicho grupo Hetar; y donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están presentes opcionalmente en 15 dichos sustituyentes de dicho fenilo o dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

heteroarilo es un heterociclo mono- o bicíclico aromático, de 5 a 10 miembros, que 20 contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

el grupo Hetar es un heterociclo mono- o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, 25 que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

m es 0 ó 2.

4. Una indanil amina acilada en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus 30 mezclas en cualquier proporción o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde en la fórmula (I)

R¹ es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

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

R^4 , independientemente, tiene el mismo significado que R^1 ;

5

A y B son cada uno CH_2 ;

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

heteroarilo se selecciona del grupo formado por: furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo e indazolilo.

el grupo Hetar se selecciona del grupo formado por: furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo,

nilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, benzotiofenilo, e indazolilo.

5. Una indanil amina acilada en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde en la fórmula (I)

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

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

A y B son cada uno CH_2 ;

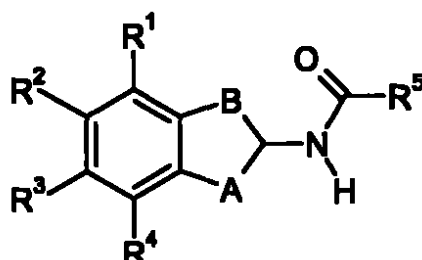
R^5 se selecciona del grupo formado por: 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-(alcoxi C_1-C_3)fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-cloro-2-metilfenilo, 2-hidroxi-4-metilfenilo, 2-hidroxi-4-etoxifenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 4-fenoxifenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]-dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-fluorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 1-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-ilo, 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(2-hidroxi-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-(4-cianofenil)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2,4-dimetiloxazol-5-ilo, 2,4-dimetilpirimidin-5-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrolilo, 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilo, 2,6-dicloropirid-3-ilo, 2,6-dimetoxipirid-3-ilo, 2,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-4,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-6-cloropirid-3-ilo, 2-amino-pirid-3-ilo, 2-cloro-6-metilpirid-3-ilo, 2-cloropirid-4-ilo, 2-ciclopropil-4-metil-tiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metiltiazol-5-ilol, 2-dimetilaminopirid-4-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 2-hidroxi-6-metil-pirid-3-ilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metil-3H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metilpirid-3-ilo, 2-metil-6-trifluorometilpirid-3-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo, 2-morfolin-4-il-piridin-4-ilo, 2-morfolin-4-il-pirimidin-5-ilo, 2-pirrolidin-1-ilpiridin-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3-amino-5,6-dimetilpirazin-2-ilo, 3-amino-5-metilpirazin-2-ilo, 3-amino-

pirazin-2-ilo, 3-dimetilamino-4-metilfenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3H-benzoimidazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 3-metanosulfonilamino-2-metilfenilo, 3-metanosulfonilaminofenilo, 3-metilisoxazol-4-ilo, 3-morfolin-4-ilfenilo, 3-piperidin-1-il-fenilo, 3-pirrolidin-1-ilfenilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, 4,6-dimetilpirid-3-ilo, 4-amino-2-etilsulfanilpirimidin-5-ilo, 4-amino-2-metilpirimidin-5-ilo, 4-cloro-3-metano-sulfonilaminofenilo, 4-cloro-3-sulfamoilfenilo, 4-metil-3-metilaminofenilo, 4-metiltiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metanosulfonil-2-metilfenilo, 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 5-metilpirid-3-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-cianopirid-3-ilo, 6-dimetil-aminopirid-3-ilo, 6-etinilpirid-3-ilo, 6-metoximetilpirid-3-ilo, 6-metoxipirid-3-ilo, 6-metil-2-metilaminopirid-3-ilo, 6-metilaminopirazin-2-ilo, 6-metilpirid-3-ilo, 6-morfolin-4-il-pirid-3-ilo, 6-pirrolidin-1-ilpirid-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, 6-trifluorometilpirid-3-ilo, pirimidin-4-ilo, 4-metilsulfanilfenilo, 4-etilsulfanilfenilo, 3-metoxycarbonilfenilo, 4-metoxycarbonilfenilo, 3-etoxycarbonilfenilo, 4-etoxycarbonilfenilo, 2-bromo-4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3-cloro-4-(propano-2-sulfonil)tiofen-2-ilo, 4-bromo-2-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 2-metiltiofen-3-ilo, 3-cloro-4-metiltiofen-2-ilo, 5-bromotiofen-2-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 4-metiltiofen-2-ilo, 3-metiltiofen-2-ilo, 5-acetiltiofen-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-etilaminofenilo, 4-metilaminofenilo, 2-aminofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 4-cloro-3-metilfenilo, 2-cloro-3-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2-acetoxi-4-metilfenilo, 2-acetoxi-4-etoxifenilo, 2-acetoxi-4-metoxifenilo, 4-trifluorometilsulfanilfenilo, naftalen-2-ilo, 1,1-dimetilindan-4-ilo, 3-isobutirilaminofenilo, 3-(2,2-dimetilpropionilamino)fenilo, 2-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-bromo-5-metiltiofen-2-ilo, 3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilo y 3,4-diclorobenzo[b]tiofen-2-ilo.

6. Una indanil amina acilada o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, seleccionada del grupo formado por:
- N-indan-2-il-4-trifluorometilbenzamida, indan-2-ilamida de ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico, 2-hidroxi-N-indan-2-il-4-metilbenzamida, 4-etilsulfanil-N-indan-2-il-benzamida, indan-2-ilamida de ácido 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 1H-indol-6-carboxílico, éster 2-(indan-2-ilcarbamoil)-5-metil-fenílico de áci-

do acético, 2-amino-N-indan-2-ilbenzamida, indan-2-ilamida de ácido 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 3-cloro-4-metiltiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico, N-indan-2-il-4-metilaminobenzamida, N-indan-2-il-4-metilsulfanilbenzamida, indan-2-ilamida de ácido 3-cloro-4-(propano-2-sulfonyl)-tiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 5-acetiltiofen-2-carboxílico, y 2-cloro-N-indan-2-il-6-metilnicotinamida.

7. Una indanil amina acilada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier proporción o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso como producto farmacéutico.
8. El uso de una indanil amina acilada en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier proporción o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la fórmula general (I)



I

en la que

R^1 y R^4 , independientemente unos de otros, se seleccionan del grupo formado por: H; alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} y alquinilo C_2-C_{10} no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, OH, alcoxi C_1-C_8 , (alquil C_1-C_8)mercapto, CN, $COOR^6$, $CONR^7R^8$, y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ; fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes

yentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃; R⁹CO; CONR¹⁰R¹¹; COOR¹²; CF₃; halógenos; pseudohalógenos; NR¹³R¹⁴; OR¹⁵; S(O)_mR¹⁶; SO₂NR¹⁷R¹⁸; y NO₂;

- 5 R² y R³, independientemente unos de otros, se seleccionan del grupo formado por:
H; halógenos; pseudohalógenos; alquilo C₁-C₁₀, no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por OH, fenilo, y heteroarilo; OH; alcoxi C₁-C₁₀; fenoxi; S(O)_mR¹⁹; CF₃; CN; NO₂; (alquil C₁-C₁₀)amino; di(alquil C₁-C₁₀)amino; (alquil C₁-C₆)-CONH-; fenil-CONH- y fenil-
10 SO₂-O- no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, CH₃ y metoxi; (alquil C₁-C₆)SO₂-O-; (alquil C₁-C₆)CO no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, di(alquil C₁-C₃)amino, pirrolidinilo y piperidinilo; y fenil-CO, cuya parte fenilo puede estar sustituida con uno o
15 más sustituyentes del grupo formado por alquilo C₁-C₃, halógenos y metoxi;

