República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0912224-9 A2

(22) Data do Depósito: 22/04/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 30/06/2020

(54) Título: DERIVADOS DE ÁCIDO CICLOPENTANOCARBOXÍLICO FUNDIDO SUBSTITUÍDO POR ACILAMINO E SEU USO COMO PRODUTOS FARMACÊUTICOS.

(51) Int. Cl.: A61K 31/4402; A61K 31/38; A61K 31/16; A61P 9/00; A61P 29/00; (...).

(30) Prioridade Unionista: 05/05/2008 EP 08290427.7; 24/11/2008 US 61/117,336.

(71) Depositante(es): SANOFI-AVENTIS.

(72) Inventor(es): JOSEF PERNERSTORFER; DIETER KADEREIT; HARTMUT STROBEL; WERNGARD CZECHTIZKY; L. CHARLIE CHEN; MATTHIAS SCHAEFER; ALENA SAFAROVA; ALEKSANDRA WEICHSEL; MARCEL PATEK.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009002917 de 22/04/2009

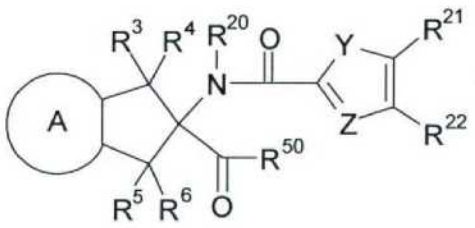
(87) Publicação PCT: WO 2009/135590 de 12/11/2009

(85) Data da Fase Nacional: 05/11/2010

(57) Resumo: DERIVADOS DE ÁCIDO CICLOPENTANOCARBOXÏLICO FUNDIDO SUBSTITUÍDO POR ACILAMINO E SEU USO C PRODUTOS FARMACÊUTICOS A presente invenção refere-se a compostos da fórmula I, em que A, Y, Z, R3 a R6, R20 a R22 e R50 têm os significados indicados nas reivindicações, que são compostos ativos farmacêuticos valiosos. Especificamente, eles são inibidores do receptor de gene de diferenciação endotelial 2 (Edg-2, EDG2), que é ativado por ácido lisofosfatídico (LPA) e é também denominado como receptor LPA1, e são úteis para o tratamento de doenças tal como aterosclerose, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca, por exemplo. A invenção também se refere a processos para a preparação dos compostos da fórmula I, seu uso e composições farmacêuticas compreendendo-os.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE ÁCIDO CICLOPENTANOCARBOXÍLICO FUNDIDO SUBSTITUÍDO POR ACILAMINO E SEU USO COMO PRODUTOS FARMACÊUTICOS"**.

A presente invenção refere-se a compostos da fórmula I,



I

em que A, Y, Z, R^3 a R^6, R^{20} a R^{22} e R^{50} têm os significados indicados abaixo, que são compostos ativos farmacêuticos valiosos. Especificamente, eles são inibidores do receptor de gene de diferenciação endotelial 2 (Edg-2, EDG2), que é ativado por ácido lisofosfatídico (LPA) e é também denominado como receptor LPA_1, e são úteis para o tratamento de doenças tais como aterosclerose, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca, por exemplo. A invenção, além disso, refere-se a processos para a preparação dos compostos da fórmula I, seu uso e composições farmacêuticas compreendendo-os.

LPA é um grupo de derivados de lisofosfolipídeo endógenos incluindo 1-oleoil-sn-glicerol 3-fosfato, por exemplo. LPA ativa receptores acoplados à proteína G (GPCR's) da família de receptor de gene de diferenciação endotelial que pertence aos receptores de lisofosfolipídeo. A sinalização de LPA exerce uma variedade de respostas biológicas pleiotrópicas sobre muitos diferentes tipos de célula que interferem com processos tais como proliferação celular, crescimento celular, hipertrofia celular, rediferenciação, retração celular, contração celular, migração celular, sobrevivência celular ou inflamação. A família de receptor Edg, originalmente identificada como uma família de GPCR's órfãos, atualmente compreende oito diferentes membros que foram recentemente denominados de acordo com seu respectivo ligante como receptores de LPA ou receptores de S1P (receptores de esfingosina-1-fosfato). De acordo com a nomenclatura da International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR), receptores de LPA Edg-2, Edg-4 e Edg-7

são agora também denominados como receptores LPA_1, LPA_2 e LPA_3 (cf. I. Ishii e outros, Annu. Rev. Biochem. 73 (2004), 321-354).

LPA é gerado principalmente no compartimento extracelular por diferentes trilhas predominantemente pelo fator de motilidade de célula de câncer autotaxina que foi recentemente descoberto ser idêntico com lisofosfolipase D. LPA pode também ser gerado por rotinas alternativas envolvendo hidrólise de fosfolipase (PLA_1 e PLA_2) ou outros mecanismos tal como síntese de fosfolipídeo *de novo*. Embora LPA, em contraste a outros fosfolipídeos, seja altamente solúvel em água, no plasma ele é transportado por diferentes proteínas de ligação tais como albumina e gelsolina que exibem uma alta afinidade a LPA e das quais ele pode ser liberado. Sob condições patofisiológicas, níveis de LPA podem ser elevados para uma quantidade indesejável e desse modo aumentam a sinalização mediada por LPA e levam a processos detrimentais tal como proliferação celular anormal, por exemplo. O bloqueio de sinalização de LPA, por exemplo, por inibidores de Edg-2, permite prevenir tais processos.

Por exemplo, liberação aumentada de LPA foi observada durante ativação de plaqueta e coagulação sanguínea e em sítios de inflamação (T. Sano e outro, J. Biol. Chem. 277 (2002), 21197-21206). Após infarto do miocárdio agudo (AMI) em humanos, níveis de soro de LPA foram significantemente aumentados em humanos para cerca de concentrações 6 vezes maiores, e LPA foi considerado estar envolvido nos processos patofisiológicos no sistema cardiovascular relacionados a AMI (X. Chen e outro, Scand. J. Clin. Lab. Invest. 63 (2003), 497-503). A importância de LPA e seu receptor Edg-2 para os processos patofisiológicos após infarto do miocárdio tal como remodelagem cardíaca e para a prevenção de hipertrofia cardíaca e insuficiência cardíaca foi confirmada em outras investigações (J. Chen e outros, J. Cell. Biochem. 103 (2008), 1718-1731). LPA foi mostrado ser gerado durante oxidação suave de partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e ser acumulado no núcleo de lipídeo de placas ateroscleróticas humanas (W. Siess e outro, Proc. Natl. Acad. Sci. 96 (1999), 6931-6936). Além disso, LPA foi identificado como um componente bioativo importante de mo-

xLDL (lipoproteína de baixa densidade suavemente oxidada) levando à ativação de plaqueta, e foi mostrado que os efeitos de LPA, moxLDL ou extratos de núcleo de lipídeo de placas ateroscleróticas humanas sobre a ativação de plaqueta podem ser abolidos pelo inibidor de receptor Edg-2/Edg-7 de dioctanoilglicerol pirofosfato DGPP(8:0), implicando um papel causador de sinalização de receptor Edg mediado por LPA em agregação de plaqueta e utilidade de tais inibidores de receptor de LPA no tratamento de doenças cardiovasculares (E. Rother e outros, Circulation 108 (2003), 741-747).

Outras descobertas enfatizam o papel prejudicial de LPA durante iniciação e progressão de doenças cardiovasculares tais como aterosclerose, remodelagem ventricular esquerda e insuficiência cardíaca. LPA leva a respostas pró-inflamatórias mediadas por NF□B (fator nuclear kapa B), sensíveis à toxina pertussis de células endoteliais incluindo super-regulação de quimiocinas como proteína quimioatrativa de monócito 1 (MCP-1) e interleucina 8 (IL8) (A. Palmetshofer e outros, Thromb. Haemost. 82 (1999), 1532-1537) e exposição de moléculas de adesão de célula endotelial como selectina E ou molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) (H. Lee e outros, Am. J. Physiol. 287 (2004), C1657-C1666). Evidência direta para o envolvimento de receptores Edg-2 origina-se de estudos recentes que demonstram que LPA induz estresse oxidativo em células de músculo liso vascular e células endoteliais que foi atenuado por inibição farmacológica por DGPP(8:0) ou THG1603, um antagonista de receptor Edg-2 específico (U. Kaneyuki e outros, Vascular Pharmacology 46 (2007), 286-292; S. Brault e outros, Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 292 (2007), R1174-R1183). Em células de músculo liso vascular, LPA leva à liberação de Ca^{2+} sensível à toxina pertussis de depósitos internos, à ativação de proteína quinase ativada por mitógeno de 42 kDa (p42MAPK) e à proliferação celular (S. Seewald e outros, Atherosclerosis 130 (1997), 121-131). Injeção intravascular de LPA foi mostrada induzir formação de neoíntima *in vivo* (K. Yoshida e outros, Circulation 108 (2003),1746-1752). Sobre miócitos cardíacos adultos isolados, LPA leva à hipertrofia celular e à ativação de diferentes quinases conhecidas ser relevantes para uma resposta hipertrófica (Y.-J. Xu e outros, Biochemical

Pharmacology 59 (2000), 1163-1171). Estudos sobre miócitos neonatais confirmaram um papel de LPA na indução de hipertrofia e revelaram a relevância de uma trilha dependente de quinase rho (R. Hilal-Dandan e outros, J. Mol. Cell. Cardiol. 36 (2004), 481-493). A relevância de quinase rho enfatiza o envolvimento dos receptores Edg-2 que, em contraste a receptores Edg-7, são acoplados a proteínas $G_{\square 12/13}$. LPA, além disso, atenua a força de contração em preparações ventriculares e atriais miocárdicas humanas e prejudica o encurtamento fracional induzido por isoprenalina de miócitos ventriculares de rato adulto isolados. Os últimos efeitos foram revertidos após pré-incubação com toxina pertussis indicando a relevância de uma trilha mediada por GPCR e mediada por $G_{\square i/0}$ (B. Cremers e outros, J. Mol. Cell. Cardiol. 35 (2003), 71-80). LPA foi também descoberto levar à geração de matriz acentuada e proliferação de fibroblastos cardíacos (J. Chen e outros, FEBS Letters 580 (2006), 4737-4745).

A importância de influenciar a sinalização de receptor Edg-2 e efeitos mediados por LPA para muitas doenças foi confirmada por métodos farmacológicos usando compostos ferramenta específicos ou camundongos desprovidos de receptor Edg-2 ou por silenciamento experimental dos receptores Edg-2. Por exemplo, a relevância de receptores Edg ativados por LPA para doenças renais foi demonstrada por diferentes tipos de inibidores de receptores Edg-2/Edg-7. Em um método, foi mostrado que a resposta proliferativa induzida por LPA de células mesangiais pode ser inibida pelo composto DGPP(8:0) (Y. Xing e outro, Am. J. Physiol. Cell Physiol. 287 (2004), F1250-F1257). Em outro método usando o inibidor de receptores Edg-2/Edg-7 VPC12249 foi demonstrado em um modelo *in vivo* de reperfusão de isquemia renal de camundongo que LPA exibe um papel dual em renoproteção. Enquanto a sinalização de receptor Edg-4 foi mostrada ser benéfica, a sinalização de receptores Edg-2 e Edg-7 agravou a injúria renal, mais provavelmente devido à infiltração acentuada de leucócitos no tecido renal, e deve portanto ser bloqueada para tratar ou prevenir insuficiência renal aguda induzida por isquemia/reperfusão (M. D. Okusa e outros, Am. J. Physiol. Renal Physiol. 285 (2003), F565-F574). O papel crucial de receptores Edg-2 no

desenvolvimento de fibrose tubulointersticial foi confirmado em um modelo de obstrução ureteral unilateral (J. P. Pradere e outros, J. Am. Soc. Nephrol. 18 (2007), 3110-3118). Neste modelo, injúria renal foi atenuada em camundongos desprovidos de receptor Edg-2 ou por tratamento farmacológico com o inibidor de receptores Edg-2/Edg-7 Ki16425. O impacto do sistema de receptor LPA/Edg-2 em fibrose pulmonar e derrame vascular foi recentemente confirmado pela descoberta de que o conteúdo bioativo de LPA foi aumentado em fluido broncoalveolar de humanos sofrendo de fibrose pulmonar idiopática. Camundongos desprovidos de receptor Edg-2 foram protegidos de injúria de pulmão induzida por bleomicina e derrame vascular, quando comparados a filhotes tipo selvagem (A. M. Tager e outros, Nat. Med. 14 (2008), 45-54).

O envolvimento direto de receptores Edg-2 foi recentemente demonstrado para a progressão de metástase óssea *in vivo*. A progressão foi reduzida sob tratamento farmacológico com o inibidor de receptores Edg-2/Edg-7 Ki16425 bem como após silenciamento específico dos receptores Edg-2 na mesma ordem de magnitude (A. Boucharaba e outros, Proc. Natl. Acad. Sci. 103 (2006), 9643-9648). A relevância de receptores Edg-2 foi também mostrada *in vitro* com respeito à proliferação celular de câncer de próstata e potencial metastático de células de carcinoma de cólon humano (R. Guo e outro, Endocrinology 147 (2006), 4883-4892; D. Shida e outros, Cancer Res. 63 (2003), 1706-1711).

A relevância da sinalização de receptor Edg-2 mediada por LPA foi também demonstrada em um modelo *in vivo* de dor neuropática. Injeção intratecal de LPA imitou alterações comportamentais, morfológicas e bioquímicas similares àquelas observadas após injúria de nervo periférico. Função não redundante de receptores Edg-2 foi demonstrada em camundongos deficientes de receptor Edg-2 que não desenvolveram sinais de dor neuropática após injúria de nervo. Portanto, a sinalização de receptor Edg-2 é considerada como crucial na iniciação de dor neuropática (M. Inoue e outros, Nat. Med. 10 (2004), 712-718). Desse modo, é evidente que a inibição do receptor Edg-2 e os efeitos de LPA por inibidores adequados sejam um método

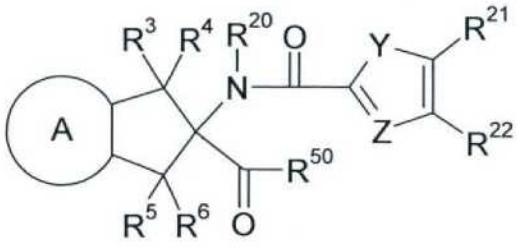
atrativo para tratar várias doenças.

Certos compostos que exibem atividade inibitória de Edg-2, já foram descritos. Por exemplo, como compostos que são estruturalmente relacionados a LPA, os compostos mencionados acima DGPP(8:0) ou VPC12249 podem ser mencionados. Em WO 02/29001 e WO 2005/115150 compostos amino compreendendo um grupo fosfato, grupo fosfonato ou grupo hidróxi são descritos os quais têm atividade como agonistas ou antagonistas de receptores de LPA. Compostos azol antagonísticos de receptor de LPA que são caracterizados por um grupo carbamato na posição 4 do anel azol, são descritos em EP 1258484. O uso de compostos azol, outros heterociclos e outros compostos para modular os receptores Edg-2, Edg-3, Edg-4 e Edg-7 é descrito em WO 03/062392. Compostos que têm atividade antagonística de receptor de LPA, especialmente Edg-2, e que compreendem uma porção □-alanina transportando um grupo bifenil-2-carbonila sobre o grupo amino, ou um grupo álcool e pelo menos três grupos cíclicos, são descritos em EP 1533294 e EP 1695955, respectivamente. Porém existe ainda uma necessidade para outros inibidores de Edg-2 que exibem um perfil de propriedade favorável e podem ser usados no tratamento de doenças tais como as doenças mencionadas acima e outras doenças nas quais sinalização de LPA e receptores Edg-2 desempenham um papel. A presente invenção satisfaz esta necessidade por fornecimento dos derivados de ácido ciclopentanocarboxílico fundido substituído por acilamino da fórmula I definidos abaixo.

Certos derivados de ácido ciclopentanocarboxílico fundido substituído por acilamino que estruturalmente diferem-se dos compostos da invenção, já foram descritos, tal como o composto ácido 2-benzoilamino-indano-2-carboxílico em R. Lohmar e outros, Chem. Ber. 113 (1980), 3706-3715. Ácidos 2-acilamino-indano-2-carboxílicos que são caracterizados por um substituinte arila ou heteroarila no anel benzeno da porção indano e que controlam a função do receptor GPR34 e desse modo inibem a liberação de histamina, foram descritos em WO 2006/088246 (EP 1849465), entre eles os compostos da fórmula I em que o anel ciclopentano fundido representado na

fórmula I juntamente com o anel A é um anel indano que transporta um substituinte 4-clorofenila na posição 5, os grupos R^3 a R^6 e R^{20} são hidrogênio, o grupo R^{50} é hidróxi ou etóxi e o resíduo cíclico contendo os grupos Y, Z, R^{21} e R^{22} é 4-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-ilmetil)-fenila, cujo resíduo pode também ser designado como 4-(2-metil-benzoimidazol-1-ilmetil)-fenila. Os compostos da fórmula I em que o anel ciclopentano fundido representado na fórmula I juntamente com o anel A é um anel indano não substituído, os grupos R^3 a R^6 e R^{20} são hidrogênio, o grupo R^{50} é hidróxi e o resíduo cíclico contendo os grupos Y, Z, R^{21} e R^{22} é 6,2',4'-triclorobifenil-3-ila, 6-cloro-[1,1',4',1'']terfenil-3-ila ou 4-cloro-3-(2-feniletinil)-fenila, foram descritos em WO 2006/044975 que refere-se a agentes antitumor.

Um objetivo da presente invenção é um composto da fórmula I, em quaisquer de suas formas estereoisoméricas ou uma mistura de formas estereoisoméricas em qualquer relação, ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, ou um solvato fisiologicamente aceitável de qualquer um deles,



I

em que

anel A é um anel cicloalcano de 3 membros a 7 membros, um anel benzeno, ou um anel heterocíclico aromático de 5 membros ou 6 membros monocíclico que compreende 1 ou 2 membros de heteroanel idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em N, $N(R^0)$, O e S, em que o anel cicloalcano é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em flúor e $(C_1\text{-}C_4)$-alquila, e o anel benzeno e os anéis heterocíclicos são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em halogênio, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_2$-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-$N(R^1)$-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-$N(R^{71})$-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-,

R^1-NH-C(O)-, R^1-N(R^1)-C(O)-, H_2N-S(O)$_2$-, R^1-NH-S(O)$_2$-, R^1-N(R^1)-S(O)$_2$-, NC-, O_2N-, fenila e Het;

Y é escolhido da série consistindo em N(R^{10}), S, O, C(R^{12})=C(R^{13}), N=C(R^{14}) e C(R^{15})=N;

Z é escolhido da série consistindo em N e C(R^{16});

R^0 é escolhido da série consistindo em hidrogênio e R^2;

R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} e R^{58} são, independentemente de cada outro grupo R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} e R^{58}, escolhidos da série consistindo em (C_1-C_6)-alquila, (C_2-C_6)-alquenila, (C_2-C_6)-alquinila, (C_3-C_7)-cicloalquila e (C_3-C_7)-cicloalquil-(C_1-C_4)-alquil- que são todos opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes R^{70};

R^3 e R^5 são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em hidrogênio, (C_1-C_4)-alquila, fenil-(C_1-C_4)-alquil-, fenila e hidróxi;

R^4 e R^6 são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em hidrogênio e (C_1-C_4)-alquila;

R^{10} é escolhido da série consistindo em hidrogênio e R^{11};

R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} e R^{16} são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em hidrogênio, halogênio, (C_1-C_4)-alquila, HO-(C_1-C_4)-alquil-, (C_1-C_4)-alquil-O-, (C_1-C_4)-alquil-S(O)$_m$-, H_2N-, (C_1-C_4)-alquil-NH-, (C_1-C_4)-alquil-N((C_1-C_4)-alquil)-, (C_1-C_4)-alquil-C(O)-, NC- e O_2N-;

R^{20} é escolhido da série consistindo em hidrogênio e (C_1-C_4)-alquila;

um dos grupos R^{21} e R^{22} é um grupo da fórmula II

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

e o outro dos grupos R^{21} e R^{22} é escolhido da série consistindo em hidrogênio, halogênio, R^{30}, HO-, R^{30}-O-, R^{30}-C(O)-O-, R^{30}-S(O)$_2$-O-, R^{30}-S(O)$_m$-, H_2N-, R^{30}-NH-, R^{30}-N(R^{30})-, R^{30}-C(O)-NH-, R^{30}-C(O)-N(R^{71})-, R^{30}-S(O)$_2$-NH-, R^{30}-S(O)$_2$-N(R^{71})-, R^{30}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{30}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{30}-NH-C(O)-, R^{30}-N(R^{30})-C(O)-, H_2N-S(O)$_2$-, R^{30}-NH-S(O)$_2$-, R^{30}-N(R^{30})-S(O)$_2$-, NC-, O_2N- e Het^1;

R^{23} é uma ligação direta ou uma cadeia consistindo em 1 a 5 membros de cadeia dos quais 0, 1 ou 2 membros de cadeia são membros de cadeia hetero idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em $N(R^{25})$, O, S, S(O) e $S(O)_2$, porém dois membros de cadeia hetero podem estar presentes em posições adjacentes apenas se um deles for escolhido da série consistindo em S(O) e $S(O)_2$ e o outro for escolhido da série consistindo em $N(R^{25})$, O e S, e os outros membros de cadeia forem grupos idênticos ou diferentes $C(R^{26})(R^{26})$, em que dois grupos adjacentes $C(R^{26})(R^{26})$ podem ser conectados a cada outro por uma ligação dupla ou uma ligação tripla;

R^{24} é escolhido da série consistindo em hidrogênio, R^{31}, HO-, R^{31}-O-, R^{31}-C(O)-O-, R^{31}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{31}-NH-, R^{31}-$N(R^{31})$-, R^{31}-C(O)-NH-, R^{31}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{31}-$S(O)_2$-NH-, R^{31}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{31}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{31}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{31}-NH-C(O)-, R^{31}-$N(R^{31})$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{31}-NH-$S(O)_2$-, R^{31}-$N(R^{31})$-$S(O)_2$-, NC- e um anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico, de 3 membros a 10 membros que é saturado ou insaturado e contém 0, 1, 2 ou 3 membros de heteroanel idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em N, $N(R^{32})$, O, S, S(O) e $S(O)_2$, cujo anel é opcionalmente substituído em átomos de anel de carbono por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em halogênio, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-C(O)-O-, R^{33}-$S(O)_2$-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, H_2N-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-NH-, H_2N-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-, NC-, O_2N-, oxo, fenila e Het,

contanto que o número total de átomos de C, N, O e S que está presente nos dois grupos R^{23} e R^{24}, seja pelo menos 5;

R^{25} é escolhido da série consistindo em hidrogênio e $(C_1$-$C_4)$-alquila;

R^{26}, independentemente de cada outro grupo R^{26}, é escolhido da série consistindo em hidrogênio, flúor, $(C_1$-$C_4)$-alquila e HO-, ou dois grupos

R^{26} ligados ao mesmo átomo de carbono juntos são oxo, ou dois dos grupos R^{26} ou um grupo R^{25} e um grupo R^{26}, juntamente com os membros de cadeia compreendidos, formam um anel monocíclico de 3 membros a 7 membros que é saturado e contém 0, 1 ou 2 membros de heteroanel idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em N, $N(R^{34})$, O, S, S(O) e $S(O)_2$, cujo anel é opcionalmente substituído em átomos de anel de carbono por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em flúor e $(C_1\text{-}C_4)$-alquila;

R^{31} é escolhido da série consistindo em $(C_1\text{-}C_6)$-alquila, $(C_2\text{-}C_6)$-alquenila e $(C_2\text{-}C_6)$-alquinila que são todos opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes R^{70};

R^{32} e R^{34} são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em hidrogênio, R^{35}, $R^{35}\text{-}S(O)_2\text{-}$, $R^{35}\text{-}C(O)\text{-}$, $R^{35}\text{-}O\text{-}C(O)\text{-}$, fenila e Het;

R^{50} é escolhido da série consistindo em $R^{51}\text{-}O\text{-}$ e $R^{52}\text{-}N(R^{53})\text{-}$;

R^{51} é escolhido da série consistindo em hidrogênio e R^{54};

R^{52} é escolhido da série consistindo em hidrogênio, R^{55}, NC- e $R^{56}\text{-}S(O)_2\text{-}$;

R^{53} é escolhido da série consistindo em hidrogênio e R^{57};

R^{56} é escolhido da série consistindo em R^{58} e fenila;

R^{60}, independentemente de cada outro grupo R^{60}, é escolhido da série consistindo em hidrogênio e $(C_1\text{-}C_4)$-alquila;

R^{70} é escolhido da série consistindo em HO-, $R^{71}\text{-}O\text{-}$, $R^{71}\text{-}C(O)\text{-}O\text{-}$, $R^{71}\text{-}S(O)_m\text{-}$, $H_2N\text{-}$, $R^{71}\text{-}NH\text{-}$, $R^{71}\text{-}N(R^{71})\text{-}$, $R^{71}\text{-}C(O)\text{-}NH\text{-}$, $R^{71}\text{-}C(O)\text{-}N(R^{71})\text{-}$, $R^{71}\text{-}S(O)_2\text{-}NH\text{-}$, $R^{71}\text{-}S(O)_2\text{-}N(R^{71})\text{-}$, $HO\text{-}C(O)\text{-}$, $R^{71}\text{-}O\text{-}C(O)\text{-}$, $H_2N\text{-}C(O)\text{-}$, $R^{71}\text{-}NH\text{-}C(O)\text{-}$, $R^{71}\text{-}N(R^{17})\text{-}C(O)\text{-}$, $H_2N\text{-}S(O)_2\text{-}$, $R^{71}\text{-}NH\text{-}S(O)_2\text{-}$, $R^{71}\text{-}N(R^{71})\text{-}S(O)_2\text{-}$, NC-, oxo, fenila e Het^2;

R^{71}, independentemente de cada outro grupo R^{71}, é escolhido de $(C_1\text{-}C_4)$-alquila, $(C_3\text{-}C_4)$-cicloalquila e $(C_3\text{-}C_4)$-cicloalquil-$(C_1\text{-}C_2)$-alquil-;

Het, independentemente de cada outro grupo Het, é um anel heterocíclico de 4 membros a 7 membros monocíclico que compreende 1, 2 ou 3 membros de heteroanel idênticos ou diferentes escolhidos da série consis-

tindo em N, N(R^{60}), O, S, S(O) e $S(O)_2$, cujo anel é saturado ou insaturado e é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em halogênio, (C_1-C_4)-alquila e R^{70};

Het^1 é um anel heterocíclico de 4 membros a 7 membros monocíclico que compreende 1 ou 2 membros de heteroanel idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em N, N(R^{60}), O, S, S(O) e $S(O)_2$, cujo anel é saturado e é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em flúor e (C_1-C_4)-alquila;

Het^2 é um anel heterocíclico de 5 membros ou 6 membros monocíclico que compreende 1, 2 ou 3 membros de heteroanel idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em N, N(R^{60}), O e S, cujo anel é aromático e é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em halogênio, (C_1-C_4)-alquila, (C_1-C_4)-alquil-O- e NC-;

m, independentemente de cada outro número m, é um número inteiro escolhido da série consistindo em 0, 1 e 2;

fenila, independentemente de cada outro grupo fenila, é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em halogênio, (C_1-C_4)-alquila, (C_1-C_4)-alquil-O- e NC-, a menos que especificado de outra maneira;

cicloalquila, independentemente de cada outro grupo cicloalquila, e independentemente de quaisquer outros substituintes em cicloalquila, é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos de flúor e (C_1-C_4)-alquila;

alquila, alquenila e alquinila, independentemente de cada outro grupo alquila, alquenila e alquinila, e independentemente de quaisquer outros substituintes em alquila, alquenila e alquinila, são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes flúor;

contanto que o composto da fórmula I não seja ácido 2-[(6,2',4'-triclorobifenil-3-carbonil)amino]indano-2-carboxílico, ácido 2-[6-cloro-[1,1',4',1"]terfenil-3-carbonil)amino]indano-2-carboxílico, ácido 2-(4-cloro-3-

feniletinil-benzoilamino)-indano-2-carboxílico, ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-ilmetil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico ou etil éster de ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-ilmetil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico.

Se elementos estruturais tais como grupos, substituintes ou números, por exemplo, puderem ocorrer diversas vezes nos compostos da fórmula I, eles são todos independentes um do outro e podem em cada caso ter quaisquer dos significados indicados, e eles podem em cada caso ser idênticos a ou diferentes de qualquer outro tal elemento. Em um grupo dialquilamino, por exemplo, os grupos alquila podem ser idênticos ou diferentes.

Grupos alquila, isto é resíduos de hidrocarboneto saturados, podem ser lineares (cadeia linear) ou ramificados. Isto também aplica-se se estes grupos forem substituídos ou forem parte de outro grupo, por exemplo um grupo alquil-O- (grupo alquilóxi, grupo alcóxi) ou um grupo alquila substituído por HO (grupo hidroxialquila). Dependendo da respectiva definição, o número de átomos de carbono em um grupo alquila pode ser 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, ou 1, 2, 3 ou 4, ou 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, ou 1. Exemplos de alquila são metila, etila, propila incluindo n-propila e isopropila, butila incluindo n-butila, sec-butila, isobutila e terc-butila, pentila incluindo n-pentila, 1-metilbutila, isopentila, neopentila e terc-pentila, e hexila incluindo n-hexila, 3,3-dimetilbutila e isoexila. Exemplos de grupos alquil-O- são metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, terc-butóxi, n-pentóxi. Exemplos de alquil-$S(O)_m$- são metilsulfanil- (CH_3-S-), metanossulfinil- (CH_3-S(O)-), metanossulfonila (CH_3-$S(O)_2$-), etilsulfanil- (CH_3-CH_2-S-), etanossulfinil- (CH_3-CH_2-S(O)-), etanossulfonila (CH_3-CH_2-$S(O)_2$-), 1-metiletilsulfanil- ((CH_3)$_2$CH-S-), 1-metiletanossulfinil- ((CH_3)$_2$CH-S(O)-), 1-metiletanossulfonila ((CH_3)$_2$CH-S$(O)_2$-). Em uma modalidade da invenção, o número m é escolhido de 0 e 2, em que todos os números m são independentes um do outro e podem ser idênticos ou diferentes. Em outra modalidade o número m em quaisquer de suas ocorrências é, independente de seu significado em outras ocorrências, 0. Em outra modalidade o número m em quaisquer de suas ocorrências é, independente de seu significado em outras ocorrências, 2.

Um grupo alquila substituído pode ser substituído em quaisquer posições, contanto que o respectivo composto seja suficientemente estável e seja adequado como um composto ativo farmacêutico. O pré-requisito de que um grupo específico e um composto da fórmula I sejam suficientemente estáveis e adequados como um composto ativo farmacêutico, aplica-se em geral com respeito às definições de todos os grupos nos compostos da fórmula I. Um grupo alquila que é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes flúor pode ser não substituído, isto é não transportar substituintes flúor, ou substituído, por exemplo, por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 substituintes flúor, ou por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes flúor, que podem estar localizados em quaisquer posições. Por exemplo, em um grupo alquila substituído por fluoro um ou mais grupos metila podem transportar três substituintes flúor cada e estar presentes como grupos trifluorometila, e/ou um ou mais grupos metileno (CH_2) podem transportar dois substituintes flúor cada e estar presentes como grupos difluorometileno. As explicações com respeito à substituição de um grupo por flúor também aplicam-se se o grupo adicionalmente transportar outros substituintes e/ou for parte de outro grupo, por exemplo, de um grupo alquil-O-. Exemplos de grupos alquila substituídos por flúor são trifluorometila, 2-fluoroetila, 1-fluoroetila, 1,1-difluoroetila, 2,2,2-trifluoroetila, pentafluoroetila, 3,3,3-trifluoropropila, 2,2,3,3,3-pentafluoropropila, 4,4,4-trifluorobutila e heptafluoroisopropila. Exemplos de grupos alquil-O- substituídos por flúor são trifluorometóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, pentafluoroetóxi e 3,3,3-trifluoropropóxi. Exemplos de grupos alquil-$S(O)_m$- substituídos por flúor são trifluorometilsulfanil- (CF_3-S-), trifluorometanossulfinil- (CF_3-S(O)-) e trifluorometanossulfonila (CF_3-$S(O)_2$-).

As explicações acima com respeito a grupos alquila aplicam-se correspondentemente a resíduos de hidrocarboneto insaturados, isto é grupos alquenila, que em uma modalidade da invenção contêm uma ligação dupla, e grupos alquinila, que em uma modalidade da invenção contêm uma ligação tripla. Desse modo, por exemplo, grupos alquenila e grupos alquinila podem igualmente ser lineares ou ramificados, e grupos alquenila e alquinila substituídos podem ser substituídos em quaisquer posições, contanto que o

composto resultante seja suficientemente estável e seja adequado como um composto ativo farmacêutico. Ligações duplas e ligações triplas podem estar presentes em quaisquer posições. O número de átomos de carbono em um grupo alquenila ou alquinila pode ser 2, 3, 4, 5 ou 6, por exemplo, 2, 3, 4 ou 5. Exemplos de alquenila e alquinila são etenila (vinila), prop-1-enila, prop-2-enila (alila), but-2-enila, 2-metilprop-2-enila, 3-metilbut-2-enila, hex-3-enila, hex-4-enila, 4-metilhex-4-enila, prop-1-inila, prop-2-inila (propargila), but-2-inila, but-3-inila, 4-metilpent-2-inila, hex-4-inila e hex-5-inila. Em uma modalidade da invenção, um grupo alquenila ou alquinila contém pelo menos três átomos de carbono e é ligado ao restante da molécula por meio de um átomo de carbono que não é parte de uma ligação dupla ou ligação tripla.

As explicações acima com respeito a grupos alquila aplicam-se correspondentemente a grupos alcanodiila (grupos alquila divalentes) incluindo cadeias de um ou mais grupos $C(R^{26})(R^{26})$ cujos últimos grupos como tais e cadeias de tais grupos são grupos alcanodiila no caso de R^{26} ser escolhido de hidrogênio e (C_1-C_4)-alquila, ou são grupos alcanodiila substituídos no caso de quaisquer dos grupos R^{26} terem um significado diferente de hidrogênio e (C_1-C_4)-alquila. Igualmente, a parte alquila de um grupo alquila substituído pode também ser considerada como um grupo alcanodiila. Desse modo, grupos alcanodiila podem também ser lineares ou ramificados, as ligações aos grupos adjacentes podem estar localizadas em quaisquer posições e podem partir do mesmo átomo de carbono ou de diferentes átomos de carbono, e eles podem ser substituídos por substituintes flúor. Exemplos de grupos alcanodiila são $-CH_2-$,$-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$. Exemplos de grupos alcanodiila substituídos por flúor, que podem conter 1 2, 3, 4, 5 ou 6 substituintes flúor, por exemplo, são $-CHF-$, $-CF_2-$, $-CF_2-CH_2-$, $-CH_2-CF_2-$, $-CF_2-CF_2-$, $-CF(CH_3)-$, $-C(CF_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CF_2-$, $-CF_2-C(CH_3)_2-$. Além disso, as explicações acima aplicam-se correspondentemente a resíduos divalentes de hidrocarbonetos insaturados, isto é grupos alcanodiila insaturados tais como grupos alquenodiila e grupos alquinodiila, cujos grupos podem ocorrer

no grupo R^{23} no caso de dois grupos adjacentes $C(R^{26})(R^{26})$ serem conectados a cada outro por uma ligação dupla ou ligação tripla e cujos grupos em uma modalidade da invenção contêm uma ligação dupla ou uma ligação tripla, respectivamente, que podem estar presentes em quaisquer posições, e cujos grupos são opcionalmente substituídos por substituintes flúor. Exemplos de tais grupos divalentes insaturados são -CH=CH-, $-CH_2$-CH=CH-, -CH=CH-CH_2-, $-CH_2$-CH=CH-CH_2-, -C≡C-, $-CH_2$-C≡C-, -C≡C-CH_2-, $-C(CH_3)_2$-C≡C-, -C≡C-$C(CH_3)_2$-, $-CH_2$-C≡C-CH_2-.

O número de átomos de anel de carbono em um grupo $(C_3$-$C_7)$-cicloalquila pode ser 3, 4, 5, 6 ou 7. Exemplos de cicloalquila são ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila e ciclo-heptila. Grupos cicloalquila que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes $(C_1$-$C_4)$-alquila, podem ser não substituídos, isto é não transportar substituintes alquila, ou substituídos, por exemplo, por 1, 2, 3 ou 4 substituintes $(C_1$-$C_4)$-alquila idênticos ou diferentes, por exemplo por grupos metila, cujos substituintes podem estar localizados em quaisquer posições. Exemplos de tais grupos cicloalquila substituídos por alquila são 1-metilciclopropila, 2,2-dimetilciclopropila, 1-metilciclopentila, 2,3-dimetilciclopentila, 1-metilciclo-hexila, 4-metilciclo-hexila, 4-isopropilciclo-hexila, 4-terc-butilciclo-hexila e 3,3,5,5-tetrametilciclo-hexila. Grupos cicloalquila que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes flúor, podem ser não substituídos, isto é, não transportar substituintes flúor, ou substituídos, por exemplo, por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 substituintes flúor, ou por 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 substituintes flúor. Os substituintes flúor podem estar localizados em quaisquer posições do grupo cicloalquila e podem também estar localizados em um substituinte alquila no grupo cicloalquila. Exemplos de grupos cicloalquila substituídos por flúor são 1-fluorociclopropila, 2,2-difluorociclopropila, 3,3-difluorociclobutila, 1-fluorociclo-hexila, 4,4-difluorociclo-hexila e 3,3,4,4,5,5-hexafluorociclo-hexila. Grupos cicloalquila podem também ser substituídos simultaneamente por flúor e alquila. Exemplos do grupo $(C_3$-$C_7)$-cicloalquil-$(C_1$-$C_4)$-alquil- são ciclopropilmetil-, ciclobutilmetil-, ciclopentilmetil-, ciclo-hexilmetil-, ciclo-heptilmetil-, 1-ciclopropiletil-, 2-ciclopropiletil-, 1-ciclobu-tiletil-, 2-ciclobutiletil-,

1-ciclopentiletil-, 2-ciclopentiletil-, 1-ciclo-hexiletil-, 2-ciclo-hexiletil-, 1-ciclo-heptiletil-, 2-ciclo-heptiletil-. As explicações com respeito a grupos cicloalquila aplicam-se correspondentemente a grupos cicloalquila insaturados tais como grupos cicloalquenila que podem ocorrer no grupo R^{24} e que em uma modalidade da invenção contêm uma ligação dupla que pode estar presente em quaisquer posições, e grupos cicloalquila divalentes (grupos cicloalcanodiila), cujos últimos grupos podem ocorrer no caso de dois dos grupos R^{26} juntamente com os membros de cadeia compreendidos formarem um anel. Igualmente, a parte cicloalquila de um grupo cicloalquila substituído pode também ser considerada como um grupo cicloalcanodiila. Desse modo, por exemplo, as ligações através das quais um grupo cicloalcanodiila, tal como um anel formado por dois dos grupos R^{26} juntamente com os membros de cadeia compreendidos, é conectado aos grupos adjacentes, podem estar localizadas em quaisquer posições e podem partir do mesmo átomo de carbono de anel ou de diferentes átomos de anel de carbono.

Em grupos fenila substituídos, incluindo grupos fenila que representam o anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico, de 3 membros a 10 membros representando R^{24}, os substituintes podem estar localizados em quaisquer posições. Em grupos fenila monossubstituídos, o substituinte pode estar localizado na posição 2, na posição 3 ou na posição 4. Em grupos fenila dissubstituídos, os substituintes podem estar localizados na posição 2,3, posição 2,4, posição 2,5, posição 2,6, posição 3,4 ou posição 3,5. Em grupos fenila trissubstituídos, os substituintes podem estar localizados na posição 2,3,4, posição 2,3,5, posição 2,3,6, posição 2,4,5, posição 2,4,6 ou posição 3,4,5. Se um grupo fenila transporta quatro substituintes, alguns dos quais podem ser átomos de flúor, por exemplo, os substituintes podem estar localizados na posição 2,3,4,5, na posição 2,3,4,6 ou posição 2,3,5,6. Se um grupo fenila polissubstituído ou qualquer outro grupo polissubstituído tal como um grupo heteroarila transporta diferentes substituintes, cada substituinte pode estar localizado em qualquer posição adequada, e a presente invenção compreende todos isômeros posicionais. O número de substituintes em um grupo fenila substituído pode ser 1, 2, 3, 4 ou 5. Em uma modalidade da in-

venção, um grupo fenila substituído, e igualmente outro grupo substituído tal como um grupo heteroarila, transporta 1, 2 ou 3, por exemplo, 1 ou 2 substituintes idênticos ou diferentes.

Em grupos heterocíclicos, incluindo os grupos Het, Het^1 e Het^2 e anéis heterocíclicos que podem estar presentes em elementos estruturais nos compostos da fórmula I tal como o anel A ou o anel de 3 membros a 10 membros representando R^{24} ou um anel formado por um grupo R^{25} e um grupo R^{26} juntamente com os membros de cadeia compreendidos, por exemplo, os membros de heteroanel especificados na respectiva definição podem estar presentes em qualquer combinação e localizados em quaisquer posições de anel adequadas, contanto que o grupo resultante e o composto da fórmula I sejam suficientemente estáveis e adequados como um composto ativo farmacêutico. Em uma modalidade da invenção, dois átomos de oxigênio em qualquer anel heterocíclico nos compostos da fórmula I não podem estar presentes em posições de anel adjacentes. Em outra modalidade dois membros de heteroanel da série consistindo em átomos de O, S e N transportando um átomo de hidrogênio ou um substituinte, não podem estar presentes em posições de anel adjacentes. Exemplos de tal série são os membros de heteroanel O, S e N(R^{32}), ou O, S e N(R^{34}), ou O, S e N(R^{60}). Em outra modalidade da invenção dois membros de heteroanel da série consistindo em S(O) e $S(O)_2$ não podem estar presentes em posições de anel adjacentes. Em um anel heterocíclico aromático, a escolha de membros de heteroanel e suas posições é limitada pelo pré-requisito de que o anel seja aromático, isto é ele compreenda um sistema cíclico de seis elétrons pi deslocalizados. O resíduo de um anel heterocíclico aromático, de 5 membros ou 6 membros, monocíclico, que pode ocorrer nos grupos Het, Het^2 e o anel de 3 membros a 10 membros representando R^{24}, por exemplo, pode também ser designado como grupo heteroarila de 5 membros ou 6 membros, monocíclico. O átomo de nitrogênio de anel em um tal grupo heteroarila que transporta o grupo R^{32} ou R^{60}, respectivamente, é o átomo de nitrogênio de anel em um anel de 5 membros tal como pirrol, pirazol, imidazol ou triazol ao qual um átomo ou grupo exocíclico tal como um átomo de hidrogênio é liga-

do, e pode estar presente uma vez apenas em um anel aromático de 5 membros igualmente nos membros de heteroanel O e S. Exemplos de anéis dos quais um tal grupo heteroarila pode ser derivado são pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, triazóis incluindo [1,2,3]triazol e [1,2,4]triazol, oxazol ([1,3]oxazol), isoxazol ([1,2]oxazol), tiazol ([1,3]tiazol), isotiazol ([1,2]tiazol), oxadiazóis incluindo [1,2,4]oxadiazol, [1,3,4]oxadiazol e [1,2,5]oxadiazol, tiadiazóis incluindo [1,3,4]tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazinas incluindo [1,2,3]triazina, [1,2,4]triazina e [1,3,5]triazina. Estas explicações com respeito a grupos heteroarila de 5 membros ou 6 membros, monocíclicos aplicam-se correspondentemente ao anel heterocíclico aromático, de 5 membros ou 6 membros, monocíclico representando o anel A na fórmula I, em que o átomo de nitrogênio de anel transportando o grupo R^0 pode igualmente estar presente uma vez apenas em um anel de 5 membros tal como pirrol, pirazol ou imidazol. Igualmente, os membros de heteroanel O e S podem estar presentes uma vez apenas no anel A. Em uma modalidade da invenção, um grupo heteroarila de 5 membros ou 6 membros, monocíclico compreende um ou dois membros de heteroanel idênticos ou diferentes, em outra modalidade da invenção um tal grupo heteroarila compreende um membro de heteroanel, que são definidos como indicado, e em outra modalidade da invenção uma tal heteroarila é escolhida de tiofenila, tiazolila e piridinila. Um grupo heteroarila de 5 membros ou 6 membros, monocíclico pode ser ligado por meio de qualquer átomo de carbono de anel ou, no caso de um anel de 5 membros compreendendo um membro de heteroanel $N(R^{32})$ ou $N(R^{60})$, por meio de um átomo de nitrogênio de anel, em que no último caso a ligação por meio da qual o grupo heteroarila é ligado ao restante da molécula, substitui o grupo R^{32} ou R^{60}. Em uma modalidade da invenção, um grupo heteroarila de 5 membros ou 6 membros, monocíclico é ligado por meio de um átomo de carbono de anel. Por exemplo, um grupo tiofenila (grupo tienila) pode ser tiofen-2-ila (2-tienila) ou tiofen-3-ila (3-tienila), furanila pode ser furan-2-ila ou furan-3-ila, piridinila (piridila) pode ser piridin-2-ila, piridin-3-ila ou piridin-4-ila, pirazolila pode ser 1H-pirazol-3-ila, 1H-pirazol-4-ila ou 2H-pirazol-3-ila, imidazolila pode ser 1H-imidazol-1-ila, 1H-imidazol-2-

ila, 1H-imidazol-4-ila ou 3H-imidazolil-4-ila, tiazolila pode ser tiazol-2-ila, tiazol-4-ila ou tiazol-5-ila.

Em grupos heteroarila substituídos de 5 membros ou 6 membros, monocíclicos, os substituintes podem estar localizados em quaisquer posições, por exemplo em um grupo tiofen-2-ila ou um grupo furan-2-ila na posição 3 e/ou na posição 4 e/ou na posição 5, em um grupo tiofen-3-ila ou um grupo furan-3-ila na posição 2 e/ou na posição 4 e/ou na posição 5, em um grupo piridin-2-ila na posição 3 e/ou na posição 4 e/ou na posição 5 e/ou na posição 6, em um grupo piridin-3-ila na posição 2 e/ou na posição 4 e/ou na posição 5 e/ou na posição 6, em um grupo piridin-4-ila na posição 2 e/ou na posição 3 e/ou na posição 5 e/ou na posição 6. Em uma modalidade da invenção, um grupo heteroarila de 5 membros ou 6 membros, monocíclico substituído é substituído por 1, 2 ou 3, por exemplo, 1 ou 2 substituintes idênticos ou diferentes. Geralmente, além de opcionalmente transportando os substituintes indicados na definição do grupo, átomos de nitrogênio de anel adequados em um grupo heteroarila de 5 membros ou 6 membros, monocíclico bem como em outros grupos heterocíclicos, por exemplo, em um anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico, de 3 membros a 10 membros representando R^{24} ou no anel A aromático ou o anel aromático compreendendo os grupos Y e Z que são representados na fórmula I, por exemplo, o átomo de nitrogênio em um grupo piridinila ou um átomo de nitrogênio em um grupo [1,2,5]oxadiazolila, podem também transportar um substituinte óxido $-O^-$ e estar presentes como um N-óxido.

As explicações acima com respeito a grupos heterocíclicos aromáticos de 5 membros ou 6 membros, monocíclicos aplicam-se correspondentemente aos grupos heterocíclicos aromáticos bicíclicos descritos abaixo que podem ocorrer no anel de 3 membros a 10 membros representando R^{24} e que podem também ser designados como um grupo heteroarila bicíclico.

Além de grupos heterocíclicos aromáticos, de 5 membros ou 6 membros, monocíclicos, o grupo Het compreende grupos heterocíclicos, parcialmente insaturados, isto é, não aromáticos, de 4 membros a 7 membros, monocíclicos e grupos heterocíclicos, saturados, de 4 membros a 7

membros. Grupos heterocíclicos, saturados, de 4 membros a 7 membros são também compreendidos pelo grupo Het[1]. Os anéis dos grupos Het e Het[1] desse modo podem ser 4 membros, 5 membros, 6 membros ou 7 membros, por exemplo,, 5 membros ou 6 membros. Em uma modalidade da invenção, um grupo Het parcialmente insaturado compreende uma ou duas, em outra modalidade uma, ligações duplas dentro do anel que podem estar presentes em qualquer posição. Em uma modalidade da invenção, um grupo Het de 4 membros é saturado. Em uma modalidade da invenção, um grupo Het é um grupo saturado de 4 membros a 7 membros ou um grupo aromático de 5 membros ou 6 membros, em outra modalidade, um grupo Het é um grupo saturado de 4 membros a 7 membros, e, em outra modalidade, um grupo Het é um grupo aromático de 5 membros ou 6 membros. Os grupos Het e Het[1] podem ser ligados por meio de qualquer átomo de carbono de anel ou átomo de nitrogênio de anel. Exemplos de grupos Het e Het[1] são azetidinila incluindo azetidin-1-ila, oxetanila incluindo oxetan-3-ila, tetra-hidrofuranila incluindo tetra-hidrofuran-2-ila e tetra-hidrofuran-3-ila, tetra-hidrotiofenila incluindo tetra-hidrotiofen-2-ila e tetra-hidrotiofen-3-ila, 1-oxo-tetra-hidrotiofenila incluindo 1-oxo-tetra-hidrotiofen-2-ila e 1-oxo-tetra-hidrotiofen-3-ila, 1,1-dioxo-tetra-hidrotiofenila incluindo 1,1-dioxo-tetra-hidrotiofen-2-ila e 1,1-dioxo-tetra-hidrotiofen-3-ila, pirrolidinila incluindo pirrolidin-1-ila, pirrolidin-2-ila e pirrolidin-3-ila, tetra-hidropiranila incluindo tetra-hidropiran-2-ila, tetra-hidropiran-3-ila e tetra-hidropiran-4-ila, tetra-hidrotiopiranila incluindo tetra-hidrotiopiran-2-ila, tetra-hidrotiopiran-3-ila e tetra-hidrotiopiran-4-ila, piperidi-nila incluindo piperidin-1-ila, piperidin-2-ila, piperidin-3-ila e piperidin-4-ila, 1,2,3,4-tetra-hidropiridinila incluindo 1,2,3,4-tetra-hidropiridin-1-ila, 1,2,3,6-tetra-hidropiridinila incluindo 1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-ila, oxepanila incluindo oxepan-2-ila, oxepan-3-ila e oxepan-4-ila, azepanila incluindo azepan-1-ila, azepan-2-ila, azepan-3-ila e azepan-4-ila, 1,3-dioxolanila incluindo 1,3-dioxolan-2-ila e 1,3-dioxolan-4-ila, imidazolidinila incluindo imidazolidin-1-ila, imidazolidin-2-ila e imidazolidin-4-ila, [1,3]oxazolidinila incluindo [1,3]oxazolidin-2-ila, [1,3]oxazolidin-3-ila, [1,3]oxazolidin-4-ila e [1,3]oxazolidin-5-ila, [1,3]tiazolidinila incluindo

[1,3]tiazolidin-2-ila, [1,3]tiazolidin-3-ila, [1,3]tiazolidin-4-ila e [1,3]tiazolidin-5-ila, [1,3]dioxanila incluindo [1,3]dioxan-2-ila, [1,3]dioxan-4-ila e [1,3]dioxan-5-ila, [1,4]dioxa-nila incluindo [1,4]dioxan-2-ila, piperazinila incluindo piperazin-1-ila e piperazin-2-ila, morfolinila incluindo morfolin-2-ila, morfolin-3-ila e morfolin-4-ila, tiomorfolinila incluindo tiomorfolin-2-ila, tiomorfolin-3-ila e tiomorfolin-4-ila, 1-oxo-tiomorfolinila incluindo 1-oxo-tiomorfolin-2-ila, 1-oxo-tiomorfolin-3-ila e 1-oxo-tiomorfolin-4-ila, 1,1-dioxo-tiomorfolinila incluindo 1,1-dioxo-tiomorfolin-2-ila, 1,1-dioxo-tiomorfolin-3-ila e 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ila, [1,3] diazepanila, [1,4]diazepanila, [1,4]oxazepanila ou [1,4]tiazepanila. Além de por grupos oxo nos membros de anel S(O) e $S(O)_2$ e grupos alquila representando R^{60}, os grupos Het e Het^1 são opcionalmente substituídos em átomos de anel de carbono por um ou mais, por exemplo 1, 2, 3, 4 ou 5, ou 1, 2, 3 ou 4, ou 1, 2 ou 3 substituintes idênticos ou diferentes como indicados, que podem estar localizados em quaisquer posições.

O anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico, de 3 membros a 10 membros que é saturado ou insaturado e que contém 0, 1, 2 ou 3 membros de heteroanel idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em N, $N(R^{32})$, O, S, S(O) e $S(O)_2$, cujo anel pode representar R^{24}, pode compreender 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 membros de anel. Em uma modalidade da invenção, um anel bicíclico e tricíclico é fundido ou em ponte. Um anel insaturado pode ser parcialmente insaturado e conter, por exemplo, uma ou duas ligações duplas dentro do anel, ou, no caso de um anel monocíclico ou bicíclico, ser aromático em um ou ambos anéis, e completamente o número de ligações duplas dentro de um anel insaturado pode ser um, dois, três, quatro ou cinco. Em um anel bicíclico, os dois anéis individuais podem independentemente um do outro ser saturados ou parcialmente insaturados ou aromáticos, e em um anel tricíclico os anéis individuais, independentemente um do outro, podem em particular ser saturados ou parcialmente insaturados. Em uma modalidade da invenção, um anel de 3 membros ou 4 membros é saturado. O anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico, de 3 membros a 10 membros pode ser um anel carbocíclico, isto é, conter 0 (zero) membro de heteroanel, ou um anel heterocíclico em que membros de heteroanel podem estar pre-

sentes como indicado acima. Em um anel heterocíclico bicíclico, um ou ambos anéis individuais podem conter membros de heteroanel, e em um anel tricíclico um ou mais anéis individuais podem conter membros de heteroanel. No caso de átomos de nitrogênio estarem presentes como membros de heteroanel em um anel bicíclico ou tricíclico, eles podem também estar presentes em uma posição de fusão ou uma posição de cabeça de ponte. A ligação livre por meio da qual o anel é ligado ao grupo R^{23}, pode estar localizada em qualquer átomo de carbono de anel ou átomo de nitrogênio de anel adequado. Em uma modalidade da invenção, a ligação livre está localizada em um átomo de carbono de anel. Em geral, além de por grupos oxo nos membros de anel S(O) e $S(O)_2$ e substituintes R^{32} em átomos de nitrogênio de anel, o anel de 3 membros a 10 membros é opcionalmente substituído em átomos de anel de carbono por um ou mais, por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou 5, ou 1, 2, 3 ou 4, ou 1, 2 ou 3 substituintes idênticos ou diferentes como indicado, que podem estar localizados em quaisquer posições.

O anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico, de 3 membros a 10 membros compreende grupos (C_3-C_7)-cicloalquila, grupos fenila, e grupos heterocíclicos aromáticos de 5 membros ou 6 membros, monocíclicos e grupos parcialmente insaturados e saturados de 4 membros a 7 membros monocíclicos como são compreendidos pelas definições dos grupos Het, Het^1 e Het^2. Todos estes grupos desse modo são exemplos do referido anel de 3 membros a 10 membros, e todas as explicações fornecidas acima com respeito a estes grupos aplicam-se correspondentemente ao referido anel de 3 membros a 10 membros a menos que especificado de outra maneira na definição do referido anel de 3 membros a 10 membros. Desse modo, por exemplo, os substituintes nestes grupos, tal como em um grupo fenila que representa o referido anel de 3 membros a 10 membros, ou em um grupo heterocíclico aromático de 5 membros ou 6 membros monocíclico representando o grupo Het ou Het^2 que representa o referido anel de 3 membros a 10 membros, podem em seguida ser como é especificado na definição de R^{24}. Como outros exemplos de grupos cíclicos que são compreendidos pelo referido anel de 3 membros a 10 membros, grupos (C_5-C_7)-cicloalquenila, grupos

naftalenila e grupos naftalenila hidrogenados, grupos indenila e grupos indenila hidrogenados, grupos heterocíclicos bicíclicos, e grupos bicicloalquila, bicicloalquenila e tricicloalquila e heteroanálogos dos mesmos podem ser mencionados.

Em um grupo (C_5-C_7)-cicloalquenila representando R^{24}, o número de átomos de anel de carbono pode ser 5, 6 ou 7. Exemplos de grupos cicloalquenila são ciclopentenila incluindo ciclopent-1-enila, ciclopent-2-enila e ciclopent-3-enila, ciclo-hexila incluindo ciclo-hex-1-enila, ciclo-hex-2-enila e ciclo-hex-3-enila, e ciclo-heptila incluindo ciclo-hept-1-enila, ciclo-hept-2-enila, ciclo-hept-3-enila e ciclo-hept-4-enila. Grupos cicloalquenila representando R^{24} podem ser não substituídos ou substituídos como indicado com respeito ao anel de 3 membros a 10 membros representando R^{24}, por exemplo, por um ou mais, ou 1, 2, 3 ou 4, ou 1, 2 ou 3 substituintes (C_1-C_4)-alquila idênticos ou diferentes, por exemplo, por grupos metila, que podem estar localizados em quaisquer posições. Exemplos de tais grupos cicloalquenila substituídos por alquila são 1-metilciclopent-2-enila, 1-metilciclopent-3-enila, 2,3-dimetilciclo-hex-2-enila e 3,4-dimetilciclo-hex-3-enila. Grupos cicloalquenila também são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes flúor, isto é, eles podem ser não substituídos por flúor e não transportar quaisquer substituintes flúor, ou substituídos, por exemplo, por 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, ou por 1, 2, 3, 4 ou 5, ou por 1, 2, 3 ou 4 substituintes flúor. Grupos cicloalquenila podem também ser substituídos simultaneamente por flúor e alquila. Os átomos de flúor podem estar localizados em quaisquer posições do grupo cicloalquenila e podem também estar localizados em um substituinte alquila no grupo cicloalquenila. Exemplos de grupos cicloalquila substituídos por flúor são 1-fluorociclo-hex-2-enila, 1-fluorociclo-hex-3-enila e 4,4-difluorociclo-hex-2-enila.

Grupos naftalenila (grupos naftila) representando R^{24} podem ser grupos naftalen-1-ila (1-naftila) e naftalen-2-ila (2-naftila), e são opcionalmente substituídos por um ou mais, por exemplo, por 1, 2, 3, 4 ou 5, ou por 1, 2 ou 3, por exemplo por 1 ou 2 substituintes idênticos ou diferentes como indicado acima. Os substituintes em um grupo naftalenila substituído podem

estar localizados em quaisquer posições, por exemplo, na posição 2, posição 3, posição 4, posição 5, posição 6, posição 7 ou posição 8 no caso de um grupo naftalen-1-ila monossubstituído e na posição 1, posição 3, posição 4, posição 5, posição 6, posição 7 ou posição 8 no caso de um grupo naftalen-2-ila monossubstituído. Igualmente, em um grupo naftalenila que transporta dois ou mais substituintes, os substituintes podem estar localizados no anel ao qual o restante da molécula é ligado, e/ou no outro anel. Exemplos de grupos naftalenila hidrogenados representando R^{24} são di-hidronaftalenila incluindo 1,4-di-hidronaftalenila, tetra-hidronaftalenila incluindo 1,2,3,4-tetra-hidronaftalenila e 5,6,7,8-tetra-hidronaftalenila, octa-hidronaftalenila incluindo 1,2,3,4,5,6,7,8-octa-hidronaftalenila, e deca-hidronaftalenila. Grupos naftalenila hidrogenados podem ser ligados ao restante da molécula por meio de qualquer átomo de carbono de anel em um anel saturado ou parcialmente insaturado ou aromático e são opcionalmente substituídos por um ou mais, por exemplo, por 1, 2, 3, 4 ou 5, ou por 1, 2 ou 3, por exemplo, por 1 ou 2 substituintes idênticos ou diferentes como indicado acima que podem estar localizados em quaisquer posições.