A se selecciona del grupo formado por CH₂, CHOH y CH-(alquilo C₁-C₃);

B se selecciona del grupo formado por CH₂ y CH-(alquilo C₁-C₃);

- 20 R⁵ es un grupo Ar o un grupo Hetar ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: halógenos; pseudohalógenos; NH₂; alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, (alquil C₁-C₁₀)amino y di(alquil C₁-C₁₀)amino no sustituidos y al menos
25 monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, OH, alcoxi C₁-C₈, ariloxi, (alquil C₁-C₈)mercapto, NH₂, (alquil C₁-C₈)amino, y di(alquil C₁-C₈)amino; alcanodiilo C₃-C₅; fenilo; heteroarilo; alquilo C₁-C₄ sustituido con arilo o heteroarilo; CF₃; NO₂; OH; fenoxi; benciloxi; (alquil C₁-C₁₀)COO; S(O)_mR²⁰; SH; fenilamino; bencilamino; (alquil C₁-C₁₀)-CONH-; (alquil C₁-C₁₀)-
30 CON(alquilo C₁-C₄)-; fenil-CONH-; fenil-CON(alquilo C₁-C₄)-; heteroaril-CONH-; heteroaril-CON(alquilo C₁-C₄)-; (alquil C₁-C₁₀)-CO; fenil-CO; heteroaril-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COOR²¹; CONR²²R²³; CNH(NH₂); SO₂NR²⁴R²⁵; R²⁶SO₂NH-; R²⁷SO₂N(alquilo C₁-C₆)-; y heterociclos mononucleares, alifáticos, saturados o al menos monoinsaturados, de 5 a 7 miembros, que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y
35 S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados

nados del grupo formado por halógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, OH, oxo y CF₃, y donde dichos heterociclos pueden estar opcionalmente condensados a dicho grupo Ar o dicho grupo Hetar; y donde todos los grupos arilo, heteroarilo, fenilo, que contienen arilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están op-
5 cionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃, y CF₃;

R⁶ se selecciona del grupo formado por:

10 H; alquilo C₁-C₁₀, que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, alcoxi C₁-C₈, y di(alquil C₁-C₈)amino; aril-(alquilo C₁-C₄) y heteroaril-(alquilo C₁-C₄), que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alcoxi C₁-C₄, y di(alquil C₁-C₈)amino;

15 R⁷ se selecciona del grupo formado por:

H; alquilo C₁-C₁₀ que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, alcoxi C₁-C₈, di(alquil C₁-C₈)amino y fenilo; fenilo; indanilo; y heteroarilo; y donde cada uno de los grupos aromáticos anteriormente mencionados pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes del gru-
20 po formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

R⁸ es H o alquilo C₁-C₁₀;

25 R⁹ se selecciona del grupo formado por: C₁-C₁₀ alquilo que pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por: F, alcoxi (C₁-C₄), di(alquil C₁-C₃)amino; y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógenos, pseudohalógenos, y CF₃;

30 R¹⁰, independientemente, tiene el mismo significado que R⁷;

R¹¹, independientemente, tiene el mismo significado que R⁸;

35 R¹², independientemente, tiene el mismo significado que R⁶;

5 R^{13} se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C_1-C_6 ; fenilo, bencilo, heteroarilo, (alquil C_1-C_6)-CO, fenil-CO, y heteroaril-CO no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , y CF_3 , y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

R^{14} , independientemente, tiene el mismo significado que R^{13} ;

10 R^{15} se selecciona del grupo formado por: H; C_1-C_{10} alquilo; (C_1-C_3 alcoxi)- C_1-C_3 alquilo; y bencilo, fenilo y heteroarilo sustituidos y no sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 alcoxi, y CF_3 , y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

15 R^{16} se selecciona del grupo formado por: alquilo C_1-C_{10} que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, OH, alcoxi C_1-C_8 , ariloxi, (alquil C_1-C_8)mercapto, (alquil C_1-C_8)amino y di(alquil C_1-C_8)amino; CF_3 ; y fenilo y heteroarilo sustituido y no sustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 , y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

20

R^{17} , independientemente, tiene el mismo significado que R^7 ;

25 R^{18} , independientemente, tiene el mismo significado que R^8 ;

R^{19} , independientemente, tiene el mismo significado que R^{16} ;

R^{20} , independientemente, tiene el mismo significado que R^{16} ;

30 R^{21} , independientemente, tiene el mismo significado que R^6 ;

R^{22} , independientemente, tiene el mismo significado que R^7 ;

R^{23} , independientemente, tiene el mismo significado que R^8 ;

35 R^{24} , independientemente, tiene el mismo significado que R^7 ;

R^{25} , independientemente, tiene el mismo significado que R^8 ;

R^{26} , independientemente, tiene el mismo significado que R^{16} ;

5

R^{27} , independientemente, tiene el mismo significado que R^{16} ;

heteroarilo es un heterociclo mono o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

10

el grupo Hetar es un heterociclo mono o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

15

arilo es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

el grupo Ar es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

m es 0, 1 o 2;

20

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

25 9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde en la fórmula (I)

R^1 se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C_1-C_4 ; alcoxi C_1-C_4 ; CF_3 ; halógenos; pseudohalógenos; (alquil C_1-C_4)- $S(O)_m$ -; y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 , y donde heteroarilo se selecciona del grupo formado por heterociclos de 5 y 6 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O, y S;

30

R^2 y R^3 , independientemente unos de otros, se seleccionan del grupo formado por: H; halógenos; pseudohalógenos; y alquilo C_1-C_3 ;

35

R^4 , independientemente, tiene el mismo significado que R^1 ;

A se selecciona del grupo formado por CH_2 y $CHOH$;