Grupos indenila representando R^{24} podem ser 1H-inden-1-ila, 1H-inden-2-ila, 1H-inden-3-ila, 1H-inden-4-ila, 1H-inden-5-ila, 1H-inden-6-ila ou 1H-inden-7-ila, por exemplo, e são opcionalmente substituídos por um ou mais, por exemplo, por 1, 2, 3, 4 ou 5, ou por 1, 2 ou 3, por exemplo, por 1 ou 2 substituintes idênticos ou diferentes como indicado acima que podem estar localizados em quaisquer posições. Exemplos de grupos indenila hidrogenados representando R^{24} são indanila (2,3-di-hidro-1H-indenila) e octa-hidro-1H-indenila, que podem ser ligados ao restante da molécula por meio de qualquer átomo de carbono de anel em um anel saturado ou parcialmente insaturado ou aromático, por exemplo por meio da posição 1, posição 2, posição 4 ou posição 5 no caso de um grupo indanila, e são opcionalmente substituídos por um ou mais, por exemplo por 1, 2, 3, 4 ou 5, ou por 1, 2 ou 3, por exemplo, por 1 ou 2 substituintes idênticos ou diferentes como indicado acima que podem estar localizados em quaisquer posições.

Em uma modalidade da invenção, grupos heterocíclicos bicícli-

cos representando R^{24} são grupos bicíclicos fundidos em que os dois anéis têm uma ligação em comum, e podem ser saturados, parcialmente insaturados ou aromáticos como indicado acima com respeito ao anel de 3 membros a 10 membros representando R^{24} em geral. Eles podem conter 1, 2, 3, 4 ou 5 ligações duplas dentro dos anéis. Ambos os anéis podem ser saturados, ou um dos anéis pode ser saturado ou parcialmente insaturado e o outro anel parcialmente insaturado ou aromático, ou ambos anéis podem ser aromáticos, isto é compreendem um sistema cíclico de seis elétrons pi deslocalizados. Em uma modalidade da invenção, ambos anéis são aromáticos ou um dos anéis é aromático e o outro anel é parcialmente insaturado e compreende pelo menos uma ligação dupla devido à condensação ao anel aromático. Em uma modalidade da invenção, um grupo heterocíclico bicíclico compreende 8, 9 ou 10 membros de anel e dois anéis de 5 membros fundidos ou dois anéis de 6 membros fundidos ou um anel de 6 membros fundido a um anel de 5 membros ou um anel de 7 membros fundido a um anel de 5 membros, em outra modalidade 9 ou 10 membros de anel e dois anéis de 6 membros fundidos ou um anel de 6 membros fundido a um anel de 5 membros. Membros de heteroanel podem estar presentes em ambos anéis de um grupo heterocíclico bicíclico ou em um dos anéis apenas e o outro anel não contém nenhum membro de heteroanel. Átomos de nitrogênio de anel podem também ser comuns a ambos anéis. Além de ser um membro de heteroanel em outros anéis de 3 membros a 10 membros representando R^{24} tais como anéis saturados, um átomo de nitrogênio de anel transportando um grupo R^{32} pode ser o átomo de nitrogênio de anel em um anel de 5 membros fundido em um grupo heterocíclico bicíclico aromático, tal como em um pirrol, pirazol, imidazol ou triazol fundido, ao qual um átomo ou grupo exocíclico é ligado. Exemplos de anéis dos quais um grupo heterocíclico bicíclico fundido pode ser derivado, são indol, isoindol, benzo[b]tiofeno, benzofurano, benzo[1,3]dioxol ([1,3]benzodioxol, 1,2-metilenodioxibenzeno), benzo[1,3] oxazol, benzo[1,3]tiazol, benzoimidazol, cromano, isocromano, benzo[1,4] dioxano ([1,4]benzodioxano, 1,2-etilenodioxibenzeno), quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, pirroloazepinas, imidazo-

azepinas, tienotiofenos, tienopirróis, tienopiridinas, naftiridinas, e os respectivos anéis em que uma ou algumas ou todas as ligações duplas são hidrogenadas, isto é substituídas com ligações simples, tais como 2,3-di-hidro-1H-indol, 2,3-di-hidro-1H-isoindol, 2,3-di-hidrobenzofurano, 1,2,3,4-tetra-hidroquinolina, 5,6,7,8-tetra-hidroquinolina, decaidroquinolina, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina, 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolina, decaidroisoquinolina, por exemplo. Um grupo heterocíclico bicíclico pode ser ligado por meio de qualquer átomo de carbono de anel ou átomo de nitrogênio de anel. Em uma modalidade da invenção, um grupo heteroaromático bicíclico é ligado por meio de um átomo de carbono de anel. Por exemplo, um grupo indolila pode ser indol-1-ila, indol-2-ila, indol-3-ila, indol-4-ila, indol-5-ila, indol-6- ou indol-7-ila, um grupo benzoimidazolila pode ser 1H-benzoimidazol-1-ila, 1H-benzoimidazol-2-ila, 1H-benzoimidazol-4-ila, 1H-benzoimidazol-5-ila, 1H-benzoimidazol-6-ila ou 1H-benzoimidazol-7-ila, um grupo benzo[1,4] dioxanila pode ser benzo[1,4]dioxan-2-ila, benzo[1,4]dioxan-5-ila ou benzo[1,4]dioxan-6-ila, um grupo quinolinila (grupo quinolila) pode ser quinolin-2-ila, quinolin-3-ila, quinolin-4-ila, quinolin-5-ila, quinolin-6-ila, quinolin-7-ila ou quinolin-8-ila, um grupo isoquinolinila pode ser isoquinolin-1-ila, isoquinolin-3-ila, isoquinolin-4-ila, isoquinolin-5-ila, isoquinolin-6-ila, isoquinolin-7-ila ou isoquinolin-8-ila. Em um grupo heteroaromático bicíclico substituído, os substituintes podem estar localizados em quaisquer posições desejadas tais como, por exemplo, em um grupo indol-2-ila na posição 1 e/ou na posição 3 e/ou na posição 4 e/ou na posição 5 e/ou na posição 6 e/ou na posição 7, em um grupo indol-5-ila na posição 1 e/ou na posição 2 e/ou na posição 3 e/ou na posição 4 e/ou na posição 6 e/ou na posição 7, em um grupo 1H-benzoimidazol-2-ila na posição 1 e/ou na posição 4 e/ou na posição 5 e/ou na posição 6 e/ou na posição 7. Geralmente, além dos substituintes indicados acima, um grupo heterocí-clico bicíclico pode também transportar sobre átomos de nitrogênio de anel adequados em anéis aromáticos, por exemplo, o átomo de nitrogênio em um grupo quinolinila ou grupo isoquinolinila, um substituinte óxido $-O^-$ e estar presente como um N-óxido.

Em uma modalidade da invenção, grupos bicicloalquila, biciclo-

alquenila e tricicloalquila representando R^{24} são grupos bicíclicos e tricíclicos de 6 membros a 10 membros em ponte, em outra modalidade de 7 membros a 10 membros, que podem conter átomos de carbono apenas como membros de anel, isto é eles podem ser derivados de bicicloalcanos, bicicloalquenos e tricicloalcanos carbocíclicos, ou que podem também conter membros de heteroanel como indicado acima, isto é eles podem ser derivados dos respectivos aza-, oxa- e tia-bicicloalcanos, -bicicloalquenos e -tricicloalcanos heteroanálogos. Se eles contêm membros de heteroanel, em uma modalidade eles contêm um ou dois membros de heteroanel, em outra modalidade um membro de heteroanel, por exemplo, membros de anel escolhidos da série consistindo em N, $N(R^{28})$ e O. Os membros de heteroanel podem estar presentes em quaisquer posições desejadas no sistema bicíclico ou tricíclico incluindo posições nas pontes e, no caso de átomos de nitrogênio, posições nas cabeças de ponte. Bicicloalquenila e seus heteroanálogos podem conter uma ou mais ligações duplas dentro dos anéis. Em uma modalidade da invenção, eles contêm uma ou duas ligações duplas, em outra modalidade uma ligação dupla, dentro do anel. Bicicloalquila, bicicloalquenila e tricicloalquila podem ser ligados ao restante da molécula por meio de qualquer átomo de carbono de anel ou átomo de nitrogênio de anel. A ligação livre pode estar localizada em qualquer posição estereoquímica, por exemplo, em uma posição exo ou uma posição endo. Bicicloalquila, bicicloalquenila e tricicloalquila e seus heteroanálogos são opcionalmente substituídos como indicado acima, por exemplo, por substituintes escolhidos da série consistindo em $(C_1\text{-}C_4)$-alquila, $(C_2\text{-}C_5)$-alquenila, HO-, $HO\text{-}CH_2$- (hidroximetil-) e oxo, em quaisquer posições. Exemplos de grupos bicicloalquila, bicicloalquenila e tricicloalquila e heteroanálogos dos mesmos são norbornila (biciclo[2.2.1]heptila), biciclo[3.1.1]heptila, biciclo[3.1.1]hept-2-enila, biciclo[2.2.2]octila, biciclo[2.2.2]oct-2-enila, biciclo[3.2.1]octila, 7-azabiciclo[2.2.1]heptila, 1-azabiciclo[2.2.2]octila, biciclo[2.2.2.]oct-2-en-ila, triciclo[4.4.0.$0^{3,8}$]decila), adamantila (triciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decila), noradamantila (triciclo[3.3.1.$0^{3,7}$]nonila), triciclo[2.2.1.$0^{2,6}$]heptila.

Halogênio é flúor, cloro, bromo ou iodo. Em uma modalidade da

invenção, halogênio é flúor, cloro ou bromo, em outra modalidade flúor ou cloro.

Um grupo oxo, isto é, um átomo de oxigênio duplamente ligado, quando ligado a um átomo de carbono, substitui dois átomos de hidrogênio em um átomo de carbono do sistema origem. Desse modo, se um grupo CH_2 é substituído por oxo, ele torna-se um grupo carbonila (C(O), C=O). Um grupo oxo não pode ocorrer como um substituinte em um átomo de carbono em um anel aromático tal como em um grupo fenila.

A presente invenção compreende todas as formas estereoisoméricas dos compostos da fórmula I, por exemplo, todos enantiômeros e diastereômeros incluindo isômeros cis/trans. A invenção igualmente compreende misturas de duas ou mais formas estereoisoméricas, por exemplo misturas de enantiômeros e/ou diastereômeros incluindo isômeros cis/trans, em todas as relações. Centros assimétricos contidos nos compostos da fórmula I, por exemplo, em grupos alquila não substituídos ou substituídos, podem todos independentemente um do outro ter a configuração S ou a configuração R. A invenção refere-se a enantiômeros, ambos antípodos levorrotatórios e dextrorrotatórios, em forma enantiomericamente pura e forma essencialmente enantiomericamente pura e na forma de racematos e na forma de misturas dos dois enantiômeros em todas as relações. A invenção igualmente refere-se a diastereômeros na forma de diastereômeros puros e essencialmente puros e na forma de misturas de dois ou mais diastereômeros em todas as relações. A invenção também compreende todos isômeros cis/trans dos compostos da fórmula I em forma pura e forma essencialmente pura e na forma de misturas do isômero cis e do isômero trans em todas as relações. Isomerismo cis/trans pode ocorrer em anéis substituídos e em ligações duplas, por exemplo. A preparação de estereoisômeros individuais, se desejado, pode ser realizada por resolução de uma mistura de acordo com métodos costumeiros, por exemplo, por cromatografia ou cristalização, ou por uso de compostos de partida estereoquimicamente uniformes na síntese ou por reações estereosseletivas. Opcionalmente, antes de uma separação de estereoisômeros, uma derivatização pode ser realizada. A separação de

uma mistura de estereoisômeros pode ser realizada no estágio do composto da fórmula I ou no estágio de um intermediário no decorrer da síntese. A invenção também compreende todas as formas tautoméricas dos compostos da fórmula I.

Sais fisiologicamente aceitáveis, incluindo sais farmaceuticamente utilizáveis, dos compostos da fórmula I geralmente compreendem um componente de sal não tóxico. Eles podem conter componentes de sal inorgânico ou orgânico. Tais sais podem ser formados, por exemplo, de compostos da fórmula I que contêm um grupo acídico, por exemplo, um grupo ácido carboxílico (grupo hidroxicarbonila, HO-C(O)-), e bases inorgânicas ou orgânicas não tóxicas. Bases adequadas são, por exemplo, compostos de metal de álcali ou compostos de metal alcalinoterroso, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio ou hidrogenocarbonato de sódio, ou amônia, compostos de amino orgânico e hidróxidos de amônio quaternário. Reações de compostos da fórmula I com bases para a preparação dos sais são em geral realizadas de acordo com procedimentos costumeiros em um solvente ou diluente. Exemplos de sais de grupos acídicos desse modo são sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio ou sais de amônio que podem também transportar um ou mais grupos orgânicos no átomo de nitrogênio. Compostos da fórmula I que contêm um grupo básico, isto é protonatável, por exemplo, um grupo amino ou um heterociclo básico, podem estar presentes na forma de seus sais de adição de ácido com ácidos fisiologicamente aceitáveis, por exemplo como sal com cloreto de hidrogênio, brometo de hidrogênio, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido benzoico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, que em geral podem ser preparados dos compostos da fórmula I por reação com um ácido em um solvente ou diluente de acordo com procedimentos costumeiros. Se os compostos da fórmula I simultaneamente contêm um grupo acídico e básico na molécula, a invenção também inclui sais internos (betaínas, *zwitterions*) além das formas de sal mencionadas. A presente invenção também compreende todos os sais dos compostos da fórmula I que, por causa de baixa tolerabilidade fisiológica, não são diretamente adequados para uso como um produto

farmacêutico, porém são adequados como intermediários para reações químicas ou para a preparação de sais fisiologicamente aceitáveis, por exemplo, por meio de permuta de ânion ou permuta de cátion. A presente invenção também compreende todos os solvatos dos compostos da fórmula I e seus sais, incluindo solvatos fisiologicamente aceitáveis, tais como hidratos, isto é, aduzidos com água, e aduzidos com alcoóis como (C_1-C_4)-alcanóis, bem como metabólitos ativos de compostos da fórmula I e profármacos dos compostos da fórmula I, isto é compostos que *in vitro* não podem necessariamente exibir atividade farmacológica porém que *in vivo* são convertidos em compostos farmacologicamente ativos da fórmula I, por exemplo compostos que são convertidos por hidrólise metabólica em um composto da fórmula I, tais como compostos em que um grupo ácido carboxílico está presente em forma esterificada ou na forma de uma amida.

Como indicado acima, os membros de heteroanel no anel A, cujo anel inclui os dois átomos de carbono que também são parte do anel de 5 membros fundido representado na fórmula I transportando os grupos R^3 a R^6, podem estar presentes em qualquer combinação e podem estar localizados em qualquer posição adequada. Por exemplo, no caso de um anel piridina ou um tiofeno representando A, o átomo de enxofre ou átomo de nitrogênio de anel podem estar presentes na posição que é adjacente ao referido anel de 5 membros, ou na posição que não é adjacente ao referido anel de 5 membros. No caso do anel A ser um anel de 6 membros heterocíclico que compreende dois membros de heteroanel N, por exemplo, ambos membros de heteroanel podem estar presentes nas duas posições adjacentes ao referido anel de 5 membros e o anel de 6 membros ser um anel pirazina, ou um deles pode estar presente na posição adjacente ao referido anel de 5 membros e o outro em uma posição não adjacente e o anel de 6 membros ser um anel pirimidina ou um anel piridazina, ou ambos membros de heteroanel podem estar presentes em posições não adjacentes e o anel de 6 membros ser um anel piridazina. Em uma modalidade da invenção, os membros de heteroanel em um anel heterocíclico representando A são escolhidos de N e S, em outra modalidade eles são N. Em uma modalidade da invenção, um anel

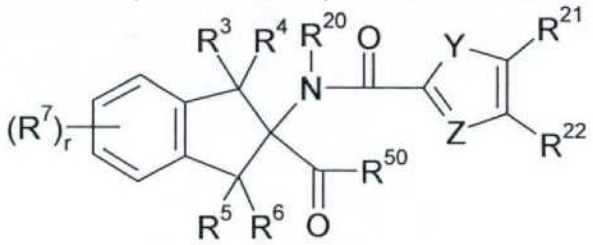
cicloalcano representando A é de 5 membros, 6 membros ou 7 membros, em outra modalidade 5 membros ou 6 membros, em outra modalidade 6 membros, e o anel cicloalcano desse modo é um anel ciclopentano, ciclo-hexano ou ciclo-heptano que podem todos ser substituídos como indicado. Em uma modalidade da invenção, o anel A é um anel ciclo-hexano, um anel benzeno, um anel piridina, um anel pirazina ou um anel heterocíclico aromático de 5 membros monocíclico compreendendo 1 ou 2 membros de heteroanel idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em N, $N(R^1)$, O e S, por exemplo, 1 membro de heteroanel escolhido da série consistindo em $N(R^1)$, O e S, tal como um anel tiofeno, cujos anéis podem todos ser opcionalmente substituídos como indicado. Em outra modalidade, o anel A é um anel benzeno, um anel piridina, um anel pirazina ou um anel heterocíclico aromático de 5 membros monocíclico compreendendo 1 ou 2 membros de heteroanel idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em N, $N(R^1)$, O e S, por exemplo, 1 membro de heteroanel escolhido da série consistindo em $N(R^1)$, O e S, tal como um anel tiofeno, cujos anéis podem todos ser opcionalmente substituídos como indicado. Em outra modalidade, o anel A é um anel benzeno ou um anel heterocíclico aromático de 5 membros monocíclico compreendendo 1 ou 2 membros de heteroanel idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em N, $N(R^1)$, O e S, por exemplo, 1 membro de heteroanel escolhido da série consistindo em $N(R^1)$, O e S, tal como um anel tiofeno, cujos anéis podem todos ser opcionalmente substituídos como indicado. Em outra modalidade, o anel A é um anel benzeno, um anel pirazina ou um anel tiofeno, em outra modalidade um anel benzeno ou um anel tiofeno, cujos anéis podem todos ser opcionalmente substituídos como indicado. Em outra modalidade da invenção, o anel A é um anel benzeno que é opcionalmente substituído como indicado. Em outra modalidade da invenção, o anel A é um anel cicloalcano que é opcionalmente substituído como indicado.

O número dos substituintes que pode opcionalmente estar presente no anel A, depende do tamanho e do tipo do anel A e do número de membros de heteroanel. Em uma modalidade da invenção, o número de

substituintes opcionais é 1, 2, 3 ou 4, em outra modalidade 1, 2 ou 3, em outra modalidade 1 ou 2, em outra modalidade 1. Por exemplo, no caso de um anel benzeno representando A, cujo anel pode ser não substituído ou substituído, o número de substituintes opcionais pode ser 1, 2, 3 ou 4, ou 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, por exemplo, 1. No caso de um anel piridina, o número de substituintes opcionais pode ser 1, 2 ou 3, ou 1 ou 2, por exemplo, 1, no caso de anel pirazina, pode ser 1 ou 2, por exemplo 1, no caso de um anel tiofeno pode ser 1 ou 2, por exemplo 1, no caso de um anel tiazol pode ser 1. Em uma modalidade da invenção, um anel cicloalcano representando A não é substituído por quaisquer substituintes. Em outra modalidade da invenção, o anel A não é substituído por quaisquer substituintes e os átomos de anel de carbono desse modo transportam átomos de hidrogênio. Substituintes no anel A podem estar presentes em qualquer posição adequada. Em uma modalidade da invenção, em compostos da fórmula I em que o anel A é um anel benzeno opcionalmente substituído, os substituintes que estão opcionalmente presentes nas posições 5 e 6 do anel indano compreendendo o referido anel benzeno representando A, são escolhidos da série consistindo em halogênio, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_2$-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-N(R^1)-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-N(R^{71})-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-N(R^1)-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^1-NH-$S(O)_2$-, R^1-N(R^1)-$S(O)_2$-, NC- e O_2N-. Em outra modalidade da invenção, em compostos da fórmula I em que o anel A é um anel benzeno opcionalmente substituído, os substituintes que estão opcionalmente presentes no anel A são escolhidos da série consistindo em halogênio, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_2$-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-N(R^1)-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-N(R^{71})-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-N(R^1)-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^1-NH-$S(O)_2$-, R^1-N(R^1)-$S(O)_2$-, NC- e O_2N-. Em outra modalidade da invenção, os substituintes em um anel benzeno ou um anel heterocíclico representando A são escolhidos da série consistindo em halogênio, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_2$-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-N(R^1)-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-N(R^{71})-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-

$N(R^{71})$-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-$N(R^1)$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^1-NH-$S(O)_2$-, R^1-$N(R^1)$-$S(O)_2$-, NC- e O_2N-, em outra modalidade da série consistindo em halogênio, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-$N(R^1)$-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-$N(R^{71})$-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, NC- e O_2N-, em outra modalidade da série consistindo em halogênio, R^1, R^1-O-, R^1-$S(O)_m$-, NC- e O_2N-, por exemplo da série consistindo em halogênio, (C_1-C_4)-alquila, (C_1-C_4)-alquil-O-, (C_1-C_4)-alquil-$S(O)_m$-, NC- e O_2N-, em outra modalidade da série consistindo em halogênio, R^1, R^1-O-, R^1-$S(O)_m$- e NC-, por exemplo, da série consistindo em halogênio, (C_1-C_4)-alquila, (C_1-C_4)-alquil-O-, (C_1-C_4)-alquil-$S(O)_m$- e NC-, em outra modalidade da série consistindo em halogênio, R^1, R^1-O- e NC-, por exemplo, da série consistindo em halogênio, (C_1-C_4)-alquila, (C_1-C_4)-alquil-O- e NC-, em outra modalidade da série consistindo em halogênio, R^1 e R^1-O-, por exemplo, da série consistindo em halogênio, (C_1-C_4)-alquila e (C_1-C_4)-alquil-O-. Em uma modalidade da invenção, os substituintes em um anel benzeno ou um anel heterocíclico representando A são escolhidos da série consistindo em halogênio e (C_1-C_4)-alquila. Em uma modalidade da invenção, o número de substituintes nitro (O_2N-) no anel A não é maior do que dois, em outra modalidade, não maior do que um. Em uma modalidade da invenção, o número total de grupos nitro em um composto da fórmula I não é maior do que dois.

No caso do anel A ser um anel benzeno, os compostos da fórmula I podem também ser representados pela fórmula Ia,

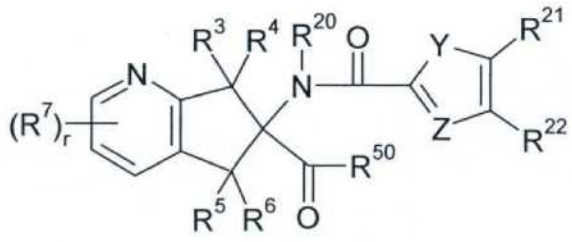


Ia

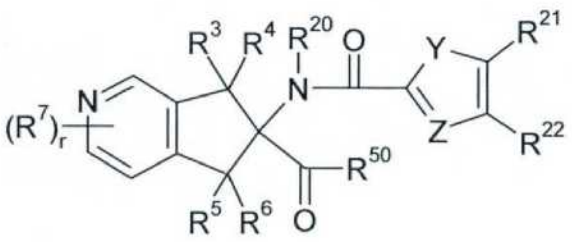
em que Y, Z, R^3 a R^6, R^{20} a R^{22} e R^{50} são definidos como nos compostos da fórmula I, R^7 é definido como os substituintes que estão opcionalmente presentes em um anel benzeno representando o anel A nos compostos da fórmula I, isto é R^7 é escolhido da série consistindo em halogênio, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_2$-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-,

R^1-N(R^1)-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-N(R^{71})-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-N(R^1)-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^1-NH-$S(O)_2$-, R^1-N(R^1)-$S(O)_2$-, NC-, O_2N-, fenila e Het, ou de qualquer um da outra série de substituintes indicados aqui, por exemplo da série consistindo em halogênio, (C_1-C_4)-alquila, (C_1-C_4)-alquil-O-, (C_1-C_4)-alquil-$S(O)_m$- e NC-, ou da série consistindo em halogênio e (C_1-C_4)-alquila, e o número r é 0, 1, 2, 3 ou 4, ou é 0, 1, 2 ou 3, ou é 0, 1 ou 2, ou é 0 ou 1. Em uma modalidade da invenção, o número r nos compostos da fórmula Ia é 0, isto é, o anel benzeno representado na fórmula Ia não transporta um substituinte R^7. Os substituintes R^7 podem estar presentes em qualquer um dos quatro átomos de carbono do anel benzeno representados na fórmula Ia que não são parte do anel de 5 membros fundido transportando os grupos R^3 a R^6. Todos os outros tais átomos de carbono do anel benzeno que não transportam um substituinte R^7, transportam átomos de hidrogênio. Isto é, no caso do número r ser 0, por exemplo, o anel benzeno transporta quatro átomos de hidrogênio.

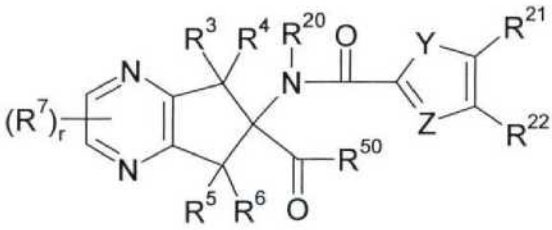
De uma maneira similar, no caso do anel A ser um anel piridina, um anel piridazina, um anel tiofeno, ou um anel ciclo-hexano, por exemplo, os compostos da fórmula I podem ser representados pelas fórmulas Ib-1, Ib-2, Ic, Id-1, Id-2 e Ie,



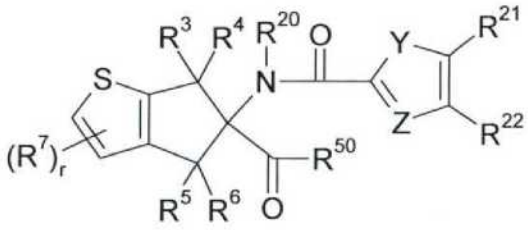
Ib-1



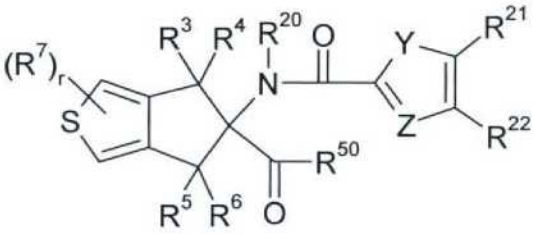
Ib-2



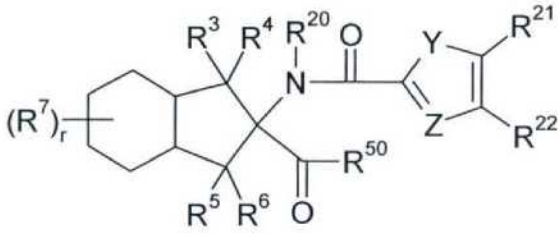
Ic



Id-1



Id-2



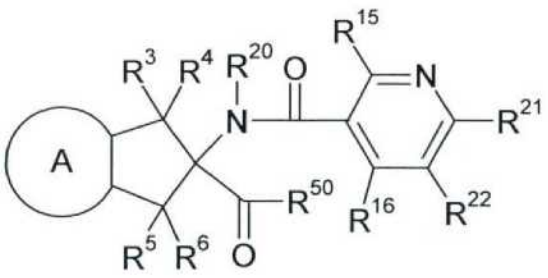
Ie

em que Y, Z, R^3 a R^6, R^{20} a R^{22} e R^{50} são definidos como nos compostos da fórmula I, R^7 é definido como os substituintes que estão opcionalmente presentes no anel A nos compostos da fórmula I, isto é no caso dos compostos das fórmulas Ib-1, Ib-2, Ic, Id-1 e Id-2, R^7 é escolhido da série consistindo em halogênio, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_2$-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-$N(R^1)$-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-$N(R^{71})$-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-$N(R^1)$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^1-NH-$S(O)_2$-, R^1-$N(R^1)$-$S(O)_2$-, NC-, O_2N-, fenila e Het, ou de qualquer um da outra série de substituintes indicados aqui, por exemplo, da série consistindo em halogênio, (C_1-C_4)-alquila, (C_1-C_4)-alquil-O-, (C_1-C_4)-alquil-$S(O)_m$- e NC-, ou da série consistindo em halogênio e (C_1-C_4)-alquila, e no caso dos compostos da fórmula Ie, R^7 é escolhido da série consistindo em flúor e (C_1-C_4)-alquila, e o número r é 0, 1, 2 ou 3, ou é 0, 1 ou 2, ou é 0 ou 1, no caso dos compostos das fórmulas Ib-1 e Ib-2, e é ou 0, 1 ou 2, ou é 0 ou 1, no caso dos compostos das fórmulas Ic, Id-1 e Id-2, e é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, ou é 0, 1, 2, 3 ou 4, ou é 0, 1 ou 2, por exemplo, no caso dos compostos da fórmula Ie. Em uma modalidade da invenção, o número r nos compostos das fórmulas Ib-1, Ib-2, Ic, Id-1, Id-2 e Ie é 0, isto é, o anel piridina, anel piridazina, anel tiofeno e anel ciclo-hexano

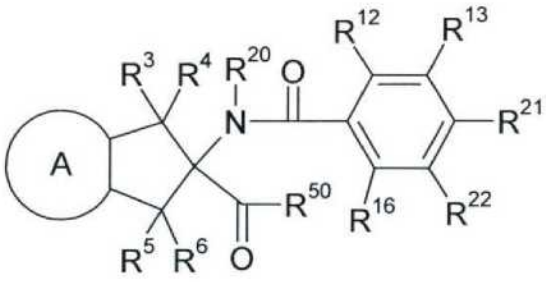
representados nas fórmulas não transportam um substituinte R^7. Os substituintes R^7 podem estar presentes em quaisquer átomos de anel de carbono, em particular átomos de anel de carbono que não são parte do anel de 5 membros fundido transportando os grupos R^3 a R^6. Nas posições em átomos de anel de carbono em que nenhum substituinte R^7 está presente, átomos de hidrogênio estão presentes.

No grupo $C(R^{12})=C(R^{13})$ representando o grupo divalente Y, o átomo de carbono transportando o grupo R^{13} é ligado ao átomo de carbono de anel transportando o grupo R^{21} e o átomo de carbono transportando o grupo R^{12} é ligado ao átomo de carbono de anel transportando o grupo $C(O)\text{-}N(R^{20})$. No grupo $N=C(R^{14})$, o átomo de carbono transportando o grupo R^{14} é ligado ao átomo de carbono de anel transportando o grupo R^{21} e o átomo de nitrogênio é ligado ao átomo de carbono de anel transportando o grupo $C(O)\text{-}N(R^{20})$. No grupo $C(R^{15})=N$, o átomo de nitrogênio é ligado ao átomo de carbono de anel transportando o grupo R^{21} e o átomo de carbono transportando o grupo R^{15} é ligado ao átomo de carbono de anel transportando o grupo $C(O)\text{-}N(R^{20})$. Em uma modalidade da invenção, Y é escolhido da série consistindo em S, $C(R^{12})=C(R^{13})$, $N=C(R^{14})$ e $C(R^{15})=N$, em outra modalidade da série consistindo em S, $C(R^{12})=C(R^{13})$ e $C(R^{15})=N$. Em uma modalidade da invenção, Y é escolhido da série consistindo em S e $C(R^{12})=C(R^{13})$, em outra modalidade da série consistindo em $C(R^{12})=C(R^{13})$ e $C(R^{15})=N$. Em outra modalidade da invenção, Y é $C(R^{12})=C(R^{13})$. Em outra modalidade da invenção, Y é $C(R^{15})=N$.

Em uma modalidade da invenção, o grupo trivalente Z é $C(R^{16})$. Em outra modalidade Z é $C(R^{16})$ e Y é escolhido da série consistindo em S, $C(R^{12})=C(R^{13})$ e $C(R^{15})=N$. Em outra modalidade Z é $C(R^{16})$ e Y é escolhido da série consistindo em S e $C(R^{12})=C(R^{13})$. Em outra modalidade Z é $C(R^{16})$ e Y é escolhido da série consistindo em $C(R^{15})=N$ e $C(R^{12})=C(R^{13})$. Nesta última modalidade, o anel aromático nos compostos da fórmula I compreendendo os membros de anel Y e Z é um anel piridina ou um anel benzeno, respectivamente, e os compostos da fórmula I são compostos da fórmula If ou da fórmula Ig,

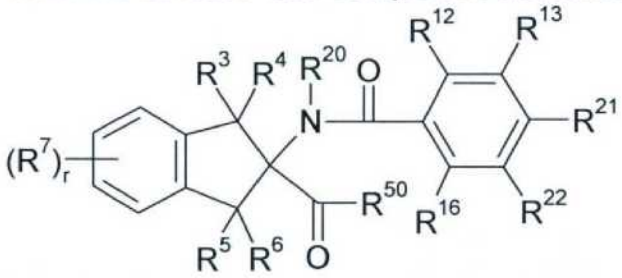


If



Ig

em que A, R^3 a R^6, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16}, R^{20} a R^{22} e R^{50} são definidos como nos compostos da fórmula I ou têm quaisquer de seus outros significados indicados. Em uma modalidade da invenção, o grupo Z é $C(R^{16})$ e o grupo Y é S. Em outra modalidade da invenção, o grupo Z é $C(R^{16})$ e o grupo Y é $C(R^{15})=N$. Em outra modalidade da invenção, o grupo Z é $C(R^{16})$ e o grupo Y é $C(R^{12})=C(R^{13})$, isto é, nesta modalidade os compostos da fórmula I são compostos da fórmula Ig. Em outra modalidade da invenção, nos compostos da fórmula Ia o grupo Z é $C(R^{16})$ e o grupo Y é $C(R^{12})=C(R^{13})$, isto é, compostos desta modalidade são compostos da fórmula Ih,



Ih

em que R^3 a R^6, R^{12}, R^{13}, R^{16}, R^{20} a R^{22} e R^{50} são definidos como nos compostos da fórmula I ou têm quaisquer de seus outros significados indicados. R^7 e r nos compostos da fórmula Ih são definidos como nos compostos da fórmula Ia e, como nos compostos da fórmula Ia, os substituintes R^7 podem estar presentes em qualquer um dos quatro átomos de carbono do anel benzeno fundido representado na fórmula Ih que não são parte do anel de 5 membros fundido transportando os grupos R^3 a R^6, e todos os outros tais átomos de carbono do anel benzeno que não transportam um substituinte R^7 transportam átomos de hidrogênio. Todas as explicações sobre grupos e todas as definições e modalidades especificadas acima ou abaixo

com respeito aos compostos da fórmula I aplicam-se correspondentemente aos compostos de todas as fórmulas que representam subgrupos dos compostos da fórmula I, incluindo os compostos das fórmulas Ia a Ih.

Em uma modalidade da invenção, R^0 é escolhido da série consistindo em hidrogênio e (C_1-C_4)-alquila, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio e metila. Em uma modalidade da invenção, R^0 é hidrogênio. Em outra modalidade da invenção R^0 é (C_1-C_4)-alquila, por exemplo, metila.

Em uma modalidade da invenção, R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} e R^{58} são, independentemente de cada outro grupo R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} e R^{58}, escolhidos da série consistindo em (C_1-C_6)-alquila, (C_2-C_4)-alquenila, (C_2-C_4)-alquinila, (C_3-C_7)-cicloalquila e (C_3-C_7)-cicloalquil-(C_1-C_2)-alquil-, em outra modalidade da série consistindo em (C_1-C_4)-alquila, (C_2-C_4)-alquenila, (C_2-C_4)-alquinila, (C_3-C_7)-cicloalquila e (C_3-C_7)-cicloalquil-(C_1-C_2)-alquil-, em outra modalidade da série consistindo em (C_1-C_6)-alquila, (C_3-C_7)-cicloalquila e (C_3-C_7)-cicloalquil-(C_1-C_2)-alquil-, em outra modalidade da série consistindo em (C_1-C_4)-alquila, (C_3-C_7)-cicloalquila e (C_3-C_7)-cicloalquil-(C_1-C_2)-alquil-, em outra modalidade da série consistindo em (C_1-C_6)-alquila, (C_3-C_7)-cicloalquila e (C_3-C_7)-cicloalquil-CH_2-alquil-, em outra modalidade da série consistindo em (C_1-C_6)-alquila e (C_3-C_7)-cicloalquila, em outra modalidade da série consistindo em (C_1-C_4)-alquila e (C_3-C_7)-cicloalquila, que são todos opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes R^{70}, em que nestes grupos além de quaisquer substituintes R^{70} um ou mais substituintes flúor estão opcionalmente presentes e em grupos cicloalquila um ou mais substituintes (C_1-C_4)-alquila estão opcionalmente presentes como aplica-se a grupos alquila, alquenila, alquinila e cicloalquila em geral. Em uma modalidade da invenção, R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} e R^{58} são, independentemente de cada outro grupo R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} e R^{58}, escolhidos da série consistindo em (C_1-C_6)-alquila, em outra modalidade da série consistindo em (C_1-C_4)-alquila, que são todos opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes R^{70}. Em uma modalidade da

invenção, grupos (C_3-C_7)-cicloalquila ocorrendo em R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} e R^{58} são, independentemente de cada outro grupo R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} e R^{58}, (C_3-C_6)-cicloalquila, em outra modalidade (C_3-C_4)-cicloalquila, por exemplo, ciclopropila, em outra modalidade (C_5-C_6)-cicloalquila, por exemplo ciclo-hexila. Em uma modalidade da invenção, o número de substituintes R^{70} em quaisquer dos grupos R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} e R^{58} é, independentemente de cada outro grupo R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} e R^{58}, 0, 1, 2, 3 ou 4, em outra modalidade 0, 1, 2 ou 3, em outra modalidade 0, 1 ou 2, em outra modalidade 0 ou 1. Em uma modalidade da invenção, quaisquer dos grupos R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} e R^{58}, independentemente de cada outro grupo R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} e R^{58}, não transportam um substituinte R^{70}, porém meramente são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes flúor e, no caso de grupos cicloalquila, um ou mais substituintes (C_1-C_4)-alquila. Em outra modalidade da invenção, quaisquer dos grupos R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} e R^{58}, independentemente de cada outro grupo R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} e R^{58}, não transportam nem um substituinte R^{70} nem substituintes flúor nem, no caso de grupos cicloalquila, substituintes (C_1-C_4)-alquila.

Em uma modalidade da invenção, um grupo fenil-(C_1-C_4)-alquil- representando R^3 ou R^5 é um grupo benzila em que a porção fenila é opcionalmente substituída como indicado com respeito a grupos fenila em geral. Em uma modalidade da invenção, um dos grupos R^3 e R^5 é escolhido da série consistindo em hidrogênio, (C_1-C_4)-alquila, fenil-(C_1-C_4)-alquil-, fenila e hidróxi e o outro dos grupos R^3 e R^5 é escolhido da série consistindo em hidrogênio, (C_1-C_4)-alquila, fenil-(C_1-C_4)-alquil- e fenila. Em uma modalidade da invenção, os grupos R^3 e R^5 são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em hidrogênio, (C_1-C_4)-alquila, fenil-(C_1-C_4)-alquil- e fenila. Em outra modalidade, R^3 e R^5 são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em hidrogênio e (C_1-C_4)-alquila, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio e metila. Em outra modalidade, R^3 e R^5 são hidrogênio.

Em uma modalidade da invenção, R^4 e R^6 são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em hidrogênio e metila. Em outra modalidade, R^4 e R^6 são hidrogênio.

Em uma modalidade da invenção, R^3 e R^4 são idênticos e são escolhidos da série consistindo em hidrogênio e metila, em outra modalidade eles são ambos hidrogênio. Em outra modalidade, R^5 e R^6 são idênticos e são escolhidos da série consistindo em hidrogênio e metila, e em outra modalidade eles são ambos hidrogênio. Em outra modalidade R^3, R^4, R^5 e R^6 são todos idênticos e são escolhidos da série consistindo em hidrogênio e metila. Em outra modalidade, R^3, R^4, R^5 e R^6 todos são hidrogênio.

Em uma modalidade da invenção, R^{10} é escolhido da série consistindo em hidrogênio e metila. Em outra modalidade, R^{10} é hidrogênio. Em outra modalidade da invenção, R^{10} é (C_1-C_4)-alquila, por exemplo, metila.

Em uma modalidade da invenção, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} e R^{16} são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em hidrogênio, halogênio, (C_1-C_4)-alquila, (C_1-C_4)-alquil-O-, (C_1-C_4)-alquil-$S(O)_m$-, H_2N-, (C_1-C_4)-alquil-NH-, (C_1-C_4)-alquil-N((C_1-C_4)-alquil)-, NC- e O_2N-, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, halogênio, (C_1-C_4)-alquila, (C_1-C_4)-alquil-O-, NC- e O_2N-, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, halogênio, (C_1-C_4)-alquila, (C_1-C_4)-alquil-O- e O_2N-, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, halogênio, (C_1-C_4)-alquila, (C_1-C_4)-alquil-O- e NC-, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, halogênio, (C_1-C_4)-alquila e (C_1-C_4)-alquil-O-, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, halogênio e (C_1-C_4)-alquila. Em uma modalidade da invenção, R^{12} e R^{13} são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em hidrogênio, halogênio, (C_1-C_4)-alquila, (C_1-C_4)-alquil-O- e NC-, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, halogênio, (C_1-C_4)-alquila e NC-, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, halogênio e NC-, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio e halogênio, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, cloro e flúor, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio e flúor. Em uma modalidade da invenção, R^{12} é hidrogênio e R^{13}

é flúor ou R^{12} é flúor e R^{13} é hidrogênio. Em outra modalidade R^{12} e R^{13} são hidrogênio. Em uma modalidade da invenção, R^{14} e R^{15} são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em hidrogênio, halogênio, (C_1-C_4)-alquila e (C_1-C_4)-alquil-O-, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, halogênio e (C_1-C_4)-alquila, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio e halogênio, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, cloro e flúor. Em outra modalidade da invenção, R^{14} e R^{15} são hidrogênio. Em uma modalidade da invenção, R^{16} é escolhido da série consistindo em hidrogênio, halogênio, (C_1-C_4)-alquila e (C_1-C_4)-alquil-O-, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, halogênio e (C_1-C_4)-alquila, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio e halogênio, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, cloro e flúor. Em outra modalidade da invenção, R^{16} é hidrogênio.

Em uma modalidade da invenção, R^{20} é escolhido da série consistindo em hidrogênio e metila. Em outra modalidade R^{20} é hidrogênio. Em outra modalidade R^{20} é (C_1-C_4)-alquila, por exemplo metila.

Em uma modalidade da invenção, o grupo R^{21} é um grupo da fórmula II, isto é da fórmula R^{24}-R^{23}-, que é ligado ao restante da molécula através da porção R^{23} como é simbolizado com respeito a este grupo e em geral por um hífen terminal representando a ligação livre, e o grupo R^{22} é escolhido da série consistindo em hidrogênio, halogênio, R^{30}, HO-, R^{30}-O-, R^{30}-C(O)-O-, R^{30}-S(O)$_2$-O-, R^{30}-S(O)$_m$-, H_2N-, R^{30}-NH-, R^{30}-N(R^{30})-, R^{30}-C(O)-NH-, R^{30}-C(O)-N(R^{71})-, R^{30}-S(O)$_2$-NH-, R^{30}-S(O)$_2$-N(R^{71})-, R^{30}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{30}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{30}-NH-C(O)-, R^{30}-N(R^{30})-C(O)-, H_2N-S(O)$_2$-, R^{30}-NH-S(O)$_2$-, R^{30}-N(R^{30})-S(O)$_2$-, NC-, O_2N- e Het^1. Em outra modalidade, o grupo R^{22} é um grupo da fórmula II e o grupo R^{21} é escolhido da série consistindo em hidrogênio, halogênio, R^{30}, HO-, R^{30}-O-, R^{30}-C(O)-O-, R^{30}-S(O)$_2$-O-, R^{30}-S(O)$_m$-, H_2N-, R^{30}-NH-, R^{30}-N(R^{30})-, R^{30}-C(O)-NH-, R^{30}-C(O)-N(R^{71})-, R^{30}-S(O)$_2$-NH-, R^{30}-S(O)$_2$-N(R^{71})-, R^{30}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{30}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{30}-NH-C(O)-, R^{30}-N(R^{30})-C(O)-, H_2N-S(O)$_2$-, R^{30}-NH-S(O)$_2$-, R^{30}-N(R^{30})-S(O)$_2$-, NC-, O_2N- e Het^1.

Em uma modalidade da invenção, o um dos grupos R^{21} e R^{22}

que não é um grupo da fórmula II, é escolhido da série consistindo em hidrogênio, halogênio, R^{30}, R^{30}-O-, R^{30}-C(O)-O-, R^{30}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{30}-NH-, R^{30}-$N(R^{30})$-, R^{30}-C(O)-NH-, R^{30}-C(O)- e NC-, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, halogênio, (C_1-C_4)-alquila, HO-(C_1-C_4)-alquil-, (C_1-C_4)-alquil-O-, (C_1-C_4)-alquil-$S(O)_m$-, H_2N-, (C_1-C_4)-alquil-NH-, di$((C_1-C_4)$-alquil)N-, (C_1-C_4)-alquil-C(O)- e NC-, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, halogênio, (C_1-C_4)-alquila, HO-(C_1-C_4)-alquil-, (C_1-C_4)-alquil-O-, (C_1-C_4)-alquil-$S(O)_m$-, (C_1-C_4)-alquil-C(O)- e NC-, em outra modalidade da série consistindo em halogênio, (C_1-C_4)-alquila, HO-(C_1-C_4)-alquil-, (C_1-C_4)-alquil-O-, (C_1-C_4)-alquil-$S(O)_m$-, H_2N-, (C_1-C_4)-alquil-NH-, di$((C_1-C_4)$-alquil)N-, (C_1-C_4)-alquil-C(O)- e NC-, em outra modalidade da série consistindo em (C_1-C_4)-alquila, HO-(C_1-C_4)-alquil-, (C_1-C_4)-alquil-O-, (C_1-C_4)-alquil-$S(O)_m$-, H_2N-, (C_1-C_4)-alquil-NH-, di$((C_1-C_4)$-alquil)N-, (C_1-C_4)-alquil-C(O)- e NC-, em outra modalidade da série consistindo em (C_1-C_4)-alquila, HO-(C_1-C_4)-alquil-, (C_1-C_4)-alquil-O-, (C_1-C_4)-alquil-$S(O)_m$-, (C_1-C_4)-alquil-NH-, di$((C_1-C_4)$-alquil)N- e (C_1-C_4)-alquil-C(O)-. Em uma modalidade da invenção, o um dos grupos R^{21} e R^{22} que não é um grupo da fórmula II, é escolhido da série consistindo em (C_1-C_4)-alquila, (C_1-C_4)-alquil-O-, (C_1-C_4)-alquil-$S(O)_m$-, (C_1-C_4)-alquil-NH- e di$((C_1-C_4)$-alquil)N-, em outra modalidade da série consistindo em (C_1-C_4)-alquila, (C_1-C_4)-alquil-O- e (C_1-C_4)-alquil-$S(O)_m$-, em outra modalidade da série consistindo em (C_1-C_4)-alquil-O- e (C_1-C_4)-alquil-$S(O)_m$-. Em outra modalidade, o um dos grupos R^{21} e R^{22} que não é um grupo da fórmula II, é escolhido da série consistindo em (C_1-C_4)-alquila, HO-(C_1-C_4)-alquil-, (C_1-C_4)-alquil-O- e (C_1-C_4)-alquil-C(O)-, em outra modalidade da série consistindo em (C_1-C_4)-alquila, HO-(C_1-C_4)-alquil- e (C_1-C_4)-alquil-O-, em outra modalidade da série consistindo em (C_1-C_4)-alquila e (C_1-C_4)-alquil-O-. Em outra modalidade, o um dos grupos R^{21} e R^{22} que não é um grupo da fórmula II, é (C_1-C_4)-alquil-O-, por exemplo, metóxi ou etóxi.

Em uma modalidade da invenção, no caso do grupo R^{21} ser um grupo da fórmula II, o grupo R^{22} é escolhido da série consistindo em (C_1-C_4)-alquila e (C_1-C_4)-alquil-O-, e em outra modalidade é (C_1-C_4)-alquil-O-, e no caso do grupo R^{22} ser um grupo da fórmula II, o grupo R^{21} é escolhido da

série consistindo em hidrogênio, halogênio, R^{30}, HO-, R^{30}-O-, R^{30}-C(O)-O-, R^{30}-$S(O)_2$-O-, R^{30}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{30}-NH-, R^{30}-$N(R^{30})$-, R^{30}-C(O)-NH-, R^{30}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{30}-$S(O)_2$-NH-, R^{30}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{30}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{30}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{30}-NH-C(O)-, R^{30}-$N(R^{30})$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{30}-NH-$S(O)_2$-, R^{30}-$N(R^{30})$-$S(O)_2$-, NC-, O_2N- e Het^1, ou é definido como em quaisquer das modalidades ou outras definições de R^{21} especificadas aqui.

O número de membros de cadeia em uma cadeia representando R^{23} pode ser 1, 2, 3, 4 ou 5. Em uma modalidade da invenção, o grupo divalente R^{23} é uma ligação direta, isto é, o grupo R^{24} é diretamente ligado ao anel compreendendo os grupos Y e Z que é representado na fórmula I. Em outra modalidade R^{23} é uma ligação direta ou uma cadeia consistindo em 1, 2, 3 ou 4 membros de cadeia. Em outra modalidade R^{23} é uma ligação direta ou uma cadeia consistindo em 2, 3 ou 4 membros de cadeia, em outra modalidade a ligação direta ou uma cadeia consistindo em 2 ou 3 membros de cadeia, em outra modalidade a ligação direta ou uma cadeia consistindo em 3 membros de cadeia, em que nestas modalidades os membros de cadeia são definidos como acima ou abaixo. Em outra modalidade, R^{23} é uma cadeia consistindo em 1, 2, 3, 4 ou 5 membros de cadeia, em outra modalidade, uma cadeia consistindo em 1, 2, 3 ou 4 membros de cadeia, em outra modalidade, uma cadeia consistindo em 2, 3 ou 4 membros de cadeia, em outra modalidade, uma cadeia consistindo em 2 ou 3 membros de cadeia, em outra modalidade, uma cadeia consistindo em 3 membros de cadeia, em que nestas modalidades os membros de cadeia são definidos como acima ou abaixo. Em uma modalidade da invenção, zero ou um dos membros de cadeia em uma cadeia representando R^{23} é um membro de cadeia hetero, e, em outra modalidade, um dos membros de cadeia em uma cadeia representando R^{23} é um membro de cadeia hetero, em que nestas modalidades os membros de cadeia hetero são definidos como acima ou abaixo. Em outra modalidade da invenção, nenhum dos membros de cadeia em uma cadeia representando R^{23} é um membro de cadeia hetero. Em uma modalidade da invenção, os membros de cadeia hetero em uma cadeia representando R^{23} são escolhidos da série consistindo em $N(R^{25})$, O, S e $S(O)_2$. Em outra mo-

dalidade da invenção, os membros de cadeia hetero em uma cadeia representando R^{23} são escolhidos da série consistindo em $N(R^{25})$, O e S, em outra modalidade da série consistindo em $N(R^{25})$ e O, em outra modalidade da série consistindo em O e S, em outra modalidade da série consistindo em $N(R^{25})$, O e $S(O)_2$, em outra modalidade da série consistindo em $N(R^{25})$ e $S(O)_2$, em outra modalidade da série consistindo em O e $S(O)_2$. Em outra modalidade da invenção, os membros de cadeia hetero que podem estar presentes em uma cadeia representando R^{23}, são O (oxigênio), e em outra modalidade os membros de cadeia hetero que podem estar presentes em uma cadeia representando R^{23}, são $N(R^{25})$. Em outra modalidade da invenção, zero ou um membro de cadeia hetero está presente em uma cadeia representando R^{23} que é O (oxigênio), e em outra modalidade um membro de cadeia hetero está presente que é O. Em outra modalidade da invenção, zero ou um membro de cadeia hetero está presente em uma cadeia representando R^{23} que é $N(R^{25})$, e em outra modalidade um membro de cadeia hetero está presente que é $N(R^{25})$.

Membros de cadeia hetero em uma cadeia representando R^{23} podem estar presentes em quaisquer posições da cadeia contanto que a porção resultante cumpra com os pré-requisitos especificados acima com respeito a R^{23} e os compostos da invenção em geral. No caso de dois grupos adjacentes $C(R^{26})(R^{26})$ em uma cadeia representando R^{23} estarem conectados a cada outro por uma ligação dupla ou ligação tripla, em uma modalidade da invenção membros de cadeia hetero não estão presentes nas posições adjacentes a uma tal ligação dupla ou ligação tripla. Membros de cadeia hetero podem estar presentes em qualquer uma extremidade ou em ambas extremidades da cadeia, e podem desse modo ser diretamente ligados ao grupo R^{24} e/ou ao anel compreendendo os grupos Y e Z que é representado na fórmula I, e/ou dentro da cadeia. No caso de um ou dois membros de cadeia hetero estarem presentes em uma cadeia representando R^{23}, em uma modalidade da invenção pelo menos um dos membros de cadeia terminais é um membro de cadeia hetero, e em outra modalidade o membro de cadeia terminal que é ligado ao grupo R^{24} é um membro de cadeia hete-

ro, e em outra modalidade o membro de cadeia terminal que é ligado ao anel compreendendo os grupos Y e Z é um membro de cadeia hetero. Em uma modalidade da invenção, um dos membros de cadeia em uma cadeia representando R^{23} é um membro de cadeia hetero e este membro de cadeia hetero é o membro de cadeia terminal ligado ao grupo R^{24}. Em outra modalidade, um dos membros de cadeia em uma cadeia representando R^{23} é um membro de cadeia hetero e este membro de cadeia hetero é o membro de cadeia terminal ligado ao anel compreendendo os grupos Y e Z que é representado na fórmula I.

Se dois grupos adjacentes $C(R^{26})(R^{26})$ dentro de uma cadeia representando R^{23} são conectados a cada outro por uma ligação dupla ou uma ligação tripla, a cadeia desse modo compreende um grupo divalente insaturado da fórmula $-C(R^{26})=C(R^{26})-$, em que R^{26} é definido como acima e em uma modalidade da invenção é escolhido da série consistindo em hidrogênio e (C_1-C_4)-alquila, ou um grupo insaturado da fórmula $-C\equiv C-$. Membros de cadeia que não são conectados a cada outro por uma ligação dupla ou ligação tripla, são conectados a cada outro por uma ligação simples. Se uma ligação dupla está presente entre dois grupos adjacentes $C(R^{26})(R^{26})$, um dos grupos R^{26} em cada dos dois grupos adjacentes $C(R^{26})(R^{26})$ pode ser considerado como sendo uma ligação livre, as duas ligações livres juntam-se em seguida formando uma segunda ligação entre os respectivos átomos de carbono. Se uma ligação tripla está presente entre dois grupos adjacentes $C(R^{26})(R^{26})$, ambos grupos R^{26} em cada dos dois grupos adjacentes $C(R^{26})(R^{26})$ podem ser considerados como sendo uma ligação livre, os dois pares de ligações livres juntam-se em seguida formando uma segunda e uma terceira ligação entre os respectivos átomos de carbono. Em uma modalidade da invenção, o referido grupo insaturado está presente não mais do que uma vez em uma cadeia representando R^{23}. O referido grupo insaturado pode estar presente em qualquer posição de uma cadeia representando R^{23} e ocorrer em qualquer uma extremidade da cadeia, e pode desse modo ser ligado diretamente ao grupo R^{24} e/ou ao anel compreendendo os grupos Y e Z que é representado na fórmula I, ou ocorrer dentro da cadeia. Em uma

modalidade da invenção, o referido grupo insaturado não é adjacente a um membro de cadeia hetero. Em uma modalidade da invenção, uma cadeia representando R^{23} não contém uma ligação dupla ou ligação tripla. Em outra modalidade é possível para dois grupos adjacentes $C(R^{26})(R^{26})$ serem conectados a cada outro por uma ligação dupla. Em outra modalidade é possível para dois grupos adjacentes $C(R^{26})(R^{26})$ serem conectados a cada outro por uma ligação tripla. Em outra modalidade dois grupos adjacentes $C(R^{26})(R^{26})$ são conectados a cada outro por uma ligação tripla, isto é, nesta modalidade uma cadeia representando R^{23} compreende uma ligação tripla. Em uma outra modalidade, o grupo R^{23} é um grupo da fórmula -C≡C-.

Em uma modalidade da invenção, R^{23} é escolhido de uma ligação direta e de qualquer uma ou mais das cadeias que estão presentes nos seguintes exemplos de grupos da fórmula II, cujos grupos são ligados ao anel compreendendo os grupos Y e Z que é representado na fórmula I pela ligação livre representada pelo hífen terminal, e de cujos grupos da fórmula II os grupos R^{23} por si próprios são obtidos removendo-se o grupo R^{24}:

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

em que nestes grupos da fórmula II os grupos R^{24}, R^{25} e R^{26} são definidos como acima ou abaixo.

Em uma modalidade da invenção, R^{24} é escolhido da série consistindo em R^{31}, R^{31}-O-, R^{31}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{31}-NH-, R^{31}-$N(R^{31})$-, R^{31}-C(O)-NH-, R^{31}-C(O)-$N(R^{71})$-, HO-C(O)-, R^{31}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{31}-NH-C(O)-, R^{31}-$N(R^{31})$-C(O)-, NC- e um anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico, de 3 membros a 10 membros, em outra modalidade da série consistindo em R^{31},

R^{31}-O-, R^{31}-S(O)$_m$-, NC- e um anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico, de 3 membros a 10 membros, em outra modalidade da série consistindo em R^{31}, R^{31}-O- e um anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico, de 3 membros a 10 membros, em outra modalidade da série consistindo em (C_1-C_6)-alquila, (C_1-C_6)-alquil-O- e um anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico, de 3 membros a 10 membros, em que em todas estas modalidades o anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico, de 3 membros a 10 membros é definido como acima ou abaixo e é saturado ou insaturado e contém 0, 1, 2 ou 3 membros de heteroanel idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em N, N(R^{32}), O, S, S(O) e S(O)$_2$ e é opcionalmente substituído em átomos de anel de carbono por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em halogênio, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-C(O)-O-, R^{33}-S(O)$_2$-O-, R^{33}-S(O)$_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-N(R^{33})-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-N(R^{71})-, R^{33}-S(O)$_2$-NH-, R^{33}-S(O)$_2$-N(R^{71})-, H_2N-S(O)$_2$-NH-, R^{33}-NH-S(O)$_2$-NH-, R^{33}-N(R^{33})-S(O)$_2$-NH-, H_2N-S(O)$_2$-N(R^{71})-, R^{33}-NH-S(O)$_2$-N(R^{71})-, R^{33}-N(R^{33})-S(O)$_2$-N(R^{71})-, R^{33}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-N(R^{33})-C(O)-, H_2N-S(O)$_2$-, R^{33}-NH-S(O)$_2$-, R^{33}-N(R^{33})-S(O)$_2$-, NC-, O_2N-, oxo, fenila e Het, ou tem qualquer um de seus outros significados indicados aqui. Em outra modalidade da invenção, R^{24} é um anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico, de 3 membros a 10 membros que é definido como acima ou abaixo e é saturado ou insaturado e contém 0, 1, 2 ou 3 membros de heteroanel idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em N, N(R^{32}), O, S, S(O) e S(O)$_2$, cujo anel é opcionalmente substituído em átomos de anel de carbono por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em halogênio, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-C(O)-O-, R^{33}-S(O)$_2$-O-, R^{33}-S(O)$_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-N(R^{33})-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-N(R^{71})-, R^{33}-S(O)$_2$-NH-, R^{33}-S(O)$_2$-N(R^{71})-, H_2N-S(O)$_2$-NH-, R^{33}-NH-S(O)$_2$-NH-, R^{33}-N(R^{33})-S(O)$_2$-NH-, H_2N-S(O)$_2$-N(R^{71})-, R^{33}-NH-S(O)$_2$-N(R^{71})-, R^{33}-N(R^{33})-S(O)$_2$-N(R^{71})-, R^{33}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-N(R^{33})-C(O)-, H_2N-S(O)$_2$-, R^{33}-NH-S(O)$_2$-, R^{33}-N(R^{33})-S(O)$_2$-, NC-, O_2N-, oxo, fenila e Het, ou tem qualquer um de seus outros significados indicados aqui.