5 B se selecciona del grupo formado por CH_2 y $CH-CH_3$;

R^5 es un grupo Ar o un grupo Hetar ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: halógenos; CN; NH_2 ; alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6)amino y di(alquil C_1-C_6)amino no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos
10 sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, alcoxi C_1-C_6 , fenoxi, (alquil C_1-C_6)mercapto, NH_2 , (alquil C_1-C_6)amino, y di(alquil C_1-C_6)amino; alcanodiilo C_3-C_5 ; fenilo; heteroarilo; alquilo C_1-C_2 sustituido con fenilo o heteroarilo; CF_3 ; OH; fenoxi; benciloxi; (alquil C_1-C_6)COO; $S(O)_m$ (alquilo C_1-C_6); $S(O)_m$ -fenilo;
15 $S(O)_m$ -heteroarilo; SH; fenilamino; bencilamino; (alquil C_1-C_6)-CONH-; (alquil C_1-C_6)-CON(alquilo C_1-C_4)-; fenil-CONH-; fenil-CON(alquilo C_1-C_4)-; heteroaril-CONH-; heteroaril-CON(alquilo C_1-C_4)-; (alquil C_1-C_6)-CO; fenil-CO; heteroaril-CO; CF_3 -CO; $-OCH_2O-$; $-OCF_2O-$; $-OCH_2CH_2O-$; $-CH_2CH_2O-$; COO (alquil C_1-C_6); $-CONH_2$; $-CONH$ (alquilo C_1-C_6); $-CON$ (di(alquilo C_1-C_6)); $CNH(NH_2)$; $-SO_2NH_2$;
20 $-SO_2NH$ (alquilo C_1-C_6); $-SO_2NH$ (fenilo); $-SO_2N$ (di(alquilo C_1-C_6)); (alquil C_1-C_6) SO_2NH- ; (alquil C_1-C_6) SO_2N (alquilo C_1-C_6)-; fenil- SO_2NH- ; fenil- SO_2N (alquilo C_1-C_6)-; heteroaril- SO_2NH- ; heteroaril- SO_2N (alquilo C_1-C_6)-; y heterociclos mononucleares, alifáticos, saturados o al menos monoinsaturados, de 5 a 7 miembros, que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por
25 N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , OH, oxo y CF_3 , y donde dichos heterociclos pueden estar opcionalmente condensados a dicho grupo Ar o dicho grupo Hetar, y donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están opcionalmente presentes en
30 dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , OH, alcoxi C_1-C_3 , y CF_3 ;

heteroarilo es un heterociclo mono o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que
35 contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

el grupo Hetar es un heterociclo mono o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

5

el grupo Ar es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

m es 0 o 2.

10 10. El uso de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, donde en la fórmula (I)

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

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

15

R^4 , independientemente, tiene el mismo significado que R^1 ;

A es CH_2 ;

20

R^5 es fenilo o un grupo Hetar ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: halógenos; CN; NH_2 ; alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_3 , (alquilo C_1-C_4)amino y di(alquil C_1-C_4)amino no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, alcoxi C_1-C_3 , (alquil C_1-C_3)mercapto, y NH_2 ; alcanodiilo C_3-C_5 ; fenilo; heteroarilo; alquilo C_1-C_2 sustituido con fenilo o heteroarilo; CF_3 ; OH; (alquil C_1-C_4)COO; $S(O)_m$ (alquil C_1-C_4); (alquil)- C_1-C_4 CONH-; (alquil C_1-C_4)-CON(alquilo C_1-C_4); (alquil C_1-C_4)-CO; fenil-CO; heteroaril-CO; CF_3 -CO; $-OCH_2O$ -; $-OCF_2O$ -; $-OCH_2CH_2O$ -; $-CH_2CH_2O$ -; COO(alquilo C_1-C_6); $-CONH_2$; $-CONH$ (alquilo C_1-C_4); $-CON$ (di (alquilo C_1-C_4)); CNH(NH_2); $-SO_2NH_2$; $-SO_2NH$ (alquilo C_1-C_4); $-SO_2NH$ (fenilo); $-SO_2N$ (di(alquilo C_1-C_4)); (alquilo C_1-C_4) SO_2NH -; (alquilo C_1-C_4) SO_2N (alquilo C_1-C_4); y heterociclos mononucleares, alifáticos, saturados y al menos monoinsaturados, de 5 a 7 miembros, que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , OH, oxo y CF_3 , donde dichos heterociclos pueden estar opcionalmente condensados a dicho

35

fenilo o dicho grupo Hetar, donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho fenilo o dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃, y CF₃;

heteroarilo es un heterociclo mono o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

el grupo Hetar es un heterociclo mono o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

m es 0 o 2.

11. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, donde en la fórmula (I)

R¹ es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R² y R³ son cada uno H;

R⁴, independientemente, tiene el mismo significado que R¹;

A y B son cada uno CH₂;

R⁵ es fenilo o un grupo Hetar ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: F; Cl; Br; alquilo C₁-C₃; alcoxi-C₁-C₃ metilo; 2-amino-3,3,3-trifluoro-propilo; CF₃; alcanodiilo C₃-C₅; fenilo; heteroarilo; bencilo; heteroaril-metilo; OH; alcoxi C₁-C₃; fenoxi; trifluorometoxi; 2,2,2-trifluoroetoxi; (alquil C₁-C₄)COO; (alquil C₁-C₃)mercapto; fenilmercapto; (alquil C₁-C₃)sulfonilo; fenilsulfonilo; NH₂; (alquil C₁-C₄)amino; di(alquil C₁-C₄)amino; (alquil C₁-C₃)-CONH-; (alquil C₁-C₃)-SO₂NH-; (alquil C₁-C₃)-CO; fenil-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(alquilo C₁-C₄); -CONH₂; -CONH(alquilo C₁-C₄); -CON(di(alquilo C₁-C₄)); CN; -SO₂NH₂; -SO₂NH(alquilo

5 C₁-C₄); -SO₂N(di(alquilo C₁-C₄)); pirrolidinilo; piperidinilo; morfolinilo; y tiomorfolinilo; donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho fenilo o dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃, y CF₃;

10 heteroarilo se selecciona del grupo formado por: furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, benzotiofenilo, e indazolilo;

15 el grupo Hetar se selecciona del grupo formado por: furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, benzotiofenilo, e indazolilo.

20 12. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, donde en la fórmula (I)

R¹ es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

25 R², R³ y R⁴ son cada uno H;

A y B son cada uno CH₂;

30 R⁵ se selecciona del grupo formado por: 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-(alcoxi C₁-C₃)-fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-cloro-2-metilfenilo, 2-hidroxi-4-metilfenilo, 2-hidroxi-4-etoxifenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 4-fenoxifenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 1-(4-clorofenil)-5-

trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-fluorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 1-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-ilo, 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(2-hidroxipiridin-4-il)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-(4-cianofenil)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2,4-dimetiloxazol-5-ilo, 2,4-dimetilpirimidin-5-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilo, 2,6-dicloropirid-3-ilo, 2,6-dimetoxipirid-3-ilo, 2,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-4,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-6-cloropirid-3-ilo, 2-aminopirid-3-ilo, 2-cloro-6-metilpirid-3-ilo, 2-cloropirid-4-ilo, 2-ciclopropil-4-metiltiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metiltiazol-5-ilo, 2-dimetilaminopirid-4-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 2-hidroxi-6-metilpirid-3-ilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metil-3H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metilpirid-3-ilo, 2-metil-6-trifluorometilpirid-3-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo, 2-morfolin-4-ilpiridin-4-ilo, 2-morfolin-4-ilpirimidin-5-ilo, 2-pirrolidin-1-ilpiridin-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3-amino-5,6-dimetilpirazin-2-ilo, 3-amino-5-metilpirazin-2-ilo, 3-aminopirazin-2-ilo, 3-dimetilamino-4-metil-fenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3H-benzoimidazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 3-metanosulfonilamino-2-metilfenilo, 3-metanosulfonilaminofenilo, 3-metil-isoxazol-4-ilo, 3-morfolin-4-ilfenilo, 3-piperidin-1-ilfenilo, 3-pirrolidin-1-ilfenilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 4,6-dimetilpirid-3-ilo, 4-amino-2-etilsulfanilpirimidin-5-ilo, 4-amino-2-metilpirimidin-5-ilo, 4-cloro-3-metanosulfonilaminofenilo, 4-cloro-3-sulfamoilfenilo, 4-metil-3-metilaminofenilo, 4-metiltiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metanosulfonil-2-metilfenilo, 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 5-metilpirid-3-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-cianopirid-3-ilo, 6-dimetilaminopirid-3-ilo, 6-etilpirid-3-ilo, 6-metoximetilpirid-3-ilo, 6-metoxipirid-3-ilo, 6-metil-2-metilaminopirid-3-ilo, 6-metilaminopirazin-2-ilo, 6-metilpirid-3-ilo, 6-morfolin-4-ilpirid-3-ilo, 6-pirrolidin-1-ilpirid-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, 6-trifluorometilpirid-3-ilo, pirimidin-4-ilo, 4-metilsulfanilfenilo, 4-etilsulfanilfenilo, 3-metoxycarbonilfenilo, 4-metoxycarbonilfenilo, 3-etoxycarbonilfenilo, 4-etoxycarbonilfenilo, 2-bromo-4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3-cloro-4-(propano-2-sulfonil)tiofen-2-ilo, 4-bromo-2-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 2-metiltiofen-3-ilo, 3-cloro-4-metiltiofen-2-ilo, 5-bromotiofen-2-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 4-metiltiofen-2-ilo, 3-metiltiofen-2-ilo, 5-acetiltiofen-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-etilaminofenilo, 4-metilaminofenilo, 2-aminofenilo, 4-bromo-2-fluoro-