Em uma modalidade da invenção, um anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico, de 3 membros a 10 membros representando R^{24} é um anel monocíclico ou bicíclico, e em outra modalidade é um anel monocíclico, cujos anéis são todos opcionalmente substituídos como indicado acima ou abaixo. Em uma modalidade da invenção, um anel monocíclico representando R^{24} é de 3 membros a 7 membros, em outra modalidade 3 membros ou 5 membros a 7 membros, em outra modalidade 3 membros, 5 membros ou 6 membros, em outra modalidade 5 membros ou 6 membros, em outra modalidade 6 membros, cujos anéis são todos opcionalmente substituídos como indicado acima ou abaixo. Em uma modalidade da invenção, um anel bicíclico ou tricíclico representando R^{24} é de 7 membros a 10 membros, cujos anéis são todos opcionalmente substituídos como indicado acima ou abaixo. Em uma modalidade da invenção, um anel representando R^{24} é um anel saturado ou um anel insaturado incluindo um anel parcialmente insaturado, isto é não aromático que contém zero, uma, duas ou três, por exemplo, zero, uma ou duas ligações duplas, dentro do anel, ou um anel aromático, cujos anéis são todos opcionalmente substituídos como indicado acima ou abaixo. Em outra modalidade, um anel representando R^{24} é um anel saturado ou um anel parcialmente insaturado que contém zero, uma, duas ou três, por exemplo, zero, uma ou duas ligações duplas dentro do anel, cujos anéis são todos opcionalmente substituídos como indicado acima ou abaixo. Em outra modalidade da invenção, um anel representando R^{24} é um anel aromático, em outra modalidade, um anel aromático escolhido de benzeno, heterociclos monocíclicos de 5 membros e 6 membros aromáticos, naftaleno e heterociclos bicíclicos de 9 membros e 10 membros aromáticos, em outra modalidade um anel aromático escolhido de benzeno e heterociclos monocíclicos de 5 membros e 6 membros aromáticos, em outra modalidade um anel aromático escolhido de benzeno e tiofeno, cujos anéis são todos opcionalmente substituídos como indicado acima ou abaixo. Em outra modalidade, um anel representando R^{24} é um anel benzeno que é opcionalmente substituído como indicado acima ou abaixo, isto é pelos substituintes especificados acima ou abaixo com respeito ao anel de 3 membros a 10 membros representando

R^{24}. Em termos de resíduos, nesta última modalidade, R^{24} é um grupo fenila que é opcionalmente substituído como indicado acima ou abaixo, isto é pelos substituintes especificados acima ou abaixo com respeito ao anel de 3 membros a 10 membros representando R^{24}.

Em uma modalidade da invenção, o número de membros de heteroanel que pode estar presente em um anel de 3 membros a 10 membros representando R^{24} é 0, 1 ou 2, em outra modalidade da invenção o número de membros de heteroanel é 0 ou 1, e em outra modalidade da invenção o número de membros de heteroanel é 0 (zero), isto é, nesta última modalidade de um anel de 3 membros a 10 membros representando R^{24} é um anel carbocíclico, cujos anéis são todos opcionalmente substituídos como indicado acima ou abaixo. Em uma modalidade da invenção, os membros de heteroanel que podem estar presentes em um anel de 3 membros a 10 membros representando R^{24} são escolhidos de N, N(R^{32}), O, S e $S(O)_2$, em outra modalidade de N, N(R^{32}), O e S, em outra modalidade de N, O e S, em outra modalidade de N(R^{32}), O e S, em outra modalidade de N e S.

Em uma modalidade da invenção, o número de substituintes que estão opcionalmente presentes em átomos de anel de carbono em um anel de 3 membros a 10 membros representando R^{24} é 1, 2, 3, 4, ou 5, em outra modalidade o número de substituintes que estão opcionalmente presentes em átomos de anel de carbono é 1, 2, 3 ou 4, em outra modalidade o número de substituintes que estão opcionalmente presentes em átomos de anel de carbono é 1, 2 ou 3, em outra modalidade o número de substituintes que estão opcionalmente presentes em átomos de anel de carbono é 1 ou 2.

Em uma modalidade da invenção, os substituintes que estão opcionalmente presentes em átomos de anel de carbono em um anel de 3 membros a 10 membros representando R^{24}, incluindo um anel benzeno ou um grupo fenila, respectivamente, representando R^{24}, são escolhidos da série consistindo em halogênio, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-N(R^{33})-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-N(R^{71})-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-N(R^{71})-, H_2N-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-N(R^{33})-$S(O)_2$-NH-, H_2N-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^{33}-N(R^{33})-$S(O)_2$-N(R^{71})-,

HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-N(R^{33})-C(O)-, NC-, oxo, fenila e Het, em outra modalidade da série consistindo em halogênio, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-N(R^{33})-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-N(R^{71})-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-N(R^{71})-, H_2N-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-N(R^{33})-$S(O)_2$-NH-, H_2N-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^{33}-N(R^{33})-$S(O)_2$-N(R^{71})-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-N(R^{33})-C(O)- e NC-, em outra modalidade da série consistindo em halogênio, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-N(R^{33})-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, H_2N-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-N(R^{33})-$S(O)_2$-NH-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-N(R^{33})-C(O)- e NC-, em outra modalidade da série consistindo em halogênio, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-N(R^{33})-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, H_2N-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-N(R^{33})-$S(O)_2$-NH-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-N(R^{33})-C(O)- e NC-, em outra modalidade da série consistindo em halogênio, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-N(R^{33})-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-N(R^{33})-C(O)- e NC-, em outra modalidade da série consistindo em halogênio, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-N(R^{33})-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-N(R^{71})-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-N(R^{71})-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-N(R^{33})-C(O)- e NC-, em outra modalidade da série consistindo em halogênio, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-N(R^{71})-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-N(R^{71})-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-N(R^{33})-C(O)- e NC-, em outra modalidade da série consistindo em halogênio, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-N(R^{33})-C(O)- e NC-, em outra modalidade da série consistindo em halogênio, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-N(R^{33})-C(O)- e NC-, em outra modalidade da série consistindo em halogênio, R^{33}, R^{33}-O- e NC-, em outra modalidade da série consistindo em halogênio, R^{33} e R^{33}-O-, em outra modalidade da série consistindo em halogênio e R^{33}, em que em todas estas modalidades R^{33} e R^{71} são definidos

como indicado acima ou abaixo e R^{33} é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes R^{70}. Em uma modalidade da invenção, os grupos R^{33} nestes substituintes em um anel representando R^{24} são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em (C_1-C_6)-alquila, (C_3-C_7)-cicloalquila e (C_3-C_7)-cicloalquil-(C_1-C_4)-alquil-, em outra modalidade da série consistindo em (C_1-C_6)-alquila, (C_3-C_6)-cicloalquila e (C_3-C_6)-cicloalquil-(C_1-C_2)-alquil-, em outra modalidade da série consistindo em (C_1-C_6)-alquila, (C_3-C_6)-cicloalquila e (C_3-C_6)-cicloalquil-CH_2-, em outra modalidade da série consistindo em (C_1-C_6)-alquila, ciclopropila e ciclopropil-CH_2-, por exemplo da série consistindo em (C_1-C_6)-alquila, em outra modalidade da série consistindo em (C_1-C_4)-alquila, ciclopropila e ciclopropil-CH_2-, por exemplo da série consistindo em (C_1-C_4)-alquila. Em uma modalidade da invenção, o número de substituintes R^{70}, que estão opcionalmente presentes nestes grupos R^{33} além de quaisquer substituintes flúor e, no caso de grupos cicloalquila, quaisquer substituintes (C_1-C_4)-alquila, é independentemente um do outro 0, 1, 2 ou 3, em outra modalidade 0, 1 ou 2, em outra modalidade 0 ou 1, em outra modalidade 0. Em uma modalidade da invenção, os substituintes R^{70} nestes grupos R^{33} são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, H_2N-, R^{71}-NH-, R^{71}-N(R^{71})-, R^{71}-C(O)-NH-, R^{71}-C(O)-N(R^{71})-, R^{71}-$S(O)_2$-NH- e R^{71}-$S(O)_2$-N(R^{71})-, em outra modalidade da série consistindo em HO-, R^{71}-C(O)-O-, H_2N-, R^{71}-C(O)-NH- e R^{71}-$S(O)_2$-NH-, em outra modalidade da série consistindo em HO-, R^{71}-C(O)-O- e R^{71}-C(O)-NH-, em outra modalidade da série consistindo em HO- e R^{71}-C(O)-NH-, em outra modalidade da série consistindo em HO- e R^{71}-O-, e em outra modalidade da invenção substituintes R^{70} nestes grupos R^{33} são HO-. Em uma modalidade da invenção, os grupos R^{71} presentes nestes grupos R^{33} são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em (C_1-C_4)-alquila, ciclopropila e ciclopropil-, em outra modalidade da série consistindo em (C_1-C_4)-alquila e ciclopropila, em outra modalidade da série consistindo em (C_1-C_4)-alquila. Em uma modalidade da invenção, R^{24} é um anel benzeno ou um anel tiofeno, por exemplo, um anel benzeno, ou, em termos dos respectivos resíduos, R^{24} é um grupo

fenila ou um grupo tiofenila (tienila), por exemplo um grupo fenila, que são todos opcionalmente substituídos como indicado antes.

Exemplos de resíduos específicos de anéis benzeno e tiofeno, isto é, de grupos fenila e tiofenila específicos, representando R^{24}, de qualquer um ou mais de cujos exemplos o grupo R^{24} é escolhido em uma modalidade da invenção, são fenila, 2-fluoro-fenila, 3-fluoro-fenila, 2-cloro-fenila, 3-cloro-fenila, 4-cloro-fenila, 3-bromo-fenila, 2,3-dicloro-fenila, 3,4-dicloro-fenila, 2,5-difluoro-fenila, 2,5-dicloro-fenila, 2-cloro-6-fluoro-fenila, 3,4,5-trifluoro-fenila, 3-metil-fenila (m-tolila), 3-etil-fenila, 3-isopropil-fenila, 3-ciclopropil-fenila, 3-terc-butil-5-metil-fenila, 3-trifluorometil-fenila, 3-(2-hidroxietil)-fenila, 3-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenila, 3-(2-acetilaminoetil)-fenila, 2-fluoro-5-metil-fenila, 3-cloro-2-metil-fenila, 5-cloro-2-metil-fenila, 5-cloro-2-fluoro-3-metil-fenila, 2-fluoro-3-trifluorometil-fenila, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenila, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenila, 5-fluoro-3-trifluorometil-fenila, 3-cloro-4-trifluorometil-fenila, 5-cloro-2-trifluorometil-fenila, 5-cloro-3-trifluorometil-fenila, 3-etóxi-fenila, 2-propóxi-fenila, 3-isopropóxi-fenila, 3-trifluorometóxi-fenila, 3-(2,2,2-trifluoroetóxi)-fenila, 5-cloro-2-metóxi-fenila, 3-cloro-4-metóxi-fenila, 5-fluoro-3-isopropóxi-fenila, 2-fluoro-3-trifluorometóxi-fenila, 4-metóxi-3,5-dimetil-fenila, 3-metóxi-5-trifluorometil-fenila, 3-metilsulfanil-fenila, 3-etilsulfanil-fenila, 3-trifluorometilsulfanil-fenila, 3-etanossulfonil-fenila, 3-acetilamino-fenila, 3-metanossulfonilamino-fenila, 3-dimetilaminossulfonilamino-fenila, 3-ciano-fenila, 2-tienila, 3-tienila, 4-metil-2-tienila, 5-metil-3-tienila.

Em uma modalidade da invenção, o número total de átomos de C, N, O e S que está presente nos dois grupos R^{23} e R^{24}, isto é no grupo substituinte R^{24}-R^{23}- no anel compreendendo os grupos Y e Z que é representado na fórmula I, é pelo menos 6, em outra modalidade pelo menos 7, em outra modalidade pelo menos 8, em outra modalidade pelo menos 9.

Em uma modalidade da invenção, R^{25} é escolhido da série consistindo em hidrogênio e metila, em outra modalidade R^{25} é hidrogênio. Em outra modalidade da invenção R^{25} é (C_1-C_4)-alquila, por exemplo, metila.

Em uma modalidade da invenção, R^{26}, independentemente de

cada outro grupo R^{26}, é escolhido da série consistindo em hidrogênio, flúor, metila e HO-, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, flúor e (C_1-C_4)-alquila, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, flúor e metila, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio e flúor, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio e metila, e em outra modalidade R^{26} é hidrogênio, ou em todas estas modalidades dois grupos R^{26} ligados ao mesmo átomo de carbono juntos são oxo, ou dois dos grupos R^{26} ou um grupo R^{25} e um grupo R^{26}, juntamente com os membros de cadeia compreendidos, formam um anel monocíclico de 3 membros a 7 membros que é saturado e contém 0, 1 ou 2 membros de heteroanel idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em N, N(R^{34}), O, S, S(O) e $S(O)_2$, cujo anel é opcionalmente substituído em átomos de anel de carbono por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em flúor e (C_1-C_4)-alquila. Em outra modalidade da invenção, R^{26}, independentemente de cada outro grupo R^{26}, é escolhido da série consistindo em hidrogênio, flúor, metila e HO-, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, flúor e (C_1-C_4)-alquila, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, flúor e metila, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio e flúor, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio e metila, e em outra modalidade R^{26} é hidrogênio, ou em todas estas modalidades dois dos grupos R^{26} ou um grupo R^{25} e um grupo R^{26}, juntamente com os membros de cadeia compreendidos, formam um anel monocíclico de 3 membros a 7 membros que é saturado e contém 0, 1 ou 2 membros de heteroanel idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em N, N(R^{34}), O, S, S(O) e $S(O)_2$, cujo anel é opcionalmente substituído em átomos de anel de carbono por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em flúor e (C_1-C_4)-alquila. Em outra modalidade da invenção, R^{26}, independentemente de cada outro grupo R^{26}, é escolhido da série consistindo em hidrogênio, flúor, metila e HO-, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, flúor e (C_1-C_4)-alquila, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, flúor e metila, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio e flúor, em outra moda-

lidade da série consistindo em hidrogênio e metila, e, em outra modalidade, todos os grupos R^{26} são hidrogênio.

Em uma modalidade da invenção, o número de grupos R^{26} em uma cadeia representando R^{23} que são HO-, é zero, um ou dois, em outra modalidade zero ou um, em outra modalidade zero, em outra modalidade um. Em uma modalidade da invenção, um grupo HO- representando R^{26} não está presente em um átomo de carbono que é adjacente a um membro de cadeia hetero em uma cadeia representando R^{23}. Em outra modalidade um grupo HO- representando R^{26} não é ligado a um átomo de carbono que é conectado a um grupo adjacente $C(R^{26})(R^{26})$ por uma ligação dupla. Em uma modalidade da invenção, o número de grupos R^{26} em uma cadeia representando R^{23} que são $(C_1\text{-}C_4)$-alquila tal como metila, é zero, um ou dois, em outra modalidade zero ou um, em outra modalidade zero, em outra modalidade um, em outra modalidade dois. Em uma modalidade da invenção o número de grupos R^{26} em uma cadeia representando R^{23} que são flúor, é zero, um, dois, três ou quatro, em outra modalidade zero, um, dois ou três, em outra modalidade zero, um ou dois, em outra modalidade zero ou um, em outra modalidade zero, em outra modalidade um, em outra modalidade dois. Em uma modalidade da invenção, o número de substituintes oxo em uma cadeia representando R^{23} que são formados por dois grupos R^{26} ligados ao mesmo átomo de carbono, é zero, um ou dois, em outra modalidade zero ou um, em outra modalidade zero, em outra modalidade um. Em uma modalidade da invenção, um substituinte oxo em uma cadeia representando R^{23} não está presente em um átomo de carbono que é adjacente a um membro de cadeia hetero escolhido da série consistindo em S(O) e $S(O)_2$, em outra modalidade da série consistindo em S, S(O) e $S(O)_2$, em outra modalidade da série consistindo em O, S, S(O) e $S(O)_2$.

Em uma modalidade da invenção, o número de anéis que são formados por dois dos grupos R^{26} ou um grupo R^{25} e um grupo R^{26}, juntamente com os membros de cadeia compreendidos, é zero, um ou dois, em outra modalidade zero ou um, em outra modalidade um, em outra modalidade zero. Em uma modalidade da invenção um anel formado por dois dos

grupos R^{26} ou um grupo R^{25} e um grupo R^{26}, juntamente com os membros de cadeia compreendidos, é um anel de 3 membros, 4 membros, 5 membros ou 6 membros, em outra modalidade um anel de 3 membros, 5 membros ou 6 membros, em outra modalidade um anel de 3 membros, em outra modalidade um anel de 5 membros ou 6 membros. Em uma modalidade da invenção, é possível para dois dos grupos R^{26}, juntamente com os membros de cadeia compreendidos, formarem um anel, porém não para um grupo R^{25} e um grupo R^{26}. Em uma modalidade da invenção o número de membros de cadeia que é compreendido por um anel formado por dois dos grupos R^{26} ou um grupo R^{25} e um grupo R^{26}, é um, dois, três ou quatro, em outra modalidade é um, dois ou três, em outra modalidade é um ou dois, em outra modalidade é um. No caso de tal anel compreender apenas um membro de cadeia, os dois dos grupos R^{26} formando o anel são ligados ao mesmo átomo de carbono na cadeia e o referido um membro de cadeia é o átomo de carbono transportando os dois grupos R^{26}. Exemplos de anéis, que são formados por dois grupos R^{26} ligados ao mesmo átomo de carbono e o um membro de cadeia compreendido, são anéis cicloalcano tais como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano ou cicloexano, e anéis heterocíclicos tais como tetra-hidrotiofeno, tetra-hidrotiopirano, oxetano, tetra-hidrofurano, tetra-hidropirano, azetidina, pirrolidina ou piperidina, por exemplo, ciclopropano, que transportam quaisquer membros de cadeia adjacentes de uma cadeia representando R^{23} e/ou o grupo R^{24} e/ou o anel compreendendo os grupos Y e Z que é representado na fórmula I, no mesmo átomo de carbono de anel, e cujos anéis podem todos ser substituídos como indicado. No caso de um anel formado por dois dos grupos R^{26} ou um grupo R^{25} e um grupo R^{26}, juntamente com os membros de cadeia compreendidos, compreender dois membros de cadeia, os dois grupos R^{26} formando o anel são ligados a dois átomos de carbono adjacentes na cadeia ou o um grupo R^{26} é ligado a um átomo de carbono que é adjacente ao grupo $N(R^{25})$, respectivamente. Exemplos de anéis, que são formados em tal caso, são igualmente anéis cicloalcano tal como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano ou cicloexano, e anéis heterocíclicos tal como tetra-hidrotiofeno, tetra-hidrotiopirano, oxetano,

tetra-hidrofurano, tetra-hidropirano, azetidina, pirrolidina ou piperidina, por exemplo, ciclopropano, que transportam quaisquer membros de cadeia adjacentes de uma cadeia representando R^{23} e/ou o grupo R^{24} e/ou o anel compreendendo os grupos Y e Z que é representado na fórmula I, em dois átomos de anel de carbono adjacentes ou no átomo de nitrogênio de anel e um átomo de carbono de anel adjacente, e cujos anéis podem todos ser substituídos como indicado.

No caso de um anel formado por dois dos grupos R^{26} ou um grupo R^{25} e um grupo R^{26}, juntamente com os membros de cadeia compreendidos, compreender mais do que um membro de cadeia, além de pelo menos um grupo $C(R^{26})(R^{26})$ os membros de cadeia compreendidos podem também ser membros de cadeia hetero incluindo o grupo $N(R^{25})$ que então são membros de heteroanel do anel formado. Em uma modalidade da invenção, o número total de membros de heteroanel em um tal anel é zero, um ou dois, em outra modalidade zero ou um, em outra modalidade zero, em outra modalidade um. Em uma modalidade da invenção, membros de heteroanel em um tal anel são escolhidos da série consistindo em N, $N(R^{34})$, O e S, em outra modalidade formam a série consistindo em N, $N(R^{34})$ e O, em outra modalidade da série consistindo em N e $N(R^{34})$, em outra modalidade da série consistindo em $N(R^{34})$ e O, em outra modalidade da série consistindo em $N(R^{34})$, e em outra modalidade membros de heteroanel em um tal anel são N, e em ainda outra modalidade membros de heteroanel em um tal anel são O, em que um membro de heteroanel N em um anel formado por dois dos grupos R^{26} ou um grupo R^{25} e um grupo R^{26}, juntamente com os membros de cadeia compreendidos, é o átomo de nitrogênio de um membro de cadeia hetero $N(R^{25})$.

Em uma modalidade da invenção, o número de substituintes que estão opcionalmente presentes em um anel formado por dois dos grupos R^{26} ou um grupo R^{25} e um grupo R^{26}, juntamente com os membros de cadeia compreendidos, é 0, 1, 2, 3 ou 4, em outra modalidade 0, 1, 2 ou 3, em outra modalidade 0, 1 ou 2, em outra modalidade 0 ou 1, em outra modalidade 0. Em uma modalidade da invenção, substituintes (C_1-C_4)-alquila que estão

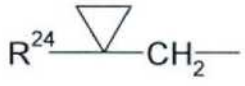
presentes em um anel formado por dois dos grupos R^{26} ou um grupo R^{25} e um grupo R^{26}, juntamente com os membros de cadeia compreendidos, são metila. Em uma modalidade da invenção substituintes presentes em um anel formado por dois dos grupos R^{26} ou um grupo R^{25} e um grupo R^{26}, juntamente com os membros de cadeia compreendidos, são flúor, em outra modalidade eles são grupos (C_1-C_4)-alquila idênticos ou diferentes, por exemplo metila.

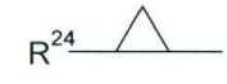
Exemplos de grupos específicos R^{23} incluindo grupos específicos R^{26} contidos neles são fornecidos nos seguintes exemplos de grupos da fórmula II, cujos grupos são ligados ao anel compreendendo os grupos Y e Z que é representado na fórmula I pela ligação livre representada pelo hífen terminal ou a linha terminal na fórmula estrutural, e de cujos grupos da fórmula II os grupos R^{23} por si próprios são obtidos removendo-se o grupo R^{24}, em que nestes grupos da fórmula II o grupo R^{24} é definido como acima ou abaixo:

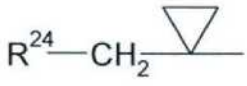
R^{24}-CH_2-,

R^{24}-CF_2-,

R^{24}-CH_2-CH_2-,







R^{24}-C≡C-,

R^{24}-CH_2-O-,

R^{24}-CF_2-O-,

R^{24}-CH_2-S-,

R^{24}-CH_2-NH-,

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

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

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

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

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

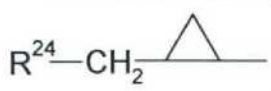
R^{24}-CF_2-CH_2-CH_2-,

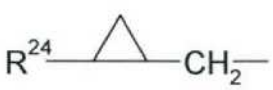
R^{24}-CH(OH)-CH_2-CH_2-,

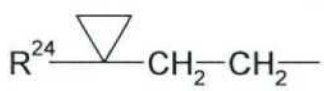
R^{24}-CH_2-CH_2-CH(OH)-,

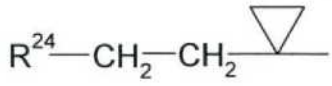
R^{24}-CH_2-CH_2-$C(CH_3)_2$-,

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









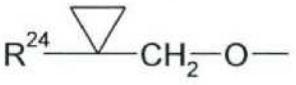
R^{24}-CH=CH-CH_2-,

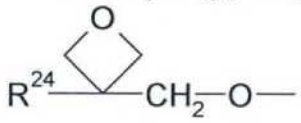
R^{24}-CH=CH-CH(OH)-, R^{24}-CH_2-CH_2-O-,

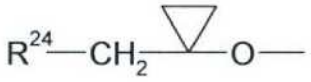
R^{24}-CH_2-CF_2-O-, R^{24}-CH(F)-CH_2-O-,

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

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



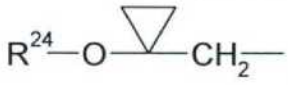


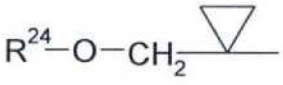


R^{24}-O-CH_2-CH_2-,

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

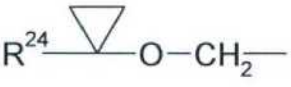
R^{24}-O-CF_2-CF_2-,

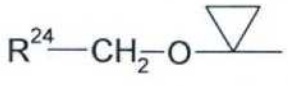




R^{24}-CH_2-O-CH_2-,

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





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

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

R^{24}-CH_2-CH_2-N(CH_3)-, R^{24}-CH_2-C(O)-NH-.

Em uma modalidade da invenção, R^{23} é escolhido de uma ligação direta e qualquer uma ou mais das cadeias R^{23} nos exemplos precedentes de grupos da fórmula II e, igualmente, o grupo da fórmula II é escolhido do grupo R^{24} e qualquer um ou mais dos exemplos precedentes dos grupos da fórmula II.

Em uma modalidade da invenção, o número de substituintes R^{70} que estão opcionalmente presentes no grupo R^{31}, é zero, um, dois ou três, em outra modalidade zero, um ou dois, em outra modalidade zero ou um, em outra modalidade zero. Em uma modalidade da invenção, R^{31} é escolhido da série consistindo em (C_1-C_6)-alquila, em outra modalidade da série consistindo em (C_1-C_4)-alquila, que são todos opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes R^{70}.

Em uma modalidade da invenção, R^{32} e R^{34} são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em hidrogênio, R^{35}, R^{35}-

C(O)-, R^{35}-O-C(O)-, fenila e Het, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, R^{35}, R^{35}-C(O)-, R^{35}-O-C(O)-, fenila e Het^2, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, R^{35}, R^{35}-C(O)-, R^{35}-O-C(O)- e fenila, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, R^{35}, R^{35}-C(O)- e R^{35}-O-C(O)-, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, R^{35} e R^{35}-C(O)-, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, R^{35}, fenila e Het, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, R^{35}, fenila e Het^2, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, R^{35} e fenila, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio e R^{35}, em que nestas modalidades um grupo Het ou Het^2 ocorrendo em R^{32} e R^{34} em uma modalidade da invenção é escolhido de piridinila e tiofenila. Em uma modalidade da invenção, os grupos R^{35} ocorrendo em R^{32} e R^{34} são independentemente um do outro escolhidos de (C_1-C_6)-alquila, (C_3-C_7)-cicloalquila e (C_3-C_7)-cicloalquil-(C_1-C_4)-alquil-, em outra modalidade de (C_1-C_6)-alquila, (C_3-C_7)-cicloalquila e (C_3-C_7)-cicloalquil-(C_1-C_2)-alquil-, em outra modalidade de (C_1-C_6)-alquila, (C_3-C_7)-cicloalquila e (C_3-C_7)-cicloalquil-CH_2-, em outra modalidade de (C_1-C_6)-alquila e (C_3-C_7)-cicloalquila, em outra modalidade de (C_1-C_6)-alquila, em outra modalidade de (C_1-C_4)-alquila, que são todos opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes R^{70} e em que nestes grupos além de quaisquer substituintes R^{70} um ou mais substituintes flúor estão opcionalmente presentes e em grupos cicloalquila um ou mais substituintes (C_1-C_4)-alquila estão opcionalmente presentes como aplica-se a grupos alquila e cicloalquila em geral.

Em uma modalidade da invenção, o número de substituintes R^{70} que estão opcionalmente presentes em um grupo R^{35} ocorrendo em R^{32} e R^{34} além de quaisquer substituintes flúor e, no caso de um grupo cicloalquila, substituintes alquila, é, independentemente de cada outro grupo, 0, 1, 2, 3 ou 4, em outra modalidade 0, 1, 2 ou 3, em outra modalidade 0, 1 ou 2, em outra modalidade 0 ou 1, em outra modalidade 0. Em uma modalidade da invenção, substituintes R^{70} que estão opcionalmente presentes em um grupo R^{35} ocorrendo em R^{32} e R^{34} são, independentemente de cada outro grupo, escolhidos da série consistindo em HO-, R^{71}-O-, NC-, fenila e Het^2, em outra

modalidade da série consistindo em fenila e Het^2, em outra modalidade da série consistindo em fenila, em que fenila e Het^2 são definidos e opcionalmente substituídos como indicado.

Em uma modalidade da invenção, R^{50} é escolhido de R^{51}-O- e R^{52}-NH-, em outra modalidade de R^{51}-O- e H_2N-. Em outra modalidade, R^{50} é R^{51}-O-.

Em uma modalidade da invenção, R^{51} é hidrogênio. Em outra modalidade da invenção, R^{51} é R^{54}.

Em uma modalidade da invenção, R^{52} é escolhido da série consistindo em hidrogênio, R^{55} e R^{56}-$S(O)_2$-, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, (C_1-C_4)-alquila que é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes R^{70}, e R^{56}-$S(O)_2$-, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, (C_1-C_4)-alquila não substituída e R^{56}-$S(O)_2$-, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio, metila não substituída e R^{56}-$S(O)_2$-, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio e (C_1-C_4)-alquila que é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes R^{70}, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio e (C_1-C_4)-alquila não substituída, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio e metila não substituída. Em outra modalidade da invenção, R^{52} é hidrogênio.

Em uma modalidade da invenção, R^{53} é escolhido da série consistindo em hidrogênio e (C_1-C_4)-alquila que é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes R^{70}, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio e (C_1-C_4)-alquila não substituída, em outra modalidade da série consistindo em hidrogênio e metila não substituída. Em outra modalidade da invenção, R^{53} é hidrogênio.

Em uma modalidade da invenção, R^{54} é escolhido de (C_1-C_6)-alquila, (C_3-C_7)-cicloalquila e (C_3-C_7)-cicloalquil-(C_1-C_4)-alquil-, em outra modalidade de (C_1-C_6)-alquila, (C_3-C_7)-cicloalquila e (C_3-C_7)-cicloalquil-(C_1-C_2)-alquil-, em outra modalidade de (C_1-C_6)-alquila, (C_3-C_7)-cicloalquila e (C_3-C_7)-cicloalquil-CH_2-, em outra modalidade de (C_1-C_6)-alquila e (C_3-C_7)-cicloalquila, em outra modalidade de (C_1-C_6)-alquila, em outra modalidade

de (C_1-C_4)-alquila, em outra modalidade de (C_1-C_3)-alquila, que são todos opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes R^{70} e em que nestes grupos além de quaisquer substituintes R^{70} um ou mais substituintes flúor estão opcionalmente presentes e em grupos cicloalquila um ou mais substituintes (C_1-C_4)-alquila estão opcionalmente presentes como aplica-se a grupos alquila e cicloalquila em geral. Em uma modalidade da invenção, o número de substituintes R^{70} que estão opcionalmente presentes em um grupo R^{54} além de quaisquer substituintes flúor e, no caso de um grupo cicloalquila, quaisquer substituintes alquila, é 0, 1 ou 2, em outra modalidade 0 ou 1, em outra modalidade 1, em outra modalidade 0. Em outra modalidade da invenção, um grupo R^{54} não é nem substituído por R^{70} nem por substituintes flúor nem, no caso de um grupo cicloalquila, por substituintes alquila, e R^{54} nesta modalidade desse modo é escolhido, por exemplo, da série consistindo em C_1-C_6)-alquila, (C_2-C_6)-alquenila, (C_2-C_6)-alquinila, (C_3-C_7)-cicloalquila e (C_3-C_7)-cicloalquil-(C_1-C_4)-alquil-, ou da série consistindo em (C_1-C_6)-alquila, (C_3-C_7)-cicloalquila e (C_3-C_7)-cicloalquil-CH_2-, ou da série consistindo em (C_1-C_6)-alquila, ou da série consistindo em (C_1-C_4)-alquila, ou da série consistindo em (C_1-C_3)-alquila, que são todos não substituídos. Em uma modalidade da invenção, substituintes R^{70} que estão opcionalmente presentes em um grupo R^{54}, são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, HO-C(O)- e R^{71}-O-C(O)-, em outra modalidade da série consistindo em HO-, R^{71}-O- e R^{71}-C(O)-O-, em outra modalidade da série consistindo em HO- e R^{71}-C(O)-O-.

Em uma modalidade da invenção, R^{56} é escolhido da série consistindo em fenila que é opcionalmente substituída como indicado acima ou abaixo, e (C_1-C_4)-alquila não substituída, em outra modalidade da série consistindo em fenila que é opcionalmente substituída como indicado acima ou abaixo, e metila não substituída, em outra modalidade de (C_1-C_4)-alquila não substituída, em outra modalidade de (C_1-C_3)-alquila não substituída. Em outra modalidade, R^{56} é metila não substituída, em outra modalidade fenila que é opcionalmente substituída como indicado.

Em uma modalidade da invenção, R^{60} é escolhido da série consistindo em hidrogênio e metila. Em outra modalidade R^{60} é hidrogênio. Em outra modalidade R^{60} é $(C_1\text{-}C_4)$-alquila, por exemplo, metila.

Em uma modalidade da invenção, um grupo R^{70} em quaisquer de suas ocorrências é, independentemente de grupos R^{70} em outras ocorrências e a menos que especificado de outra maneira, escolhido da série consistindo em HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, R^{71}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{71}-NH-, R^{71}-$N(R^{71})$-, R^{71}-C(O)-NH-, R^{71}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{71}-$S(O)_2$-NH-, R^{71}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, HO-C(O)-, R^{71}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{71}-NH-C(O)-, R^{71}-$N(R^{17})$-C(O)-, NC-, oxo, fenila e Het^2, em outra modalidade da série consistindo em HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, R^{71}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{71}-NH-, R^{71}-$N(R^{71})$-, R^{71}-C(O)-NH-, R^{71}-$S(O)_2$-NH-, HO-C(O)-, R^{71}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{71}-NH-C(O)-, R^{71}-$N(R^{17})$-C(O)-, NC-, oxo, fenila e Het^2, em outra modalidade da série consistindo em HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, R^{71}-$S(O)_m$-, HO-C(O)-, R^{71}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{71}-NH-C(O)-, R^{71}-$N(R^{17})$-C(O)-, NC-, oxo, fenila e Het^2, em outra modalidade da série consistindo em HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, R^{71}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{71}-NH-, R^{71}-$N(R^{71})$-, R^{71}-C(O)-NH-, R^{71}-$S(O)_2$-NH-, NC-, oxo, fenila e Het^2, em outra modalidade da série consistindo em HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, R^{71}-$S(O)_m$-, NC-, oxo, fenila e Het^2, em outra modalidade da série consistindo em HO-, R^{71}-O-, R^{71}-$S(O)_m$-, NC-, oxo, fenila e Het^2, em outra modalidade da série consistindo em HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, R^{71}-$S(O)_m$-, NC-, fenila e Het^2, em outra modalidade da série consistindo em HO-, R^{71}-O-, NC-, fenila e Het^2, em outra modalidade da série consistindo em HO-, R^{71}-O-, fenila e Het^2, em outra modalidade da série consistindo em HO-, R^{71}-O- e fenila, em outra modalidade da série consistindo em HO- e R^{71}-O-, em outra modalidade da série consistindo em HO- e R^{71}-C(O)-O-, em outra modalidade da série consistindo em fenila e Het^2, em outra modalidade da série consistindo em fenila, em outra modalidade da série consistindo em HO-C(O)-, R^{71}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{71}-NH-C(O)-, R^{71}-$N(R^{17})$-C(O)-, em outra modalidade da série consistindo em HO-C(O)-, e R^{71}-O-C(O)-, e em outra modalidade R^{70} é HO-, em que R^{71}, fenila e Het^2 são definidos e opcionalmente substituídos como indicado acima ou abaixo. Na última modalidade, em que R^{70} é HO-,

um grupo (C_1-C_6)-alquila, por exemplo, que é opcionalmente substituído pelo referido R^{70}, pode entre outros ser um grupo tal como (C_1-C_6)-alquila, HO-(C_1-C_6)-alquil-, isto é hidróxi-(C_1-C_6)-alquil-, $(HO)_2$(C_2-C_6)-alquil-, isto é di-hidróxi-(C_2-C_6)-alquil-, e um grupo (C_1-C_4)-alquila que é opcionalmente substituído por R^{70}, pode entre outros ser um grupo tal como (C_1-C_4)-alquila, HO-(C_1-C_4)-alquil-, isto é hidróxi-(C_1-C_4)-alquil-, $(HO)_2$(C_2-C_4)-alquil-, isto é di-hidróxi-(C_2-C_4)-alquil-, em que os grupos alquila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes flúor. Em uma modalidade da invenção, um átomo de carbono não transporta mais do que um grupo HO-.

Em uma modalidade da invenção, R^{71} é escolhido de (C_1-C_4)-alquila, ciclopropila e ciclopropil-CH_2-, em outra modalidade de (C_1-C_4)-alquila e ciclopropila, em outra modalidade de (C_1-C_4)-alquila, em outra modalidade de (C_1-C_3)-alquila, a menos que especificado de outra maneira.

Um objetivo da invenção são todos os compostos da fórmula I em que qualquer um ou mais elementos estruturais tais como grupos, substituintes e números são definidos como em quaisquer das modalidades especificadas ou definições dos elementos ou têm um ou mais dos significados específicos que são mencionados aqui como exemplos de elementos, em que todas as combinações de uma ou mais modalidades especificadas e/ou definições e/ou significados específicos dos elementos são um objetivo da presente invenção. Também com respeito a todos tais compostos da fórmula I, todas suas formas estereoisoméricas e misturas de formas estereoisoméricas em quaisquer relações, e seus sais fisiologicamente aceitáveis, e os solvatos fisiologicamente aceitáveis de qualquer um deles, são um objetivo da presente invenção.

Igualmente, também com respeito a todos os compostos específicos descritos aqui, tais como os compostos do exemplo que representam modalidades da invenção em que os vários grupos e números na definição geral dos compostos da fórmula I têm os significados específicos presentes no respectivo composto específico, aplica-se que todas suas formas estereoisoméricas e misturas de formas estereoisoméricas em qualquer relação, e seus sais fisiologicamente aceitáveis, e os solvatos fisiologicamente aceitá-

veis de qualquer um deles são um objetivo da presente invenção. Um objetivo da invenção também são todos os compostos específicos descritos aqui, independente disso se eles são descritos como um composto livre e/ou como um sal específico, tanto na forma do composto livre quanto na forma de todos seus sais fisiologicamente aceitáveis, e se um sal específico é descrito, adicionalmente na forma deste sal específico, e os solvatos fisiologicamente aceitáveis de qualquer um deles. Por exemplo, no caso do composto específico ácido 2-{2-cloro-5-[2-(3-cloro-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico que é descrito na forma do composto livre, um objetivo da invenção são ácido 2-{2-cloro-5-[2-(3-cloro-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico e seus sais fisiologicamente aceitáveis e os solvatos fisiologicamente aceitáveis de qualquer um deles.

Desse modo, um objetivo da invenção também é um composto da fórmula I que é escolhido de quaisquer dos compostos específicos da fórmula I que são descritos aqui, ou é qualquer um dos compostos específicos da fórmula I que são descritos aqui, independente disso se eles são descritos como um composto livre e/ou como um sal específico, por exemplo, um composto da fórmula I que é escolhido de

ácido 2-[4-metilsulfanil-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[4-acetil-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[4-etil-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[4-etóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-{4-metóxi-3-[2-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)-etóxi]-benzoilamino}-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[4-metóxi-3-(1-m-tolil-ciclopropilmetóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-{3-[2-(3-ciano-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico,

ácido 5-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-5,6-di-hidrdi-hidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-5-carboxílico,

ácido 5-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-5,6-di-hidrdi-hidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-5-carboxílico,

ácido 2-{[5-acetil-4-(2-m-tolil-etóxi)-tiofeno-2-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[3-fluoro-4-metóxi-5-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolilóxi-etil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[4-metóxi-3-(3-m-tolil-propil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 5-fluoro-2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-5,6-dimetil-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[4-ciano-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etilamino)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-{3-[2-(3-cloro-fenil)-etóxi]-4-metil-benzoilamino}-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etilsulfanil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[3-(2-m-tolil-etóxi)-4-trifluorometil-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-{3-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-etóxi]-4-trifluorometil-benzoilamino}-indano-2-carboxílico,

ácido 2-(3-{2-[3-(2-hidróxi-etil)-fenil]-etóxi}-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico,

ácido 2-{[6-metóxi-5-(2-m-tolil-etóxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[(3'-metanossulfonilamino-6-metóxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[(3'-dimetilaminossulfonilamino-6-metóxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[(6-metóxi-3'-trifluorometóxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[(3'-cianometil-6-metóxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[(3'-isopropil-6-metóxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[(3'-cloro-6-metóxi-2'-metil-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-{[5-(3-cloro-fenil)-6-metóxi-piridina-3-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico, e

ácido 2-[3-(2,2-difluoro-2-fenil-etóxi)-4-metóxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ou que é qualquer um destes compostos, ou um sal fisiologicamente aceitável dos mesmos, ou solvato fisiologicamente aceitável de qualquer um deles, em que o composto da fórmula I é um objetivo da invenção em quaisquer de suas formas estereoisoméricas ou uma mistura de formas estereoisoméricas em qualquer relação onde aplicável.

Como um exemplo de compostos da invenção que com respeito a quaisquer elementos estruturais são definidos como em modalidades especificadas da invenção ou definições de tais elementos, compostos da fórmula I podem ser mencionados em que

anel A é um anel ciclo-hexano, um anel benzeno, um anel piridina, um anel piridazina ou um anel tiofeno, em que o anel ciclo-hexano é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em flúor e (C_1-C_4)-alquila, e o anel benzeno, o anel piridina, o anel piridazina e o anel tiofeno são opcionalmente substitu-

ídos por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em halogênio, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_2$-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-N(R^1)-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-N(R^{71})-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-N(R^1)-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^1-NH-$S(O)_2$-, R^1-N(R^1)-$S(O)_2$-, NC- e O_2N-;

Y é escolhido da série consistindo em S, C(R^{12})=C(R^{13}), e C(R^{15})=N;

Z é C(R^{16});

e todos outros grupos e números são definidos como na definição geral dos compostos da fórmula I ou em quaisquer modalidades especificadas da invenção ou definições de elementos estruturais, em quaisquer de suas formas estereoisoméricas ou uma mistura de formas estereoisoméricas em qualquer relação, e seus sais fisiologicamente aceitáveis, e os solvatos fisiologicamente aceitáveis de qualquer um deles.

Como outros tais compostos do exemplo da fórmula I podem ser mencionados, em que

anel A é um anel benzeno, um anel piridina, um anel pirazina ou tiofeno cujos anéis são todos opcionalmente substituídos por um ou dois substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em halogênio, (C_1-C_4)-alquila e (C_1-C_4)-alquil-O-;

Y é escolhido da série consistindo em S, C(R^{12})=C(R^{13}) e C(R^{15})=N;

Z é C(R^{16});

R^3 e R^5 são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em hidrogênio e (C_1-C_4)-alquila;

R^4 e R^6 são hidrogênio;

R^{12}, R^{13}, R^{15} e R^{16} são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em hidrogênio, halogênio (C_1-C_4)-alquila, (C_1-C_4)-alquil-O- e NC-;

R^{20} é hidrogênio;

e todos outros grupos e números são definidos como na defini-

ção geral dos compostos da fórmula I ou em quaisquer modalidades especificadas da invenção ou definições de elementos estruturais, em quaisquer de suas formas estereoisoméricas ou uma mistura de formas estereoisoméricas em qualquer relação, e seus sais fisiologicamente aceitáveis, e os solvatos fisiologicamente aceitáveis de qualquer um deles.

Como outros tais compostos do exemplo da fórmula I podem ser mencionados, em que

R^{21} é escolhido da série consistindo em hidrogênio, halogênio, (C_1-C_4)-alquila, HO-(C_1-C_4)-alquil-, (C_1-C_4)-alquil-O-, (C_1-C_4)-alquil-$S(O)_m$-, H_2N-, (C_1-C_4)-alquil-NH-, di((C_1-C_4)-alquil)N-, (C_1-C_4)-alquil-C(O)- e NC-;

R^{22} é um grupo da fórmula II;

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

R^{23} é uma ligação direta ou uma cadeia consistindo em 2, 3 ou 4 membros de cadeia dos quais 0 ou 1 membro de cadeia é membro de cadeia hetero escolhido da série consistindo em $N(R^{25})$, O, S, S(O) e $S(O)_2$ e os outros membros de cadeia são grupos idênticos ou diferentes $C(R^{26})(R^{26})$, em que dois grupos adjacentes $C(R^{26})(R^{26})$ podem ser conectados a cada outro por uma ligação dupla ou uma ligação tripla;

e todos outros grupos e números são definidos como na definição geral dos compostos da fórmula I ou em quaisquer modalidades especificadas da invenção ou definições de elementos estruturais, em quaisquer de suas formas estereoisoméricas ou uma mistura de formas estereoisoméricas em qualquer relação, e seus sais fisiologicamente aceitáveis, e os solvatos fisiologicamente aceitáveis de qualquer um deles.

Como outros tais compostos do exemplo da fórmula I podem ser mencionados, em que

R^{24} é um anel monocíclico de 3 membros a 7 membros ou um anel bicíclico de 7 membros a 10 membros, cujos anéis são saturados ou insaturados e contêm 0, 1 ou 2 membros de heteroanel idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em N, $N(R^{32})$, O, S, S(O) e $S(O)_2$, e cujos anéis são opcionalmente substituídos em átomos de anel de carbono por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo

em halogênio, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, H_2N-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-NH-, H_2N-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)-, NC-, oxo, fenila e Het;

R^{32} é escolhido da série consistindo em hidrogênio, R^{35}, R^{35}-C(O)-, R^{35}-O-C(O)- e fenila;

e todos outros grupos e números são definidos como na definição geral dos compostos da fórmula I ou em quaisquer modalidades especificadas da invenção ou definições de elementos estruturais, em quaisquer de suas formas estereoisoméricas ou uma mistura de formas estereoisoméricas em qualquer relação, e seus sais fisiologicamente aceitáveis, e os solvatos fisiologicamente aceitáveis de qualquer um deles.

Como outros tais compostos do exemplo da fórmula I podem ser mencionados, em que

anel A é um anel benzeno, um anel piridina, um anel pirazina ou tiofeno cujos anéis são todos opcionalmente substituídos por um ou dois substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em halogênio, $(C_1$-$C_4)$-alquila e $(C_1$-$C_4)$-alquil-O-;

Y é escolhido da série consistindo em S, $C(R^{12})=C(R^{13})$ e $C(R^{15})=N$;

Z é $C(R^{16})$;

R^3 e R^5 são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em hidrogênio e $(C_1$-$C_4)$-alquila;

R^4 e R^6 são hidrogênio;

R^{12}, R^{13}, R^{15} e R^{16} são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em hidrogênio, halogênio $(C_1$-$C_4)$-alquila, $(C_1$-$C_4)$-alquil-O- e NC-;

R^{20} é hidrogênio;

R^{21} é escolhido da série consistindo em hidrogênio, halogênio, $(C_1$-$C_4)$-alquila, HO-$(C_1$-$C_4)$-alquil-, $(C_1$-$C_4)$-alquil-O-, $(C_1$-$C_4)$-alquil-$S(O)_m$-, H_2N-, $(C_1$-$C_4)$-alquil-NH-, di$((C_1$-$C_4)$-alquil)N-, $(C_1$-$C_4)$-alquil-C(O)- e NC-;

R^{22} é um grupo da fórmula II;

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

R^{23} é uma ligação direta ou uma cadeia consistindo em 2, 3 ou 4 membros de cadeia dos quais 0 ou 1 membro de cadeia é membro de cadeia hetero escolhido da série consistindo em N(R^{25}), O, S, S(O) e $S(O)_2$, e os outros membros de cadeia são grupos idênticos ou diferentes C(R^{26})(R^{26}), em que dois grupos adjacentes C(R^{26})(R^{26}) podem ser conectados a cada outro por uma ligação dupla ou uma ligação tripla;

R^{24} é um anel monocíclico de 3 membros a 7 membros ou um anel bicíclico de 7 membros a 10 membros, cujos anéis são saturados ou insaturados e contêm 0, 1 ou 2 membros de heteroanel idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em N, N(R^{32}), O, S, S(O) e $S(O)_2$, cujo anel é opcionalmente substituído em átomos de anel de carbono por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em halogênio, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-N(R^{33})-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-N(R^{71})-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-N(R^{71})-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-N(R^{33})-C(O)-, NC-, oxo, fenila e Het;

R^{32} é escolhido da série consistindo em hidrogênio, R^{35}, R^{35}-C(O)-, R^{35}-O-C(O)- e fenila;

e todos os outros grupos e números são definidos como na definição geral dos compostos da fórmula I ou em quaisquer modalidades especificadas da invenção ou definições de elementos estruturais, em quaisquer de suas formas estereoisoméricas ou uma mistura de formas estereoisoméricas em qualquer relação, e seus sais fisiologicamente aceitáveis, e os solvatos fisiologicamente aceitáveis de qualquer um deles.

Como outros tais compostos do exemplo da fórmula I podem ser mencionados, em que

anel A é um anel benzeno que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em halogênio, (C_1-C_4)-alquila e (C_1-C_4)-alquil-O-;

Y é C(R^{12})=C(R^{13});

Z é $C(R^{16})$;

R^3, R^4, R^5 e R^6 são hidrogênio;

R^{12}, R^{13} e R^{16} são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em hidrogênio, halogênio, (C_1-C_4)-alquila, (C_1-C_4)-alquil-O- e NC-;

R^{20} é hidrogênio;

R^{21} é escolhido da série consistindo em hidrogênio, halogênio, (C_1-C_4)-alquila, HO-(C_1-C_4)-alquil-, (C_1-C_4)-alquil-O-, (C_1-C_4)-alquil-$S(O)_m$-, (C_1-C_4)-alquil-C(O)- e NC-;

R^{22} é um grupo da fórmula II;

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

R^{23} é uma ligação direta ou uma cadeia consistindo em 2, 3 ou 4 membros de cadeia dos quais 0 ou 1 membro de cadeia é membro de cadeia hetero escolhido da série consistindo em $N(R^{25})$, O, S, S(O) e $S(O)_2$, e os outros membros de cadeia são grupos idênticos ou diferentes $C(R^{26})(R^{26})$;

R^{24} é um anel benzeno que é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em halogênio, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)- e NC-;

contanto que o número total de átomos de C, N, O e S que está presente nos dois grupos R^{23} e R^{24}, seja pelo menos 5;

R^{25} é escolhido da série consistindo em hidrogênio e (C_1-C_4)-alquila;

R^{26}, independentemente de cada outro grupo R^{26}, é escolhido da série consistindo em hidrogênio, flúor, (C_1-C_4)-alquila e HO-, ou dois dos grupos R^{26} que são ligados ao mesmo átomo de carbono na cadeia, juntamente com o átomo de carbono transportando-os, formam um anel ciclopropano;

R^{33} é, independentemente de cada outro grupo R^{33}, escolhido da série consistindo em (C_1-C_4)-alquila, (C_3-C_7)-cicloalquila e (C_3-C_7)-cicloalquil-(C_1-C_2)-alquil-, que são todos opcionalmente substituídos por um ou mais

substituintes idênticos ou diferentes R^{70};

R^{50} é escolhido da série consistindo em R^{51}-O- e R^{52}-N(R^{53})-;

R^{51} é escolhido da série consistindo em hidrogênio e (C_1-C_4)-alquila;

R^{52} é escolhido da série consistindo em hidrogênio e (C_1-C_4)-alquila;

R^{53} é escolhido da série consistindo em hidrogênio e (C_1-C_4)-alquila;

R^{70} é escolhido da série consistindo em HO- e R^{71}-O-;

R^{71} é (C_1-C_4)-alquila;

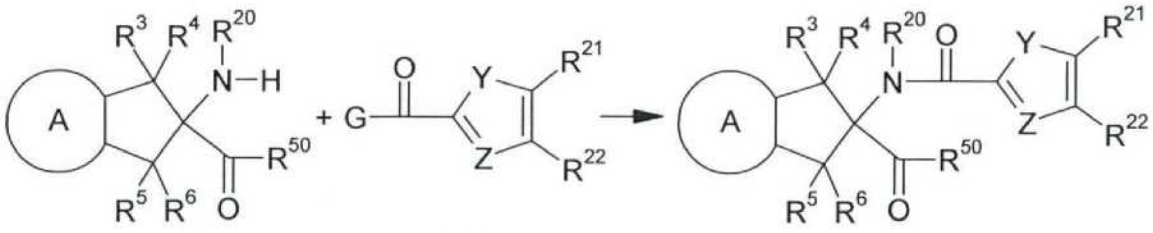
m, independentemente de cada outro número m, é um número inteiro escolhido da série consistindo em 0 e 2;

cicloalquila, independentemente de cada outro grupo cicloalquila, e independentemente de quaisquer outros substituintes em cicloalquila, é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos de flúor e (C_1-C_4)-alquila;

alquila, independentemente de cada outro grupo alquila, e independentemente de quaisquer outros substituintes em alquila, é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes flúor;

em quaisquer de suas formas estereoisoméricas ou uma mistura de formas estereoisoméricas em qualquer relação, e seus sais fisiologicamente aceitáveis, e os solvatos fisiologicamente aceitáveis de qualquer um deles.

Outro objetivo da presente invenção são processos para a preparação dos compostos da fórmula I que são esboçados abaixo e pelos quais os compostos são obteníveis. Por exemplo, a preparação dos compostos da fórmula I pode ser realizada reagindo-se um composto da fórmula III com um composto da fórmula IV com formação de uma ligação amida.



III IV I

O anel A e os grupos Y, Z, R^3 a R^6, R^{20} a R^{22} e R^{50} nos compostos das fórmulas III e IV são definidos como nos compostos da fórmula I e adicionalmente grupos funcionais podem estar presentes em forma protegida ou na forma de um grupo precursor que é posteriormente convertido no grupo final. O grupo G nos compostos da fórmula IV pode ser HO- (hidróxi), isto é o composto da fórmula IV pode desse modo ser um ácido carboxílico, ou outro grupo que pode ser substituído pelo grupo $N(R^{20})$ no composto da fórmula III em uma reação de substituição, por exemplo, um grupo arilóxi tal como um grupo fenóxi ou alquilóxi opcionalmente substituído tal como um grupo (C_1-C_4)-alquil-O-, por exemplo um grupo (C_1-C_3)-alquil-O- como metóxi ou etóxi, ou halogênio, por exemplo cloro ou bromo, e o composto da fórmula IV pode desse modo ser um éster reativo como um aril éster ou alquil éster, por exemplo um metil éster ou etil éster, ou um haleto ácido, por exemplo um cloreto ácido ou brometo ácido, do respectivo ácido carboxílico. O composto da fórmula III e/ou o composto da fórmula IV podem também ser empregados, e os compostos da fórmula I obtidos, na forma de um sal, por exemplo, um sal de adição de ácido tal como um hidroaleto, por exemplo, um cloridrato, do composto da fórmula III e/ou um sal de metal alcalino, por exemplo, um sal de sódio, de um composto da fórmula IV em que G é HO-. Igualmente, em todas outras reações na preparação dos compostos da fórmula I, incluindo a preparação de compostos de partida, os compostos podem também ser empregados e/ou produtos obtidos na forma de um sal.

No caso de um composto da fórmula IV ser empregado em que G é HO-, o grupo ácido carboxílico HO-C(O)- é geralmente ativado *in situ* por meio de um reagente de acoplamento de amida costumeiro ou convertido em um derivado de ácido carboxílico reativo que pode ser preparado *in situ* ou isolado. Por exemplo, o composto da fórmula IV em que G é HO- pode

ser convertido em um haleto ácido, por exemplo, o composto da fórmula IV em que G é Cl ou Br, por tratamento com cloreto de tionila, pentacloreto de fósforo, tribrometo de fósforo ou cloreto de oxalila, ou tratado com um cloroformiato de alquila como cloroformiato de etila ou cloroformiato de isobutila para fornecer um anidrido misto. Reagentes de acoplamento costumeiros que podem ser empregados, são anidrido propanofosfônico, N,N'-carbonildiazóis como N,N'-carbonildi-imidazol (CDI), carbodi-imidas como 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1,3-diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC) ou cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (EDC), carbodi-imidas juntamente com aditivos como 1-hidróxi-benzotriazol (HOBT) ou 1-hidróxi-7-azabenzotriazol (HOAT), reagentes de acoplamento baseados em urônio como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HBTU) ou tetrafluoroborato de O-(ciano(etoxicarbonil) metilenoamino)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TOTU), e reagentes de acoplamento baseados em fosfônio como hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfônio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfônio (PyBOP) ou hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfônio (PyBroP).

As condições de reação para a preparação dos compostos da fórmula I de compostos das fórmulas III e IV dependem dos particulares do caso específico, por exemplo, o significado do grupo G ou o reagente de acoplamento empregado, e são bem conhecidas por uma pessoa versada em vista do conhecimento geral na técnica. Por exemplo, no caso de um composto da fórmula IV em que G é alquil-O-, como metóxi ou etóxi, ser reagido com um composto da fórmula III, geralmente a reação é realizada em um solvente inerte, por exemplo, um hidrocarboneto ou hidrocarboneto clorinado como benzeno, tolueno, xileno, clorobenzeno, diclorometano, clorofórmio ou dicloroetano, um éter como tetra-hidrofurano (THF), dioxano, dibutil éter, diisopropil éter ou dimetoxietano (DME), ou uma mistura de solventes, em temperaturas elevadas, por exemplo em temperaturas de cerca de 40°C a cerca de 140°C, em particular em temperaturas de cerca de 50°C a cerca de

120°C, por exemplo em torno da temperatura de ebulição do solvente. No caso de um composto da fórmula IV em que G é halogênio, como cloro ou bromo, ser reagido com um composto da fórmula III, geralmente a reação é igualmente realizada em um solvente inerte, por exemplo, um hidrocarboneto ou hidrocarboneto clorinado ou éter como os éteres anteriormente mencionados, um éster como acetato de etila ou acetato de butila, uma nitrila como acetonitrila, ou água, ou uma mistura de solventes incluindo uma mistura de água e um solvente orgânico que é miscível ou não miscível com água, em temperaturas de cerca de -10°C a cerca de 100°C, em particular em temperaturas de cerca de 0°C a cerca de 80°C, por exemplo em torno da temperatura ambiente. Favoravelmente, a reação de um composto da fórmula IV em que G é halogênio com um composto da fórmula III é realizada na presença de uma base tal como uma amina terciária, como trietilamina, etildi-isopropilamina, N-metilmorfolina ou piridina, ou uma base inorgânica tal como um hidróxido de metal alcalino, carbonato ou hidrogenocarbonato, como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio ou hidrogenocarbonato de sódio.