fenilo, 2-clorofenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 4-cloro-3-metilfenilo, 2-cloro-3-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2-acetoxi-4-metilfenilo, 2-acetoxi-4-etoxifenilo, 2-acetoxi-4-metoxifenilo, 4-trifluorometilsulfanilfenilo, naftaleno-2-ilo, 1,1-dimetil-indan-4-ilo, 3-isobutirilaminofenilo, 3-(2,2-dimetilpropionilamino)fenilo, 2-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-bromo-5-metiltiofen-2-ilo, 3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilo y 3,4-diclorobenzo[b]tiofen-2-ilo.

13. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, donde la indanil amina acilada se selecciona del grupo formado por:

10 N-indan-2-il-4-trifluorometilbenzamida, indan-2-ilamida de ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico, 2-hidroxi-N-indan-2-il-4-metilbenzamida, 4-etilsulfanil-N-indan-2-ilbenzamida, indan-2-ilamida de ácido 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico, indan-2-ilamida de
15 ácido 1H-indol-6-carboxílico, éster 2-(indan-2-ilcarbamoil)-5-metilfenílico de ácido acético, 2-amino-N-indan-2-ilbenzamida, indan-2-ilamida de ácido 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 3-cloro-4-metiltiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico, N-indan-2-il-4-metilaminobenzamida, N-indan-2-il-4-metilsulfanilbenzamida, indan-2-ilamida de ácido 3-cloro-4-(propano-2-sulfonyl)-
20 tiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 5-acetiltiofen-2-carboxílico, y 2-cloro-N-indan-2-il-6-metilnicotinamida.

25 14. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13 en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, angina de pecho estable e inestable, cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal, síndrome agudo de las coronarias, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, ataque de apoplejía, trombosis, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, disfunción endotelial, aterosclerosis, restenosis, daño endotelial después de PTCA, hipertensión, hipertensión esencial, hipertensión pulmonar, hipertensión secundaria, hipertensión renovascular, glomerulonefritis crónica, disfunción eréctil, arritmia ventricular, diabe-

- tes, complicaciones de la diabetes, nefropatía, retinopatía, angiogénesis, asma bronquial, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, osteoporosis, funcionamiento limitado de la memoria o capacidad de aprendizaje limitada, o disminución del riesgo cardiovascular de las mujeres menopáusicas o después de ingerir contraceptivos.
- 5
15. Una preparación farmacéutica que comprende una dosis eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10
16. Una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, preparación farmacéutica que está en forma de píldora, comprimido, comprimido laqueado, comprimido recubierto de azúcar, gránulo, cápsula de gelatina dura o blanda, solución, jarabe, emulsión o suspensión acuosa, alcohólica u oleosa, supositorio, solución para inyección o infusión, pomada, tintura, pulverización, sistemas terapéuticos transdérmicos, pulverización nasal, mezcla de aerosol, microcápsula, implante o varilla.
- 15
17. Un método para la síntesis de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, método que comprende la reacción de acoplamiento de la indanil amina respectiva con un ácido o cloruro de ácido apropiado en presencia de una base apropiada y/o un agente de acoplamiento apropiado, opcionalmente seguida por funcionalización del compuesto así obtenido.
- 20
18. Una preparación farmacéutica para la estimulación de la expresión de NO-sintasa endotelial, que comprende una dosis efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25
19. Una preparación farmacéutica para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, angina de pecho estable e inestable, cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal, síndrome agudo de las coronarias, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio,
- 30

ataque de apoplejía, trombosis, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, disfunción endotelial, aterosclerosis, restenosis, daño endotelial después de PTCA, hipertensión, hipertensión esencial, hipertensión pulmonar, hipertensión secundaria, hipertensión renovascular, glomerulonefritis crónica, disfunción eréctil, arritmia ventricular, diabetes, complicaciones de la diabetes, nefropatía, retinopatía, angiogénesis, asma bronquial, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, osteoporosis, funcionamiento limitado de la memoria o capacidad de aprendizaje limitada, o para disminuir el riesgo cardiovascular de las mujeres post-menopáusicas o después de ingerir contraceptivos, comprendiendo dicha preparación una dosis efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20. Una preparación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 18 o 19, preparación farmacéutica que está en forma de píldora, comprimido, comprimido laqueado, comprimido recubierto de azúcar, gránulo, cápsula de gelatina dura o blanda, solución, jarabe, emulsión o suspensión acuosa, alcohólica u oleosa, supositorio, solución para inyección o infusión, pomada, tintura, pulverización, sistemas terapéuticos transdérmicos, pulverización nasal, mezcla de aerosol, microcápsula, implante o varilla.

54909

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

B1	☒	HNK
B2	☐	
B3	☐	
Sekr	☐	
Abv	☐	
Abg.	☐	

To:	Isenbruck Bösl Hörachler Wichmann Huhn, Patentanwälte Theodor-Heuss-Anlage 12 D-68165 Mannheim
09. Mai 2003 <i>ms</i>	
Frist:	09. 06. 2003 <i>not. mo</i>
Vorfrist:	

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing (day/month/year)	08.05.2003
-------------------------------------	------------

Applicant's or agent's file reference APD61815PC/rg
--

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No. PCT/EP02/01444	International filing date (day/month/year) 12/02/2002	Priority date (day/month/year) 13/02/2001
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80288 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4485	Authorized officer Roche, S Tel. +49 89 2369-8031	
--	---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference APD61815PC/rg		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA416)	
International application No. PCT/EP02/01444	International filing date (day/month/year) 12/02/2002	Priority date (day/month/year) 13/02/2001	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C233/64			
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 4 sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 13/09/2002		Date of completion of this report 08.05.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523858 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Janus, S Telephone No. +49 89 2399 8333 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP02/01444

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:
see separate sheet

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 1-7, 15-17 (all in part).

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ the claims, or said claims Nos. 1-7, 15-17 (all in part) are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1-7, 15-17 (all in part).