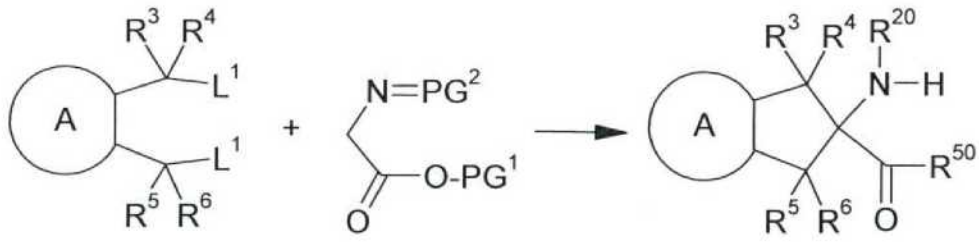
No caso de um composto da fórmula IV, em que G é HO-, ser reagido com um composto da fórmula III e o grupo ácido carboxílico ser ativado por meio de um reagente de acoplamento de amida tal como, por exemplo, uma carbodi-imida ou TOTU, a reação é geralmente realizada sob condições anidrosas em um solvente aprótico inerte, por exemplo um éter como THF, dioxano ou DME, uma amida como N,N-dimetilformamida (DMF) ou N-metilpirrolidona (NMP), em temperaturas de cerca de -10°C a cerca de 40°C, em particular em temperaturas de cerca de 0°C a cerca de 30°C na presença de uma base tal como uma amina terciária, como trietilamina, etildi-isopropilamina ou N-metilmorfolina. No caso do composto da fórmula III ser empregado na forma de um sal de adição de ácido na reação com o composto da fórmula IV, habitualmente uma quantidade suficiente de uma base é adicionada a fim de liberar o composto livre da fórmula III.

Como indicado acima, durante a formação da ligação amida entre os compostos das fórmulas III e IV, grupos funcionais nos compostos das

fórmulas III e IV podem estar presentes em forma protegida ou na forma de um grupo precursor. Dependendo dos particulares do caso específico, pode ser necessário ou recomendável para evitar um curso indesejado da reação ou reações colaterais temporariamente bloquear quaisquer grupos funcionais por grupos protetores e removê-los posteriormente, ou deixar grupos funcionais estarem presentes na forma de um grupo precursor que é posteriormente convertido no grupo final desejado. Isto aplica-se correspondentemente a todas as reações no decorrer da síntese dos compostos da fórmula I incluindo a síntese de intermediários esboçados abaixo e a síntese de compostos de partida e blocos de construção. Estratégias sintéticas respectivas são comumente usadas na técnica. Detalhes acerca de grupos protetores e sua introdução e remoção são encontrados em P. G. M. Wuts e T. W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4. ed. (2007), John Wiley & Sons, por exemplo. Exemplos de grupos protetores, que podem ser mencionados, são grupos protetores benzila que podem ocorrer na forma de benzil éteres de grupos hidróxi e benzil ésteres de grupos ácido carboxílico dos quais o grupo benzila pode ser removido por hidrogenação catalítica na presença de um catalisador de paládio, grupos protetores terc-butila que podem ocorrer na forma de terc-butil ésteres de grupos ácido carboxílico dos quais o grupo terc-butila pode ser removido por tratamento com ácido trifluoroacético, grupos protetores acila que podem ser usados para proteger grupos hidróxi e grupo aminos na forma de ésteres e amidas e que podem ser clivados por hidrólise acídica ou básica, e grupos protetores alquiloxicarbonila que podem ocorrer na forma de derivados de terc-butoxicarbonila de grupos amino que podem ser clivados por tratamento com ácido trifluoroacético. Reações indesejadas de grupos ácido carboxílico, por exemplo, o grupo ácido carboxílico presente no composto da fórmula III no caso de R^{50} ser HO-, podem também ser evitadas empregando-os na reação dos compostos das fórmulas III e IV na forma de outros ésteres, por exemplo na forma de alquil ésteres como o metil ou etil éster que podem ser clivados por hidrólise, por exemplo por meio de um hidróxido de metal alcalino como hidróxido de sódio ou hidróxido de lítio. Exemplos de grupos precursores que

podem ser mencionados são grupos nitro que podem ser convertidos em grupos amino por hidrogenação catalítica ou por redução com ditionita de sódio, por exemplo, e grupos ciano (NC-, N≡C-) que podem ser convertidos em grupos carboxamida e grupos ácido carboxílico por hidrólise. Outro exemplo de um grupo precursor é um grupo oxo que representa os grupos R^3 e R^4 juntos ou os dois grupos R^5 e R^6 juntos, e que pode inicialmente estar presente no decorrer da síntese de compostos da fórmula I em que R^3 ou R^5 é hidróxi. Em um método para a síntese de tais compostos da fórmula I, um composto da fórmula III em que os grupos R^3 e R^4 juntos são oxo ou os grupos R^5 e R^6 juntos são oxo, pode ser obtido do respectivo composto que contém um átomo de bromo em lugar do grupo R^{20}-NH- por reação com azida de sódio e subsequentemente com hidreto de estanho de tributila como descrito em L. Benati e outros, J. Org. Chem. 64 (1999), 7836-7841, o composto amino obtido reagido com um composto da fórmula IV, o grupo oxo reduzido, por exemplo, com um hidreto complexo tal como boroidreto de sódio, ou reagido com um composto organometálico, por exemplo um composto Grignard, e finalmente quaisquer grupos protetores removidos. Se quaisquer grupos protetores ou grupos precursores estão presentes nos compostos das fórmulas III e IV e o produto direto da reação dos compostos das fórmulas III e IV não é ainda o composto final desejado, a remoção do grupo protetor ou conversão no composto desejado pode em geral também ser realizada *in situ*.

Os compostos da fórmula III são comercialmente disponíveis ou podem ser obtidos de acordo com, ou analogamente a, procedimentos descritos na literatura, por exemplo, por dialquilação de um derivado de ácido aminoacético da fórmula VI com um composto da fórmula V analogamente como descrito em Kotha e outros, J. Org. Chem. 65 (2000), 1359-1365, por exemplo.



V VI III

O anel A e os grupos R^3 a R^6 no composto da fórmula V são definidos como nos compostos da fórmula I e adicionalmente grupos funcionais podem estar presentes em forma protegida ou na forma de um grupo precursor que é posteriormente convertido no grupo final. Os grupos L^1 no composto alquilante da fórmula V são grupos de saída tal como halogênio, por exemplo, cloro ou bromo, ou grupos sulfonilóxi, por exemplo metanossulfonilóxi ou trifluorometanossulfonilóxi. O grupo PG^1 no composto da fórmula VI é um grupo protetor do grupo ácido carboxílico de ácido aminoacético e pode ser um grupo tal como (C_1-C_4)-alquila, por exemplo metila, etila ou terc-butila, ou benzila. O grupo PG^2 no composto da fórmula VI é um grupo protetor divalente do grupo amino de ácido aminoacético e pode ser um átomo de carbono, e o grupo -N=PG^2 desse modo ser o grupo isociano -N=C, ou um átomo de carbono transportando dois grupos fenila, e o grupo -N=PG^2 desse modo ser o grupo benz-hidrilidenoamino -N=C(fenila)$_2$, por exemplo. A reação de alquilação do composto da fórmula VI com o composto da fórmula V é realizada na presença de base, por exemplo, um alcóxido de metal alcalino tal como terc-butóxido de potássio, ou um hidreto de metal alcalino tal como hidreto de sódio, ou um carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potássio com adição de um catalisador de transferência de fase tal como hidrogenossulfato de tetrabutilamônio sob condições de transferência de fase sólida-líquida, em um solvente inerte tal como uma amida como DMF ou NMP ou uma nitrila como acetonitrila em temperaturas de cerca de -40°C a cerca de 80°C, dependendo dos particulares do caso específico. Subsequente à alquilação, o grupo protetor PG^2 é clivado, por exemplo, por tratamento com ácido clorídrico em etanol no caso de um grupo isociano ou com ácido clorídrico aquoso no caso de um grupo benz-hidrilidenoamino, opcio-

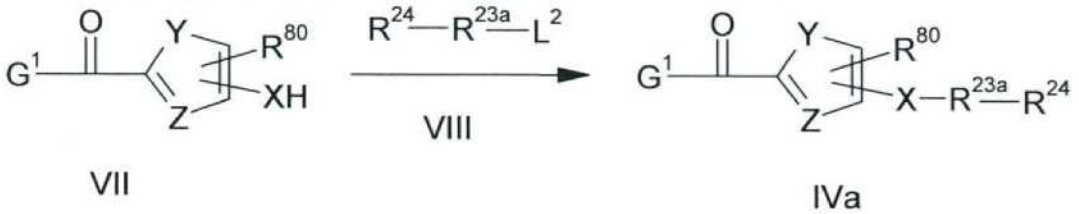
nalmente com clivagem concomitante do grupo protetor PG^1, para fornecer um composto da fórmula III em que R^{50} é (C_1-C_4)-alquil-O-, por exemplo metóxi, etóxi ou terc-butóxi, ou benzilóxi, ou HO-, e R^{20} é hidrogênio. Compostos da fórmula III, em que R^{20} é diferente de hidrogênio, podem ser obtidos dos compostos em que R^{20} é hidrogênio por alquilação ou por acilação e subsequente redução da amida obtida para a amina. Se desejado, compostos da fórmula III em que R^{50} é HO- podem ser obtidos por hidrólise acídica ou básica de compostos em que R^{50} é (C_1-C_4)-alquil-O- ou por hidrogenação de compostos em que R^{50} é benzilóxi, por exemplo.

Os compostos de partida da fórmula V podem ser obtidos dos respectivos compostos di-hidróxi, que contêm grupos hidróxi em lugar dos grupos L^1, por tratamento com um agente de halogenação, por exemplo, cloreto de tionila ou tribrometo de fósforo, ou um agente de sulfonilação tal como cloreto de metanossulfonila ou anidrido trifluorometanossulfônico, ou dos respectivos hidrocarbonetos que contêm átomos de hidrogênio em lugar dos grupos L^1, por bromination benzílica, por exemplo com N-bromossuccinimida. Os referidos compostos di-hidróxi podem ser obtidos dos respectivos ácidos dicarboxílicos, que contêm grupos ácido carboxílico HO-C(O) em lugar dos grupos L^1-$C(R^3)(R^4)$- e L^1-$C(R^5)(R^6)$-, ou grupos ácido carboxílico esterificados, por redução, por exemplo com hidreto de alumínio de lítio, no caso de todos os grupos R^3 a R^6 serem hidrogênio, ou por reação com um composto organometálico tal como um composto Grignard ou um composto organolítio, por exemplo metil lítio, e opcionalmente por redução, no caso de grupos R^3 a R^6 serem diferentes de hidrogênio. Compostos da fórmula III em que A é um anel cicloalcano, podem adicionalmente ser obtidos por hidrogenação na presença de um catalisador de hidrogenação de metal de transição tal como um catalisador de platina, por exemplo, dos respectivos compostos em que o anel A é um anel insaturado, em particular no caso de compostos da fórmula III, em que A é um anel ciclo-hexano que pode ser obtido dos respectivos compostos, em que A é um anel benzeno. Em outro método, compostos da fórmula III podem ser obtidos das respectivas cetonas, isto é, os compostos da fórmula III em que os dois grupos R^{20}-NH-

e R^{50}-C(O)- são substituídos com um grupo oxo, de acordo com as rotinas clássicas para a síntese de aminoácidos como a síntese de Strecker ou a síntese de Bucherer-Bergs. Todas as referidas reações são reações-padrão que são bem conhecidas por uma pessoa versada na técnica.

Os compostos da fórmula IV igualmente são comercialmente disponíveis ou podem ser obtidos de acordo com, ou analogamente a, procedimentos descritos na literatura. Costumeiramente, em procedimentos sintéticos para a preparação de compostos da fórmula IV, os compostos são preparados em que o grupo G nos compostos da fórmula IV é um grupo como (C_1-C_4)-alquil-O- e o grupo G-C(O)- desse modo é um grupo (C_1-C_4)-alquil éster, ou o grupo G-C(O)- é qualquer outro grupo éster tal como um benzil éster fenil-CH_2-O-C(O)- e o grupo G desse modo é um grupo benziloxi. Compostos da fórmula IV em que G é HO-, podem ser obtidos de tais compostos da fórmula IV por hidrólise acídica ou básica de alquil ésteres ou por hidrogenação de benzil ésteres sob condições-padrão. Compostos da fórmula IV, em que G é HO-, podem em seguida ser convertidos em compostos da fórmula IV em que G é halogênio como já explicado acima, cujos últimos compostos podem ser convertidos em compostos em que G é arilóxi, por exemplo, por reação com um hidroxiareno tal como fenol. A seguir, vários procedimentos sintéticos para a preparação de compostos da fórmula IV em que o grupo R^{23} no grupo R^{24}-R^{23}-, isto é no grupo da fórmula II que representa um dos grupos R^{21} e R^{22}, tem diferentes significados, são exemplarmente esboçados.

Em um procedimento para a preparação de compostos da fórmula IV em que o grupo R^{23} é uma cadeia em que o membro de cadeia terminal que é ligado ao anel compreendendo os grupos Y e Z, é um membro de cadeia hetero, um composto da fórmula VII é reagido com um composto da fórmula VIII para fornecer um composto da fórmula IVa.



VII IVa

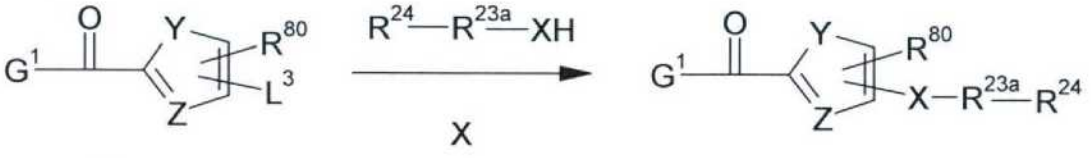
Nos compostos das fórmulas IVa, VII e VIII, os grupos Y, Z e R^{24} são definidos como nos compostos da fórmula I. O grupo R^{80} é escolhido da série consistindo em hidrogênio, halogênio, R^{30}, HO-, R^{30}-O-, R^{30}-C(O)-O-, R^{30}-$S(O)_2$-O-, R^{30}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{30}-NH-, R^{30}-$N(R^{30})$-, R^{30}-C(O)-NH-, R^{30}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{30}-$S(O)_2$-NH-, R^{30}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{30}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{30}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{30}-NH-C(O)-, R^{30}-$N(R^{30})$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{30}-NH-$S(O)_2$-, R^{30}-$N(R^{30})$-$S(O)_2$-, NC-, O_2N- e Het^1; isto é, ele tem o significado de um dos grupos R^{21} e R^{22} nos compostos da fórmula I que não é um grupo da fórmula II. Adicionalmente, grupos funcionais nos compostos das fórmulas IVa, VII e VIII podem estar presentes em forma protegida ou na forma de um grupo precursor que é posteriormente convertido no grupo final. O grupo G^1-C(O)- é um grupo éster e o grupo G^1 um grupo tal como (C_1-C_4)-alquil-O- ou benzilóxi. O grupo X é um membro de cadeia hetero como especificado na definição de R^{23}, isto é, um grupo escolhido da série consistindo em $N(R^{25})$, O, S, S(O) e $S(O)_2$, em particular da série consistindo em $N(R^{25})$, O e S. Os grupos R^{23a} e X juntos representam o grupo R^{23} como especificado acima em que um membro de cadeia terminal que é um membro de cadeia hetero, é ligado ao anel compreendendo os grupos Y e Z. R^{23a} desse modo é uma ligação direta ou uma cadeia consistindo em 1 a 4 membros de cadeia dos quais 0 ou 1 membro de cadeia é um membro de cadeia hetero escolhido da série consistindo em $N(R^{25})$, O, S, S(O) e $S(O)_2$, contanto que o membro de cadeia terminal adjacente ao grupo L^2 possa apenas ser um membro de cadeia hetero que leva à formação de composto da fórmula IVa em que um do grupo X e o referido membro de cadeia terminal é escolhido da série consistindo em S(O) e $S(O)_2$ e o outro é escolhido da série consistindo em $N(R^{25})$, O e S, e os outros membros de cadeia são grupos idênticos ou diferentes $C(R^{26})(R^{26})$, em que dois grupos adjacentes $C(R^{26})(R^{26})$ podem ser conectados a cada outro por uma ligação dupla ou uma ligação tripla. Como é simbolizado pelas ligações conectando os grupos R^{80} e XH nos compostos da fórmula VII, bem como os grupos R^{80} e X-R^{23a}-R^{24} nos compostos da fórmula IVa, cujas ligações não são direcionadas a um átomo de carbono de anel específico, cada dos referidos dois grupos pode estar localizado em cada

das duas posições da porção C=C no anel compreendendo os grupos Y e Z que é representado nas fórmulas. Isto é, R^{80} pode estar localizado no carbono de anel que é adjacente ao grupo Y e o outro dos dois grupos no átomo de carbono de anel que é adjacente ao grupo Z, bem como R^{80} pode estar localizado no carbono de anel que é adjacente ao grupo Z e o outro dos dois grupos no átomo de carbono de anel que é adjacente ao grupo Y. Isto aplica-se a todos os compostos definidos abaixo contendo um grupo R^{80} e um segundo grupo em que as ligações conectando o grupo ao anel compreendendo os grupos Y e Z não são direcionadas a um átomo de anel de carbono específico. O grupo L^2 nos compostos da fórmula VIII é um grupo de saída que pode ser substituído com o grupo X, tal como halogênio, por exemplo, cloro ou bromo, um grupo sulfonilóxi, por exemplo metanossulfonilóxi, trifluorometanossulfonilóxi ou tolueno-4-sulfonilóxi, ou hidróxi, por exemplo.

A reação de um composto da fórmula VII com um composto da fórmula VIII é uma reação de substituição nucleofílica que pode ser realizada sob condições-padrão para tais reações que são bem conhecidas por uma pessoa versada na técnica. Geralmente, a reação é realizada em um solvente inerte, por exemplo, um hidrocarboneto ou hidrocarboneto clorinado como benzeno, tolueno, xileno, clorobenzeno, diclorometano, clorofórmio ou dicloroetano, um éter como THF, dioxano, dibutil éter, di-isopropil éter ou DME, um álcool como metanol, etanol ou isopropanol, uma cetona como acetona ou butan-2-ona, um éster como acetato de etila ou acetato de butila, uma nitrila como acetonitrila, uma amida como DMF ou NMP, um sulfóxido como DMSO ou uma sulfona como sulfolano, ou uma mistura de solventes, em temperaturas de cerca de -10°C a cerca de 120°C, em particular em temperaturas de cerca de 0°C a cerca de 100°C, dependendo dos particulares do caso específico. Em muitos casos é favorável realçar a nucleofilicidade do composto da fórmula VII e/ou ligar um ácido que é liberado durante a reação, para adicionar uma base, por exemplo, uma amina terciária, tal como trietilamina, etildiisopropilamina ou N-metilmorfolina, ou uma base inorgânica tal como um hidreto de metal alcalino, hidróxido, carbonato ou hidrogenocarbonato como hidreto de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio,

carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de césio ou hidrogenocarbonato de sódio, ou um alcóxido ou amida tal como metóxido de sódio, etóxido de sódio, metóxido de potássio, terc-butóxido de potássio, amida de sódio ou di-isopropilamida de lítio. Um composto da fórmula VII pode também ser tratado com uma base e convertido em um sal em uma etapa separada. Compostos da fórmula VIII em que o grupo L^2 é hidróxi podem favoravelmente ser reagidos com compostos da fórmula VII sob as condições da reação Mitsunobu na presença de um azodicarboxilato como azodicarboxilato de dietila ou azodicarboxilato de diisopropila e uma fosfina como trifenilfosfina ou tributilfosfina em um solvente aprótico inerte tal como um éter como THF ou dioxano (conforme O. Mitsunobu, Synthesis (1981), 1-28).

Em outro procedimento, compostos da fórmula IVa podem ser obtidos reagindo-se um composto da fórmula IX com um composto da fórmula X.



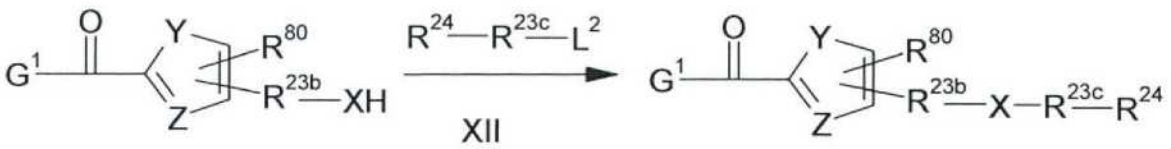
IX IVa

Nos compostos das fórmulas IX e X, os grupos Y, Z e R^{24} são definidos como nos compostos da fórmula I. O grupo R^{80} é definido como nos compostos das fórmulas IVa e VII, isto é, tem o significado de um dos grupos R^{21} e R^{22} nos compostos da fórmula I que não é um grupo da fórmula II. Adicionalmente, grupos funcionais nos compostos das fórmulas IX e X podem estar presentes em forma protegida ou na forma de um grupo precursor que é posteriormente convertido no grupo final. O grupo G^1-C(O)- é um grupo éster e o grupo G^1 um grupo tal como (C_1-C_4)-alquil-O- ou benziloxi. O grupo X é um membro de cadeia hetero como especificado na definição de R^{23}, isto é um grupo escolhido da série consistindo em N(R^{25}), O, S, S(O) e $S(O)_2$, em particular da série consistindo em N(R^{25}), O e S. No composto da fórmula X, os grupos R^{23a} e X juntos representam o grupo R^{23} como especificado acima em que um membro de cadeia terminal que é um membro de cadeia hetero, é ligado ao anel compreendendo os grupos Y e Z nos

compostos da fórmula IVa obtidos. R^{23a} desse modo é uma ligação direta ou uma cadeia consistindo em 1 a 4 membros de cadeia dos quais 0 ou 1 membro de cadeia é um membro de cadeia hetero escolhido da série consistindo em $N(R^{25})$, O, S, S(O) e $S(O)_2$, contanto que o membro de cadeia terminal adjacente ao grupo X possa apenas ser um membro de cadeia hetero se um dentre o grupo X e o referido membro de cadeia terminal for escolhido da série consistindo em S(O) e $S(O)_2$ e o outro for escolhido da série consistindo em $N(R^{25})$, O e S, e os outros membros de cadeia forem grupos idênticos ou diferentes $C(R^{26})(R^{26})$, em que dois grupos adjacentes $C(R^{26})(R^{26})$ podem ser conectados a cada outro por uma ligação dupla ou uma ligação tripla. O grupo L^3 nos compostos das fórmulas IX é um grupo de saída que pode ser substituído com o grupo X, tal como halogênio como flúor, cloro, bromo ou iodo, ou um grupo sulfonilóxi como metanossulfonilóxi ou trifluorometanossulfonilóxi, por exemplo. A reação de um composto da fórmula IX com um composto da fórmula X formalmente é uma reação de substituição nucleofílica no anel compreendendo os grupos Y e Z que pode em particular ser realizada no caso de compostos das fórmulas IX que são suscetíveis a uma tal reação por causa da presença de substituintes de retirada de elétron ou heteroátomos de anel. A reação pode ser realizada sob condições-padrão para tais reações que são bem conhecidas por uma pessoa versada na técnica. As explicações sobre as condições de reação tais como solventes ou bases que são favoravelmente adicionados, que são fornecidas acima com respeito à reação de um composto da fórmula VII com um composto da fórmula VIII aplicam-se correspondentemente à reação de um composto da fórmula IX com um composto da fórmula X.

As explicações sobre a reação de um composto da fórmula VII com um composto da fórmula VIII também aplicam-se correspondentemente às reações para a preparação de compostos da fórmula I em que um membro de cadeia hetero no grupo R^{23} não está presente na posição terminal da cadeia que é adjacente ao anel compreendendo os grupos Y e Z, porém é separada do referido anel por um ou mais grupos $C(R^{26})(R^{26})$, cujas reações são do mesmo tipo como as reações esboçadas acima. Como um exemplo,

a preparação de um composto da fórmula IVb de um composto da fórmula XI e um composto da fórmula XII pode ser ilustrada.

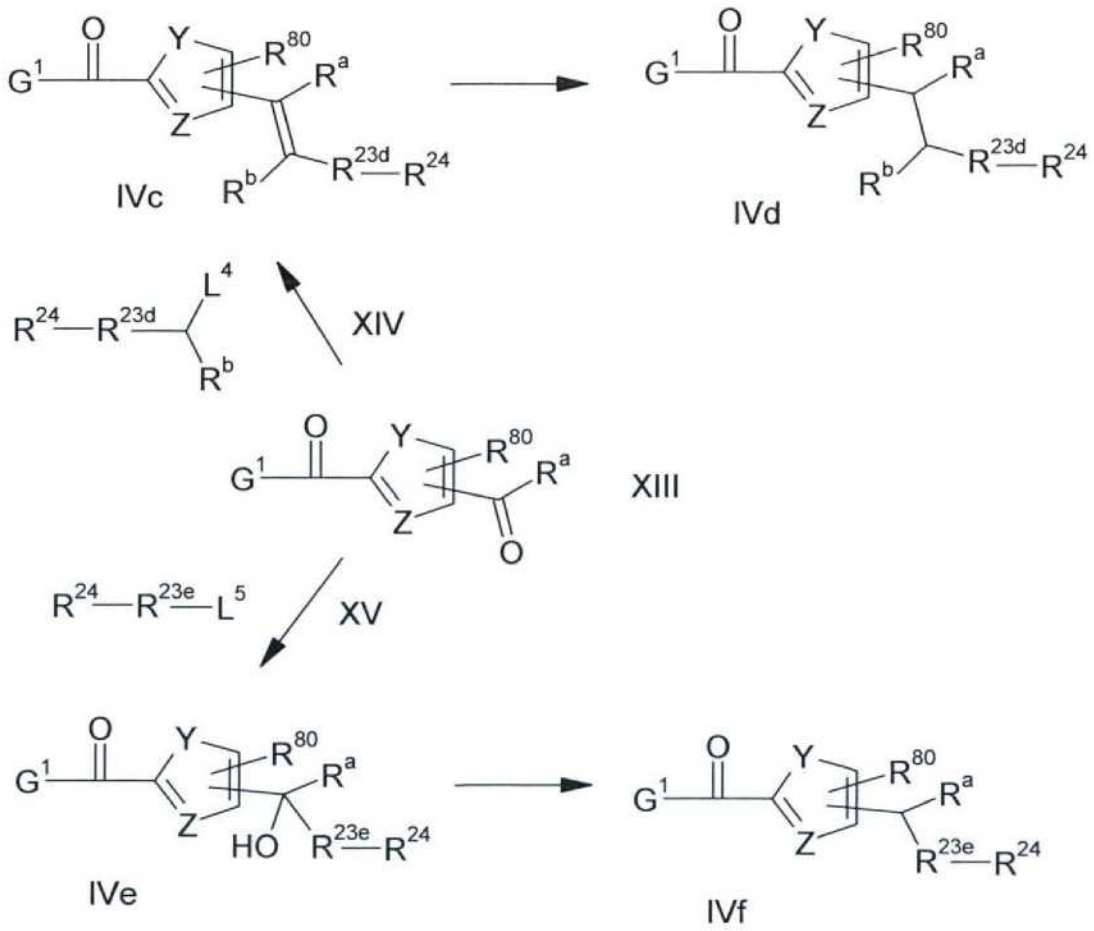


XI XII IVb

Nos compostos das fórmulas IVb, XI e XII os grupos Y, Z e R^{24} são definidos como nos compostos da fórmula I. O grupo R^{80} é definido como nos compostos das fórmulas IVa e VII, isto é tem o significado de um dos grupos R^{21} e R^{22} nos compostos da fórmula I que não é um grupo da fórmula II. Adicionalmente, grupos funcionais nos compostos das fórmulas IX e X podem estar presentes em forma protegida ou na forma de um grupo precursor que é posteriormente convertido no grupo final. Adicionalmente, grupos funcionais nos compostos das fórmulas IVb, XI e XII podem estar presentes em forma protegida ou na forma de um grupo precursor que é posteriormente convertido no grupo final. O grupo G^1-C(O)- é um grupo éster e o grupo G^1 um grupo tal como (C_1-C_4)-alquil-O- ou benzilóxi. O grupo X é um membro de cadeia hetero como especificado na definição de R^{23}, isto é um grupo escolhido da série consistindo em N(R^{25}), O, S, S(O) e $S(O)_2$, em particular da série consistindo em N(R^{25}), O e S. Os grupos R^{23b}, R^{23c} e X nos compostos das fórmulas IVb juntos representam o grupo R^{23} como especificado acima em que X é um referido membro de cadeia hetero. No caso de R^{23} compreender apenas um membro de cadeia hetero, o grupo R^{23b} nos compostos das fórmulas IVb e XI é uma cadeia consistindo em 1 a 4 grupos idênticos ou diferentes C(R^{26})(R^{26}) e o grupo R^{23c} nos compostos das fórmulas IVb e XII é uma ligação direta ou uma cadeia consistindo em 1 a 3 grupos idênticos ou diferentes C(R^{26})(R^{26}), contanto que o número total de grupos C(R^{26})(R^{26}) não seja maior do que 4, em que dois grupos adjacentes C(R^{26})(R^{26}) podem ser conectados a cada outro por uma ligação dupla ou uma ligação tripla. No grupo R^{23c} nos compostos das fórmulas IVb e XII um outro membro de cadeia hetero escolhido da série consistindo em N(R^{25}), O,

S, S(O) e $S(O)_2$ pode estar presente em lugar de um dos grupos $C(R^{26})(R^{26})$, contanto que tal outro membro de cadeia hetero possa apenas estar presente na posição terminal adjacente ao grupo L^2 se um dos grupo X e o referido membro de cadeia na posição terminal for escolhido da série consistindo em S(O) e $S(O)_2$ e o outro for escolhido da série consistindo em $N(R^{25})$, O e S. O grupo de saída L^2 nos compostos da fórmula XII é definido como nos compostos da fórmula VIII. Correspondentemente como esboçado acima com respeito à síntese dos compostos da fórmula IVa, que podem ser preparados reagindo-se um composto da fórmula VII com um composto da fórmula VIII bem como reagindo-se um composto da fórmula IX com um composto da fórmula X, compostos da fórmula IVb podem também ser preparados reagindo-se um composto que é definido como o composto da fórmula XI porém contém um grupo L^2 em lugar do grupo XH, com um composto que é definido como o composto da fórmula XII porém contém um grupo XH em lugar do grupo L^2.