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

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 8-14
	No:	Claims 1-7, 15-20
Inventive step (IS)	Yes:	Claims 8-14

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP02/01444

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*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 since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, pages:

1-111 as originally filed

Claims, No.:

1 (part), 2 (part), as originally filed
3-11, 12 (part)

1 (part), 2 (part), as received on 10/02/2003 with letter of 10/02/2003
12 (part), 13-20

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP02/01444**

	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-20
	No:	Claims	

2. Citations and explanations
see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP02/01444

Concerning Section I

One of the amendments <*> to claim 1 was effected in the margins which, according to R. 11.6(a) PCT, should have been left blank. As a result, said amendment was illegible on the working copy provided to the examiner.

Concerning Section III

The examination is limited to the scope of the search, i.e. to compounds of formula (I) in the regulation of nitric oxide synthases.

Concerning Section V

1. Despite the presence of a long proviso, novelty cannot be acknowledged for claim 1 since, as stated by the ISA, there appears to be many documents other than those listed in the description which are at least potentially relevant to the issue of novelty. The newly filed claim 1 does not appear to be easier to search than the original one, so that no progress in the assessment of novelty appears possible.

This applies also to process claim 17 and to compositions claims 15, 16 and 18-20, and may also apply to the "first medical indication" claim 7.

In addition, the attention of the application is drawn towards the fact that the use of disclaimers is limited to cases where the remaining subject-matter cannot be defined more clearly and concisely by means of positive features.

2. The "second medical indication" claims 8-14, on the other hand, are regarded as relating to new and inventive subject-matter, as the only case of compounds of formula (I) disclosed in documents relating to NO synthase regulation relate to their use as intermediates towards the preparation of NOS inhibitors. There was therefore no reason why the skilled person would have used said compounds as active substances in said biological activity.

with the proviso that R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are all H, A and B are CH_2 , R^5 is not 2-chloro-6H-thieno[2,3-b]pyrrol-5-yl, or 2,3-dichloro-4H-thieno[3,2-b]pyrrol-5-yl; in case R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are all H, R^5 is not unsubstituted phenyl, unsubstituted pyridyl, phenyl monosubstituted with halogen, 5-chloro-2-ethoxyphenyl, 5-chloro-2-methoxyphenyl, 5-bromo-2-methoxyphenyl, or quinoxalin-2-yl; in case R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are all H, B is CH_2 and A is $CHOH$, R^5 is not 2-chloro-6H-thieno[2,3-b]pyrrol-5-yl or 2,3-dichloro-4H-thieno[3,2-b]pyrrol-5-yl, in case R^1 , R^2 and R^4 are all H, R^3 is F, B is CH_2 and A is $CHOH$, R^5 is not 2,3-dichloro-4H-thieno[3,2-b]pyrrol-5-yl; in case R^5 is phenyl, A is not $CHOH$, R^1 is not methoxy or methyl, R^2 is not methyl or B is not $CH-CH_3$, in case R^2 is NO_2 , R^5 is not 3-chlorophenyl; in case R^1 , R^2 and R^4 are all H, R^3 is NO_2 , A and B are CH_2 , R^5 is not 3-bromophenyl, 4-hexylphenyl, 4-methylphenyl, 3-methylphenyl, 2-methylphenyl or 4-phenylphenyl.

2. An acylated indanyl amine in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 1, wherein in the formula (I)

R^1 is selected from the group consisting of: H; C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy; CF_3 , halogens; pseudohalogens, $(C_1$ - C_4 -alkyl)- $S(O)_m$ -, and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, pseudohalogens, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 , and wherein heteroaryl is selected from the group consisting of 5- and 6-membered heterocycles containing one or more heteroatoms from the group consisting of N, O, and S,

R^2 and R^3 are independently from each other selected from the group consisting of H; halogens; pseudohalogens; and C_1 - C_3 -alkyl,

R^4 independently has the same meaning as R^1 ,

A is selected from the group consisting of CH_2 and $CHOH$;

B is selected from the group consisting of CH_2 and $CH-CH_3$,

AMENDED SHEET

methyl-thiophene-2-yl, 3-chloro-6-fluoro-benzo[b]thiophene-2-yl and 3,4-dichloro-benzo[b]thiophene-2-yl.

- 13 The use according to any of the claims 8 to 12, wherein the acylated indanyl amine is
5 selected from the group consisting of:

10 N-indan-2-yl-4-trifluoromethyl-benzamide, 5-bromo-thiophene-2-carboxylic acid
indan-2-ylamide, 2-hydroxy-N-indan-2-yl-4-methyl-benzamide, 4-ethylsulfanyl-N-
indan-2-yl-benzamide, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxole-5-carboxylic acid indan-2-
ylamide, 2,5-dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid indan-2-
ylamide, 2,3-dihydro-benzofuran-5-carboxylic acid indan-2-ylamide, 1H-indole-6-
carboxylic acid indan-2-ylamide, acetic acid 2-(indan-2-ylcarbamoyl)-5-methyl-
phenyl ester, 2-amino-N-indan-2-yl-benzamide, 2,5-dimethyl-1H-pyrrole-3-
carboxylic acid indan-2-ylamide, 5-methyl-thiophene-2-carboxylic acid indan-2-
ylamide, 3-chloro-4-methyl-thiophene-2-carboxylic acid indan-2-ylamide, 3-methyl-
15 thiophene-2-carboxylic acid indan-2-ylamide, N-indan-2-yl-4-methylamino-
benzamide, N-indan-2-yl-4-methylsulfanyl-benzamide, 3-chloro-4-(propane-2-
sulfonyl)-thiophene-2-carboxylic acid indan-2-ylamide, 5-methyl-1-phenyl-1H-
pyrazole-4-carboxylic acid indan-2-ylamide, 5-acetyl-thiophene-2-carboxylic acid
indan-2-ylamide, and 2-chloro-N-indan-2-yl-6-methyl-nicotinamide

20

- 14 The use of a compound as defined in any of claims 8 to 13 in any of its
stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio or a pharmaceutically
acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of
cardiovascular diseases, stable or unstable angina pectoris, coronary heart disease,
25 Prinzmetal angina, acute coronary syndrome, heart failure, myocardial infarction,
stroke, thrombosis, peripheral artery occlusive disease, endothelial dysfunction,
atherosclerosis, restenosis, endothel damage after PTCA, hypertension, essential
hypertension, pulmonary hypertension, secondary hypertension, renovascular
hypertension, chronic glomerulonephritis, erectile dysfunction, ventricular
30 arrhythmia, diabetes, diabetes complications, nephropathy, retinopathy,
angiogenesis, asthma bronchiale, chronic renal failure, cirrhosis of the liver,
osteoporosis, restricted memory performance or a restricted ability to learn, or for the
lowering of cardiovascular risk of postmenopausal women or after intake of
contraceptives

35

AMENDED SHEET

15. A pharmaceutical preparation comprising an effective dose of at least one compound of the formula (I) as defined in any of claims 1 to 6 in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 5
16. A pharmaceutical preparation according to claim 15, which pharmaceutical preparation is in the form of a pill, tablet, lacquered tablet, sugar-coated tablet, granule, hard or soft gelatin capsule, aqueous, alcoholic or oily solution, syrup, emulsion or suspension, suppository, solution for injection or infusion, ointment, tincture, spray, transdermal therapeutic systems, nasal spray, aerosol mixture, microcapsule, implant or rod.
- 10
-
17. A method for the synthesis of a compound according to any of claims 1 to 6, which method comprises the coupling reaction of the respective indanyl amine with an appropriate acid or acid chloride in the presence of an appropriate base and/or an appropriate coupling agent, optionally followed by a functionalization of the thus-obtained compound.
- 15
18. A pharmaceutical preparation for the stimulation of the expression of endothelial NO-synthase comprising an effective dose of a compound according to any of claims 8 to 13 and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 20
19. A pharmaceutical preparation for the treatment of cardiovascular diseases, stable or unstable angina pectoris, coronary heart disease, Prinzmetal angina, acute coronary syndrome, heart failure, myocardial infarction, stroke, thrombosis, peripheral artery occlusive disease, endothelial dysfunction, atherosclerosis, restenosis, endothel damage after PTCA, hypertension, essential hypertension, pulmonary hypertension, secondary hypertension, renovascular hypertension, chronic glomerulonephritis, erectile dysfunction, ventricular arrhythmia, diabetes, diabetes complications, nephropathy, retinopathy, angiogenesis, asthma bronchiale, chronic renal failure, cirrhosis of the liver, osteoporosis, restricted memory performance or a restricted ability to learn, or for the lowering of cardiovascular risk of postmenopausal women or after intake of contraceptives, said preparation comprising an effective dose of a compound according to any of claims 8 to 13 and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 25
- 30
- 35

20. A pharmaceutical preparation according to claims 18 or 19, which pharmaceutical preparation is in the form of a pill, tablet, lacquered tablet, sugar-coated tablet, granule, hard or soft gelatin capsule, aqueous, alcoholic or oily solution, syrup, emulsion or suspension, suppository, solution for injection or infusion, ointment, tincture, spray, transdermal therapeutic systems, nasal spray, aerosol mixture, microcapsule, implant or rod.
-

AMENDED SHEET

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 0 2 / 0 1 4 4 4

International Application No.

12 FEB 2002

International Filing Date

(12 02 2002)

EUROPEAN PATENT OFFICE

PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference

(if desired) (12 characters maximum) APD61815PC

Box No. I TITLE OF INVENTION

Acylated Indanyl amines and their use as pharmaceuticals

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Brünigstrasse 50

65926 Frankfurt am Main
DE

Telephone No.
069/305-0

Facsimile No.
069/357175

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

DE

State (that is, country) of residence:

DE

This person is applicant for the purposes of:



all designated States



all designated States except the United States of America



the United States of America only



the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

STROBEL, Hartmut
Erlenweg 22
65835 Liederbach

DE

This person is:



applicant only



applicant and inventor



inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

DE

State (that is, country) of residence:

DE

This person is applicant for the purposes of:



all designated States



all designated States except the United States of America



the United States of America only



the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:



agent



common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

ISENBRUCK, Günter
Patent- und Rechtsanwälte
Bardehle Pagenberg Dost
Altenburg Geissler Isenbruck
Theodor-Heuss-Anlage 12
68165 Mannheim, DE

Telephone No.
0621/42271-0

Facsimile No.
0621/42271-31

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

WOHLFART, Paulus
Bertolt-Brecht-Ring 16c
64625 Bensheim

DE

This person is:

☐ applicant only☐ applicant and inventor☒ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

DE

State (that is, country) of residence:

DE

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☐ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

SAFAROVA, Alena
12431 N. Forest Lake Way
Tucson, AZ 85737

USA

This person is:

☐ applicant only☐ applicant and inventor☒ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

CZ

State (that is, country) of residence:

US

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☐ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

WALSER, Armin
5900 N. Camino Miraval
Tucson, AZ 85718

USA

This person is:

☐ applicant only☐ applicant and inventor☒ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☐ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

SUZUKI, Teri
1509 N. Blacklawn Ave.
Tucson, AZ 85745

USA

This person is:

☐ applicant only☐ applicant and inventor☒ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☐ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) DHARANIPRAGADA, Ramalinga M 805 Taggart Dr, Belle Mead NJ 08502-6413 USA	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☒ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☒ **AP** ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ **EA** Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ **EP** European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ **OA** OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|--|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☒ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SE Sweden |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SI Slovenia |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CN China | ☒ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Colombia | ☒ LS Lesotho | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☒ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | ☒ MG Madagascar | ☒ UG Uganda |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☐ US United States of America |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MN Mongolia | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ EE Estonia | ☒ MW Malawi | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ ES Spain | ☒ MX Mexico | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ FI Finland | ☒ MZ Mozambique | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | ☒ ZM Zambia |
| ☒ GD Grenada | | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GE Georgia | | |
| ☒ GH Ghana | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- | | | |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| ☐ | ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ | ☐ |

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 13.02.2001 (13. February 2001)	01 102 850.3	EP		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☒ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)	Number	Country (or regional Office)
07.06.2001	01 102 850.3	EP

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

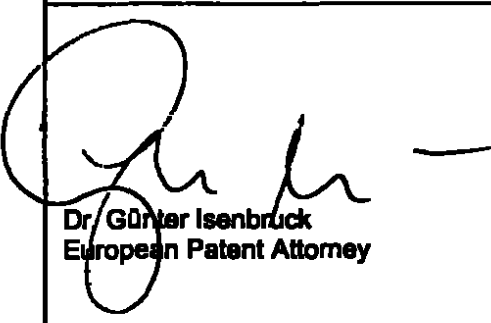
- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):	Number of items
(a) the following number of sheets in paper form:		
request (including declaration sheets) :	1. ☒ fee calculation sheet :	1
description (excluding sequence listing part) :	2. ☐ original separate power of attorney :	
claims :	3. ☐ original general power of attorney :	
abstract :	4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:	
drawings :	5. ☐ statement explaining lack of signature :	
Sub-total number of sheets :	6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	
sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below) :	7. ☐ translation of international application into (language):	
Total number of sheets :	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material :	
	9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other)) :	
(b) sequence listing part of description filed in computer readable form	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) :	
(i) ☐ only (under Section 801(a)(i))	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter :	
(ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii))	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column :	
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(i), in right column):	10. ☐ other (specify):	
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: English	

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).


Dr. Günter Isenbrück
European Patent Attorney

For receiving Office use only		2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
1. Date of actual receipt of the purported international application:	(12.02.02) 12 FEB 2002	
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ISENBRUCK, Günter
Patent- und Rechtsanwälte
Bardehle Pagenberg Dost Altenburg
Geissler Isenbruck
Theodor-Heuss-Anlage 12
68165 Mannheim
Germany

B1

B2

B3

Schr

EDV

Abg.

Date of mailing (day/month/year)	13 June 2003 (13.06.03)
Applicant's or agent's file reference	APD8181PC
International application No.	PCT/EP02/01444

International filing date (day/month/year)
12 February 2002 (12.02.02)

IMPORTANT NOTIFICATION

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant
 ☒ the inventor
 ☐ the agent
 ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
 ☐ the name
 ☐ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

Name and Address

SCHOENAFINGER, Karl
Hofunderweg 8
63755 Alzenau
Germany

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The person in Box 2 has been recorded as additional inventor.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
 ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority
 ☒ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority
 ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Elisabeth KÖNIG (Fax 338 8970)

Facsimile No. (41-22) 338 88 70

Telephone No. (41-22) 338 87 48

**Additional inventor of international patent application no. PCT/EP02/01444
(publication no. WO 02/064545; our ref. DEAV2001/0004)**

Please note that in addition to the inventors listed on the cover sheet of WO 02/064545 also the following person is an inventor of this case and should be made of record in the national phase:

SCHOENAFINGER, Karl; Holunderweg 8, 63755 Alzenau (DE)

A request (copy attached) for the recording of a change in the inventors has been filed at the International Bureau of WIPO, however, we have not yet received a confirmation of the recording. We will let you have the confirmation as soon as possible.

ISENBRUCK | BÖSL | HÖRSCHLER | WICHMANN | HUHN

Patentanwälte

PAID
03.06.03

Patentanwälte, Theodor-Heuss-Anlage 12, D-68165 Mannheim
 WIPO - Weltorganisation für geistiges Eigentum
 Postfach 18
 1211 Genf 20

SCHWEIZ

Dr. Günter Isenbruck
 Theodor-Heuss-Anlage 12
 68165 Mannheim

Tel. +49 (621) 42 271-0
 Fax +49 (621) 42 271-31
 isenbruck@ib-patent.de

CONFIRMATION
03.06.03

Mannheim, den
 3. Juni 2003

per Fax: 0041-22-7335428

Internationale Patentanmeldung PCT/EP02/01444
 Aventis Pharma Deutschland GmbH
 Acylated indanyl amines and their use as pharmaceuticals

Our ref: APD61815PC IB/HN/rg

Zur oben genannten Anmeldung benennen wir als weiteren Erfinder:

SCHOENAFINGER, Karl
 Holunderweg 8
 63755 Alzenau, DE

Staatsangehörigkeit: DE
 Wohnsitz: DE

Es wird um baldige Übersendung des Formblatts PCT/IB/306 gebeten.



Dr. Günter Isenbruck
 European Patent Attorney

Patentanwälte & European Patent and Trademark Attorneys

MANNHEIM

Günter ISENBRUCK
 Dr. phil. nat. - Dipl.-Chem.
 Wolfram HÖRSCHLER
 Dipl.-Ing.
 Alexander SCHUCK
 Dr. rer. nat. - Dipl.-Chem.
 Hedwig KERN
 Dr. rer. nat. - Dipl.-Ing.

MÜNCHEN

Raphael BÖSL
 Dr. rer. nat. - Dipl.-Chem.
 Hendrik WICHMANN
 Dr. rer. nat. - Dipl.-Biol.
 Fritz LAHRTZ
 Dr. rer. nat. - Dipl.-Naturw. ETH
 Richard RÖDER
 Dr. rer. nat. - Dipl.-Biol.
 Andreas ALTMANN
 Dr. rer. nat. - Dipl.-Chem.

HEIDELBERG

Michael HUHN
 Dr. rer. nat. - Dipl.-Chem.

DÜSSELDORF

Stefan FÉALIX DE LACROIX
 Dr. rer. nat. - Dipl.-Chem.
 Dorothea HOLLAH
 Dr. rer. nat. - Dipl.-Chem.

*Patentanwälte

Mannheim: Theodor-Heuss-Anlage 12
 München: Prinzregentenstr. 68
 Heidelberg: Im Neuenheimer Feld 582
 Düsseldorf: Grafenberger Allee 342

68165 Mannheim
 81675 München
 69120 Heidelberg
 40235 Düsseldorf

Tel: 0621/42 271-0
 Tel: 089/89 88 54-0
 Tel: 06221/85 303-30
 Tel: 0211/15 77 56-0

Fax: 0621/42 271-31
 Fax: 089/89 88 54-88
 Fax: 06221/85 303-31
 Fax: 0211/15 77 56-13

Email: info@ib-patent.de
 Email: info@ib-patent.de
 Email: info@ib-patent.de
 Email: info@ib-patent.de

<http://www.ib-patent.de>

HOLLMANN RESTREPO

ABOGADOS LTDA.

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS

FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

acting on behalf of and representing

Company's
Name

Aventis Pharma
Deutschland GmbH

Company's
Domicile

domiciled in
D-65926 Frankfurt am Main
Germany

hereby appoint/s

G. Hollmann Restrepo

Leave blank

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public offices or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and fees as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all other necessary 'legal' faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in Frankfurt..am Main

On this 11th day of February 2000

(Dr. Markus Jacobi)
- Prokurist -

Signature(s)
Firma(s)

Yo(nosotros)

Dr. Markus Jacobi y
Dr. Hans-Jürgen Fischer

obrando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

nombre(nombres) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en
la Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308.

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para reunir de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y enseñas, así como sus traspaños, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotes y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto, y tomar todas las medidas que creyeren convenientes para la defensa de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento doy (damos) plena (plenas) autorización válida y buena todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo actuado, y además, transaccionar, desistir, transigir, comprometer, aceptar y revocar substitutions, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero

de 2000

(Dr. Hans-Jürgen Fischer)
- Authorized Signatory -

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies that the preceding signature(s) reading

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

is (are) authentic, that the signar(s) at present fills (fill) the position of

Prokurist
Authorized Signatory

Corporation
Company's

of Aventis Pharma Deutschland GmbH

that he (they) is (are) empowered to grant this power,
and that said company exists and is organized in
D-65926 Frankfurt am Main
Fed. Rep. of Germany
in accordance with the laws of

Fed Rep of Germany

All the foregoing facts are known to the Consul due to
his having examined the respective documents to which
he, the Consul, attests.

Signed in

Frankfurt am Main

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascripto Consul certifica que la(s) firma(s) que
antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s), que el(los) signatario(s) desempe-
ña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha
compañía existe y está organizada en

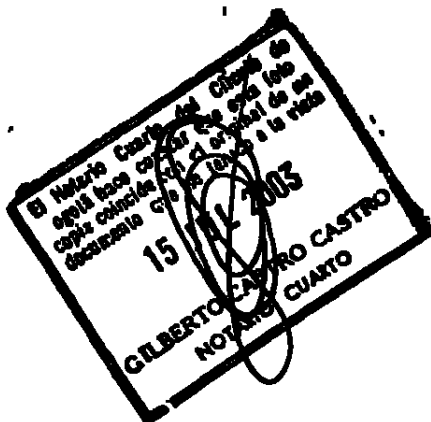
conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan, por haber exami-
nado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en

El de

de 19



It is officially certified
hereby that

Die umstehenden heute vor
mir anerkannten Unterschrif-
ten der

1. Dr. Markus Jacobi, D-60385 Frankfurt am Main
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt

- personally known to me -
have signed this document.

- persönlich bekannt -
werden hiermit beglaubigt.

At the same time it is
confirmed, that the person
mentioned sub 1. according
to the Commercial Register
which has been inspected
by the Notary Public today
as Prokurist is entitled
to jointly with an other
authorized person sign for
and represent in legally
binding manner the

Gleichzeitig wird bestätigt,
daß die zu 1. genannte
Person laut Eintragung im
Handelsregister, das vom
Notar heute eingesehen
wurde, als Prokurist mit
einem anderen Zeichnungsbe-
rechtigten zeichnungs- und
vertretungsberechtigt ist
für die

Aventis Pharma Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main

and the person mentioned
sub 2. is authorized accord-
ing to the Authorization
of June 2, 1997 to act as
proxy and to represent
said company in legally
binding manner together
with an other authorized
person of this company.

und der zu 2. Genannte
aufgrund der vorliegenden
Handlungsvollmacht vom
2. Juni 1997 handlungsbevollmäch-
tigt und zugleich mit einem
anderen Zeichnungsberechtig-
ten der Firma zur Ver-
tretung dieser Firma berech-
tigt ist.

Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000

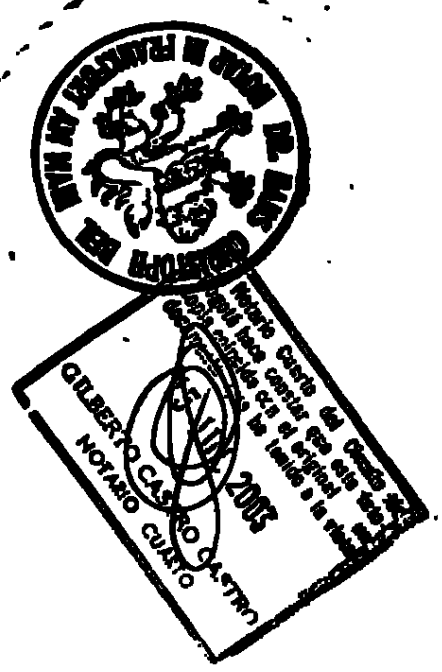
Notary Public
Notar

Kostenberechnung

Geschäftswert: DM 10.000,--
Gebühr §§ 141,32, 45 KostO
Gebühr § 150 I KostO
16% Mehrwertsteuer

DM 20,--
DM 20,--
DM 6,40
DM 46,40

Notar

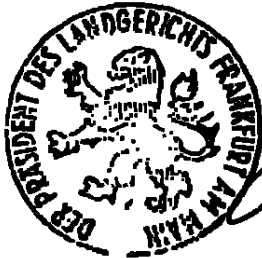


Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Dr. Hans Anton Brühl
und die Echtheit des beigefügten Dienst-
stempels wird hiermit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

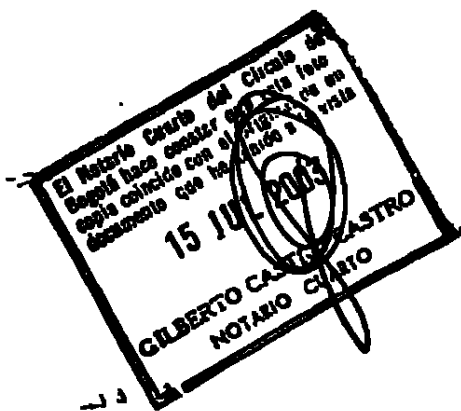
Frankfurt am Main, den 17. 7. 03

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung



Schlitz





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5983050 * Fax: 49-69-5982080

0139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

Que el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Aventis Pharma Deutschland GmbH con sede en Frankfurt am Main, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

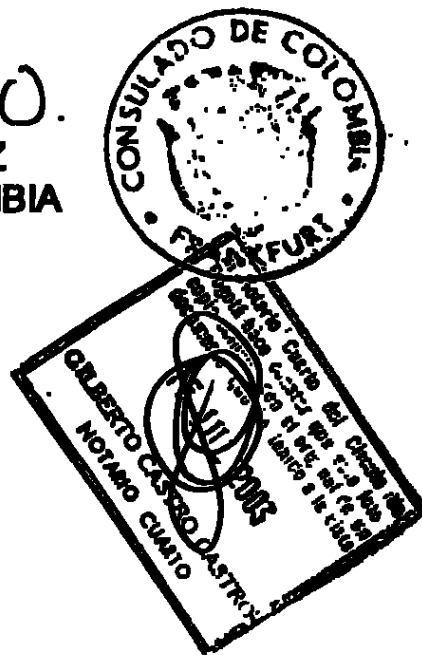
Que los señores Dr. Markus Jacobi y Dr. Hans-Jürgen Fischer, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor Notario Dr. Hans Christoph Beil, son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA

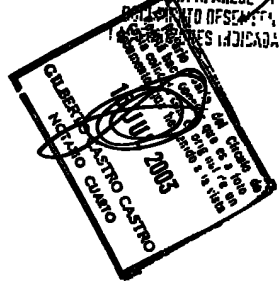
Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Arele
18735
Rodriguez
LA FOLIA APARECE EN
EL DOCUMENTO OFICIAL
Y EN LOS LUGARES INDICADOS



RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2008 MAR 21 A las 20

Mojana
DE LEGALIZACIONES
DE RECORADO

Traducción oficial del alemán de la autenticación y legalización de firmas del poder que AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH domiciliada en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, otorga a Gustavo Hollmann Restrepo.

Registro Notarial No. 10 para el año 2000

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, reconocidas en presencia mía como propias por:

1. Dr. Markus Jakobi, D-60385 Frankfurt am Main,
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt,

a quienes yo, el suscrito Notario, conozco personalmente.

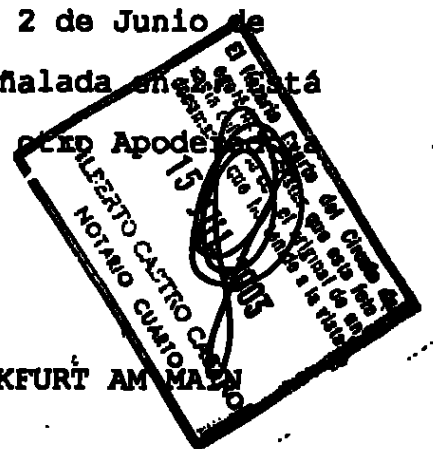
Al mismo tiempo se confirma que, de conformidad con el correspondiente Registro Comercial revisado el día de hoy por el Notario, la persona señalada en 1. está autorizada en su calidad de Apoderado para representar conjuntamente con otro Apoderado a la compañía Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciliada en D-65926 Frankfurt am Main,

y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2. está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado la mencionada compañía

Frankfurt am Main, 11 de Febrero del 2000

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)



----- (continúa en la 2ª página) -----

Nota de gastos:

Valor del negocio =	DM 10.000,--	
Impuesto Artículos 141, 32, 45 Disp. Impuestos		DM 20,--
Impuesto Artículo 150 I Disposición Impuestos		DM 20,--
16% Impuesto sobre el Valor Agregado		DM 6,40
Total		DM 46,40

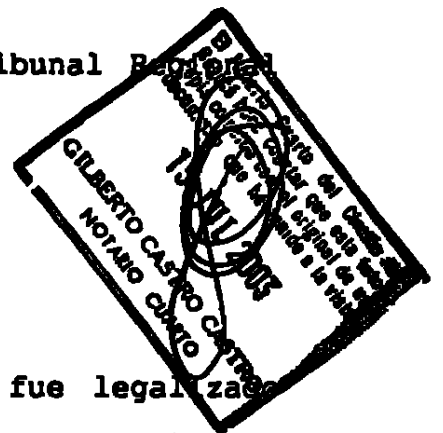
DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO (firma)

Se confirma mediante este documento la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Hans Christoph Beil en Frankfurt am. Main, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Frankfurt am Main, 17.2.2000

Schlitz, Representante del Presidente Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)



El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 137357 el día 21 de Marzo del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Reg. 2433 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERNALES

Root
100000
W/2K
LA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DESCRIPCION
ACORDOS INICIALES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 23 *Malone*

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D C