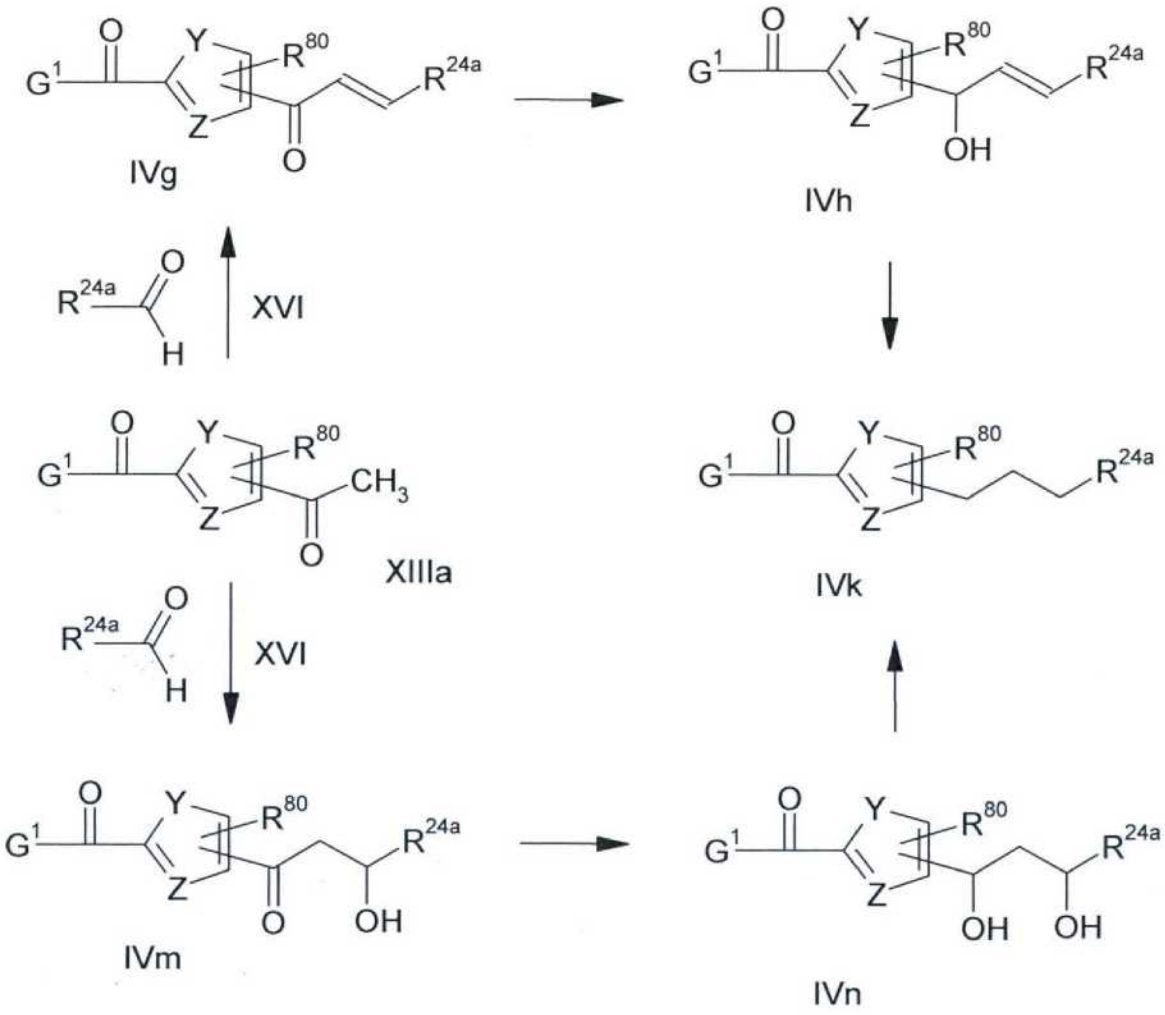
Em um procedimento para a preparação de compostos da fórmula IV em que o grupo R^{23} é uma cadeia que não compreende qualquer membro de cadeia hetero, um composto carbonila da fórmula XIII é condensado com um composto da fórmula XIV para fornecer uma olefina da fórmula IVc que pode subsequentemente ser hidrogenada para fornecer um composto da fórmula IVd, respectivamente, ou reagida com um composto organometálico da fórmula XV para fornecer um álcool da fórmula IVe que igualmente pode subsequentemente ser hidrogenado para fornecer um composto da fórmula IVf.



Nos compostos das fórmulas IVc a IVf, XIII, XIV e XV, os grupos Y, Z e R^{24} são definidos como nos compostos da fórmula I. O grupo R^{80} é definido como nos compostos das fórmulas IVa e VII, isto é, tem o significado de um dos grupos R^{21} e R^{22} nos compostos da fórmula I que não é um grupo da fórmula II. Adicionalmente, grupos funcionais nos compostos das fórmulas IVc a IVf, XIII, XIV e XV podem estar presentes em forma protegida ou na forma de um grupo precursor que é posteriormente convertido no grupo final. O grupo G^1-C(O)- é um grupo éster e o grupo G^1 um grupo tal como (C_1-C_4)-alquil-O- ou benzilóxi. Os grupos R^a e R^b são independentemente um do outro escolhidos de hidrogênio e (C_1-C_4)-alquila. O grupo R^{23d} é uma ligação direta ou uma cadeia consistindo em 1 a 3 grupos idênticos ou diferentes $C(R^{26})(R^{26})$, o grupo R^{23e} é uma ligação direta ou uma cadeia consistindo em 1 a 4 grupos idênticos ou diferentes $C(R^{26})(R^{26})$. O grupo L^4 nos compostos da fórmula XIV é grupo que leva em conta a formação de uma ligação dupla entre o átomo de carbono transportando o grupo L^4 e o átomo de carbono do grupo aldeído ou grupo cetona transportando o grupo R^a no

composto da fórmula XIII em uma reação de condensação. Exemplos de reações de condensação adequadas são a reação Wittig e a reação Wittig-Horner, e exemplos de grupos L^4 adequados desse modo são grupos fosfônio trissubstituídos, tal como o grupo trifenilfosfonio, tendo um ânion, tal como um ânion de haleto, como contraíon, e grupos di((C_1-C_4)-alquil)fosfonila, tal como o grupo dietilfosfonila. O grupo L^5 nos compostos da fórmula XV é um metal tal como grupo haleto de lítio ou magnésio como MgCl, MgBr ou MgI, e o composto da fórmula XV desse modo um composto organolítio ou um composto Grignard. A reação Wittig e reação Wittig-Horner e a adição do composto organometálico da fórmula XV ao composto da fórmula XIII podem ser realizadas sob condições-padrão em um solvente inerte tal como um hidrocarboneto como benzeno ou tolueno ou um éter como dietil éter, THF, dioxano ou DME. A reação Wittig e a reação Wittig-Horner são realizadas na presença de uma base tal como um hidreto como hidreto de sódio, uma amida como amida de sódio ou di-isopropilamida de lítio, ou um alcóxido como terc-butóxido de potássio. Dependendo do caso particular, em lugar de empregar um sal fosfônio e desprotoná-lo, também iletos de fósforo estáveis podem diretamente ser empregados na reação. A hidrogenação da ligação dupla nos compostos da fórmula IVc para fornecer os compostos das fórmulas IVd, ou do grupo hidróxi benzílico nos compostos das fórmulas IVe para fornecer os compostos das fórmulas IVf, pode ser realizada na presença de um catalisador de hidrogenação tal como paládio sobre carvão vegetal.

Dependendo dos particulares do caso específico, várias outras reações podem ser usadas para preparar compostos da fórmula IV. Como um exemplo da preparação de compostos em que o grupo R^{23} é uma cadeia compreendendo três grupos $C(R^{26})(R^{26})$ e nos membros de cadeia hetero, uma reação tipo aldol de um composto da fórmula XIIIa, que é um composto da fórmula XIII em que o grupo R^a é metila, com um aldeído da fórmula XVI pode ser mencionada que leva a um composto da fórmula IVg ou a fórmula IVm que pode ser reduzida para um composto da fórmula IVh, IVk ou IVn, por exemplo.



Nos compostos das fórmulas IVg a IVn e XIIIa, os grupos Y e Z são definidos como nos compostos da fórmula I. O grupo R^{24a} nos compostos das fórmulas IVg a IVn e XVI é um grupo R^{31} ou um anel de 3 membros a 10 membros visto que ele pode representar o grupo R^{24} nos compostos da fórmula I que é ligado por meio de um átomo de carbono de anel, em particular um anel aromático tal como um grupo fenila, naftila ou heteroarila opcionalmente substituído. O grupo R^{80} é definido como nos compostos das fórmulas IVa e VII, isto é tem o significado de um dos grupos R^{21} e R^{22} nos compostos da fórmula I que não é um grupo da fórmula II. Adicionalmente, grupos funcionais nos compostos das fórmulas IVg a IVn, XIIIa e XVI podem estar presentes em forma protegida ou na forma de um grupo precursor que é posteriormente convertido no grupo final. O grupo G^1-C(O)- é um grupo éster e o grupo G^1 um grupo tal como (C_1-C_4)-alquil-O- ou benzilóxi.

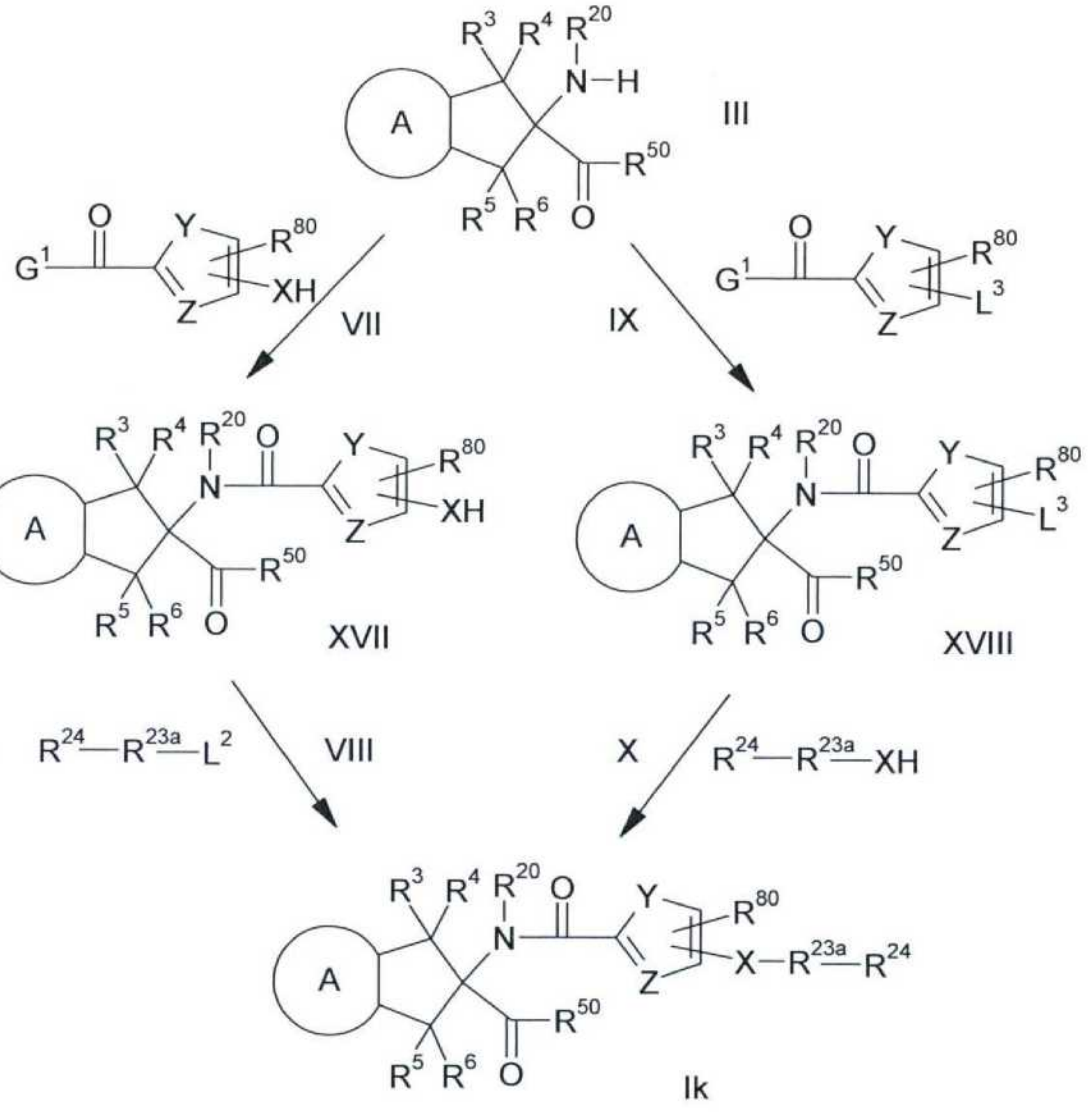
A reação de um composto da fórmula XIIIa com um composto da

fórmula XIV para fornecer um produto de adição de aldol da fórmula IVm ou um produto de condensação da fórmula IVg pode ser transportada sob condições padrões para a reação aldol na presença de uma base, tal como um hidróxido de metal alcalino como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, um alcóxido como metóxido de sódio ou etóxido de sódio ou uma amida como diisopropilamida de lítio, em um solvente tal como um álcool como metanol ou etanol ou um éter como dietil éter, THF ou dioxano. Em temperaturas menores, por exemplo, em temperaturas de cerca de -80°C a cerca de -30°C, o composto da fórmula IVm pode ser obtido, em temperaturas maiores, por exemplo em temperaturas de cerca de 10°C a cerca de 60°C, ou por tratamento do composto da fórmula IVm com um ácido, o composto da fórmula IVg pode ser obtido. A função cetona nos compostos das fórmulas IVg e IVm pode ser reduzida para uma função álcool, por exemplo com um hidreto complexo tal como um boroidreto como boroidreto de lítio ou boroidreto de sódio, para fornecer um composto da fórmula IVh ou IVn, respectivamente, que pode ser convertido em um composto da fórmula IVk por desidratação na presença de um ácido e/ou hidrogenação na presença de um catalisador tal como paládio sobre carvão vegetal, por exemplo.

Como um outro exemplo de reações que podem ser usadas para preparar compostos da fórmula IV, reações de acoplamento C-C catalisadas por metal de transição podem ser mencionadas pelas quais compostos podem ser obtidos em que o grupo R^{23} é uma ligação direta ou compreende uma cadeia de dois grupos $C(R^{26})(R^{26})$, que são conectados a cada outro por uma ligação tripla, isto é um grupo da fórmula -C≡C-, na posição adjacente ao anel compreendendo os grupos Y e Z. Tais compostos podem ser obtidos de um composto da fórmula IX e um ácido borônico, por exemplo, um ácido fenilborônico, ácido cicloalquilborônico ou ácido heteroarilborônico opcionalmente substituído, ou uma etina, por exemplo, uma feniletina opcionalmente substituída. Como catalisador em tais reações, um composto de paládio tal como cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) ou tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) e um composto de cobre tal como iodeto de cobre(I) podem ser usados. Outros detalhes sobre tais reações são encontra-

dos em N. Miyaura e outros, Chem. Rev. 95 (1995), 2457-2483; e R. Chinchilla e outro, Chem. Rev. 107 (2007), 874-922, por exemplo.

A ordem em que grupos são introduzidos no decorrer da síntese de um composto da fórmula I pode também ser diferente das ordens esboçadas acima. Por exemplo, em lugar de primeiro preparar um composto da fórmula IVa de um composto da fórmula VII e um composto da fórmula VIII, ou de um composto da fórmula IX e um composto da fórmula X, e em seguida reagir o composto da fórmula IVa com um composto da fórmula III para fornecer um composto da fórmula I, um composto da fórmula III pode também ser reagido com um composto da fórmula VII ou um composto da fórmula IX e o composto obtido da fórmula XVII ou XVIII reagido com um composto da fórmula VIII ou X, respectivamente, para fornecer um composto da fórmula Ik.



Nos compostos das fórmulas Ik, XVII e XVIII, o anel A e os grupos Y, Z, R^3 a R^6, R^{20}, R^{24} e R^{50} são definidos como nos compostos da fórmula I. Os grupos X, R^{23a} e R^{80} são definidos como nos compostos da fórmula IVa. Desse modo, R^{80} tem o significado de um dos grupos R^{21} e R^{22} nos compostos da fórmula I que não é um grupo da fórmula II. O grupo X é um membro de cadeia hetero como especificado na definição de R^{23}, isto é, um grupo escolhido da série consistindo em $N(R^{25})$, O, S, S(O) e $S(O)_2$, em particular da série consistindo em $N(R^{25})$, O e S. Os grupos R^{23a} e X juntos representam o grupo R^{23} como especificado acima em que um membro de cadeia terminal que é um membro de cadeia hetero, é ligado ao anel compreendendo os grupos Y e Z. R^{23a} desse modo é uma ligação direta ou uma cadeia consistindo em 1 a 4 membros de cadeia dos quais 0 ou 1 membro

de cadeia é um membro de cadeia hetero escolhido da série consistindo em $N(R^{25})$, O, S, S(O) e $S(O)_2$, contanto que o membro de cadeia terminal adjacente ao grupo X possa apenas ser um membro de cadeia hetero se um dentre o grupo X e o referido membro de cadeia terminal for escolhido da série consistindo em S(O) e $S(O)_2$ e o outro for escolhido da série consistindo em $N(R^{25})$, O e S, e os outros membros de cadeia forem grupos idênticos ou diferentes $C(R^{26})(R^{26})$, em que dois grupos adjacentes $C(R^{26})(R^{26})$ podem ser conectados a cada outro por uma ligação dupla ou uma ligação tripla. Adicionalmente, grupos funcionais nos compostos das fórmulas Ik, XVII e XVIII podem estar presentes em forma protegida ou na forma de um grupo precursor que é posteriormente convertido no grupo final. Como indicado acima e como aplica-se a todos os compostos que contêm um grupo R^{80} e outro grupo que são conectados ao anel compreendendo os grupos Y e Z por ligações que não são direcionadas a um átomo de carbono de anel específico, os grupos R^{80} e X nos compostos da fórmula XVII, os grupos R^{80} e L^3 nos compostos da fórmula XVIII, e os grupos R^{80} e $X\text{-}R^{23a}\text{-}R^{24}$ nos compostos da fórmula Ik podem estar localizados em cada das duas posições da porção C=C no anel compreendendo os grupos Y e Z. As explicações fornecidas acima com respeito à reação de um composto da fórmula III com um composto da fórmula IV, a reação de um composto da fórmula VII com um composto da fórmula VIII, e a reação de um composto da fórmula IX com um composto da fórmula X aplicam-se correspondentemente à reação de um composto da fórmula III com um composto da fórmula VII ou um composto da fórmula IX, a reação de um composto da fórmula XVII com um composto da fórmula VIII, e a reação de um composto da fórmula XVIII com um composto da fórmula X. A ordem em que grupos são introduzidos no decorrer da síntese de um composto da fórmula I pode também ser variada com respeito a outras reações. Por exemplo, um composto da fórmula XVIII pode ser empregado em uma reação de acoplamento C-C catalisada por metal de transição como referido acima, ou um composto da fórmula XIIIa pode ser reagido com um composto da fórmula III e o composto obtido modificado no grupo $CH_3\text{-}C(O)\text{-}$ para fornecer um composto da fórmula I.

Os compostos de partida e blocos de construção para a síntese dos compostos da fórmula I são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os procedimentos descritos na literatura ou analogamente a tais procedimentos. Exemplarmente a preparação de compostos da fórmula VIII em que R^{24} é um grupo fenila ou naftila opcionalmente substituído, R^{23a} é um grupo CH_2CH_2 opcionalmente substituído por alquila e L^2 é um grupo hidróxi, pode ser mencionada em que o uso pode ser feito do procedimento para o acoplamento de haletos de arila com enolatos de éster descritos por M. Jørgensen e outros, J. Am. Chem. Soc. 124 (2002), 12557-12565. No referido procedimento um éster de ácido acético opcionalmente substituído por alquila, por exemplo, terc-butil éster de ácido acético ou metil éster de ácido isobutírico, é desprotonado com uma base tal como diciclohexilamida de lítio e reagido com um brometo de arila opcionalmente substituído na presença de um composto de paládio tal como bis(dibenzilidenoacetona)paládio ou tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio e tri(terc-butil)fosfina para fornecer um éster de ácido 2-(opcionalmente substituído aril)acético que é opcionalmente substituído por alquila na posição 2 da porção ácido acético. A redução da função éster sob condições padrões, por exemplo com hidreto de alumínio de lítio, em seguida fornece o 2-(opcionalmente substituído aril)etanol que é opcionalmente substituído por alquila na posição 2.

Para obter outros compostos da fórmula I, várias transformações de grupos funcionais podem ser realizadas sob condições-padrão em compostos da fórmula I ou intermediários ou compostos de partida na síntese dos compostos da fórmula I. Por exemplo, um grupo hidróxi pode ser esterificado para fornecer um éster de ácido carboxílico ou um éster de ácido sulfônico, ou eterificado. Eterificações de grupos hidróxi podem favoravelmente ser realizadas por alquilação com o respectivo composto de halogênio, por exemplo, um brometo ou iodeto, na presença de uma base tal como um carbonato de metal de álcali como carbonato de potássio ou carbonato de césio em um solvente inerte tal como uma amida como DMF ou NMP ou uma cetona como acetona ou butan-2-ona, ou com o respectivo álcool sob as con-

dições da reação Mitsunobu referidas acima. Um grupo hidróxi pode ser convertido em um haleto por tratamento com um agente de halogenação. Um átomo de halogênio pode ser substituído com uma variedade de grupos em uma reação de substituição que pode também ser uma reação catalisada por metal de transição. Um grupo nitro pode ser reduzido para um grupo amino, por exemplo, por hidrogenação catalítica. Um grupo amino pode ser modificado sob condições padrões para alquilação, por exemplo, por reação com um composto de halogênio ou por aminação redutiva de um composto carbonila, ou para acilação ou sulfonilação, por exemplo por reação com um ácido carboxílico ativado ou um derivado de ácido carboxílico como um cloreto ácido ou anidrido ou um cloreto ácido sulfônico. Um grupo éster carboxílico pode ser hidrolisado sob condições acídicas ou básicas para fornecer um ácido carboxílico. Um grupo ácido carboxílico pode ser ativado ou convertido em um derivado reativo como esboçado acima com respeito aos compostos da fórmula IX e reagido com um álcool ou uma amina ou amônia para fornecer um éster ou amida. Uma amida primária pode ser desidratada para fornecer uma nitrila. Um átomo de enxofre em um grupo alquil-S- ou em um anel heterocíclico ou um átomo de enxofre ocorrendo em uma cadeia representando o grupo R^{23} pode ser oxidado com um peróxido como peróxido de hidrogênio ou um perácido para fornecer uma porção sulfóxido S(O) ou uma porção sulfona $S(O)_2$. Um grupo ácido carboxílico, grupo éster de ácido carboxílico e um grupo cetona podem ser reduzidos para um álcool, por exemplo, com um hidreto complexo tal como hidreto de alumínio de lítio, boroidreto de lítio ou boroidreto de sódio. Todas as reações na preparação dos compostos da fórmula I são conhecidas por si só e podem ser realizadas de uma maneira familiar por uma pessoa versada na técnica de acordo com, ou analogamente, aos procedimentos que são descritos na literatura padrão, por exemplo, em Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry, Tieme; ou Organic Reactions, John Wiley & Sons; ou R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2. ed. (1999), John Wiley & Sons, e as referências citadas a esse respeito. Além disso, além de serem obtidos por técnicas de química de solução, os com-

postos da fórmula I podem também ser obtidos por química de fase sólida.

Outro objetivo da presente invenção são os novos compostos de partida e intermediários ocorrendo na síntese dos compostos da fórmula I, incluindo os compostos das fórmulas III, IV, IV, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, IVk, IVm, IVn, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII e XVIII, em que o anel A e os grupos G, G^1, L^1, L^2, L^3, PG^1, PG^2, X, Y, Z, R^3 a R^6, R^{20} a R^{23}, R^{23a}, R^{23b}, R^{23c}, R^{24}, R^{24a}, R^{50}, R^{80}, R^a e R^b são definidos como acima, em quaisquer de suas formas estereoisoméricas ou uma mistura de formas estereoisoméricas em qualquer relação, e seus sais, e solvatos de qualquer um deles, e seu uso como intermediários sintéticos ou compostos de partida. Todas as explicações gerais, especificações de modalidades e definições de números e grupos fornecidas acima com respeito aos compostos da fórmula I aplicam-se correspondentemente aos referidos intermediários e compostos de partida. Um objetivo da invenção é em particular os novos compostos específicos de partida e intermediários descritos a esse respeito. Independentemente do mesmo se eles são descritos como um composto livre e/ou como um sal específico, eles são um objetivo da invenção tanto na forma dos compostos livres quanto na forma de seus sais, e se um sal específico é descrito, adicionalmente na forma deste sal específico.

Os compostos da fórmula I inibem o receptor Edg-2 (receptor LPA_1) como pode ser demonstrado no teste farmacológico descrito abaixo e em outros testes que são conhecidos por uma pessoa versada na técnica. Os compostos da fórmula I e seus sais fisiologicamente aceitáveis e solvatos, portanto, são compostos ativos farmacêuticos valiosos. Os compostos da fórmula I e seus sais fisiologicamente aceitáveis e solvatos podem ser usados para o tratamento de doenças cardiovasculares tais como insuficiência cardíaca incluindo insuficiência cardíaca sistólica, insuficiência cardíaca diastólica, insuficiência cardíaca diabética e insuficiência cardíaca com fração de ejeção conservada, cardiomiopatia, infarto do miocárdio, remodelagem miocárdica incluindo remodelagem miocárdica após infarto ou após cirurgia cardíaca, remodelagem vascular incluindo espessamento vascular, hipertensão incluindo hipertensão pulmonar, hipertensão portal e hiperten-

são sistólica, aterosclerose, doença oclusiva arterial periférica (PAOD), restenose, trombose ou distúrbios de permeabilidade vascular, para cardioproteção tal como cardioproteção após infarto do miocárdio ou após cirurgia cardíaca, para renoproteção, ou para o tratamento de inflamação ou doenças inflamatórias tais como artrite reumatoide, osteoartrite, doenças renais tal como necrose papilar renal ou insuficiência renal incluindo insuficiência renal após isquemia/reperfusão, doenças pulmonares tal como doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), asma ou síndrome da angústia respiratória aguda (ARDS), doenças imunológicas, doenças alérgicas, crescimento de tumor, metástase, doenças metabólicas, doenças fibróticas tais como fibrose pulmonar incluindo fibrose de pulmão idiopática, fibrose cardíaca, fibrose vascular, fibrose perivascular, fibrose renal incluindo fibrose tubulointersticial renal, fibrose hepática, condições de pele fibrosantes incluindo formação de queloide, colagenose, esclerodermia, esclerose sistêmica progressiva e dermopatia fibrosante nefrogênica, ou outros tipos de fibrose incluindo contratura de Dupuytren, psoríase, dor tal como dor neuropática, dor diabética ou dor inflamatória, prurido, dano de isquemia/reperfusão retinal, degeneração macular, distúrbios psiquiátricos, doenças neurodegenerativas, distúrbios de nervo cerebral, distúrbios de nervo periférico, distúrbios endócrinos tais como hipertiroidismo, distúrbios de cicatrização ou distúrbios de cicatrização de ferimento, por exemplo. O tratamento de doenças deve ser entendido como significando tanto a terapia de alterações patológicas existentes ou mal funcionamentos do organismo ou de sintomas existentes com o objetivo de conforto, alívio ou cura, quanto a profilaxia ou prevenção de alterações patológicas ou mal funcionamentos do organismo ou de sintomas em humanos ou animais que são suscetíveis a estes e estão em necessidade de uma tal profilaxia ou prevenção, com o objetivo de uma prevenção ou supressão de suas ocorrência ou de uma atenuação no caso de sua ocorrência. Por exemplo, em pacientes que por conta de sua história de doença são suscetíveis a infarto do miocárdio, por meio do tratamento medicinal profilático ou preventivo a ocorrência ou reocorrência de um infarto do miocárdio pode ser prevenida ou sua extensão e sequelas diminuídas, ou em pacien-

tes que são suscetíveis à cicatrização de ferimento perturbada, por meio do tratamento medicinal profilático ou preventivo a cicatrização de ferimento após cirurgia pode favoravelmente ser influenciada. O tratamento de doenças pode ocorrer tanto em casos agudos quanto em casos crônicos. A eficácia dos compostos da fórmula I pode ser demonstrada nos testes farmacológicos descritos abaixo e em outros testes que são conhecidos por uma pessoa versada na técnica.

Os compostos da fórmula I e seus sais fisiologicamente aceitáveis e solvatos podem, portanto, ser usados em animais, em particular em mamíferos e especificamente em seres humanos, como um produto farmacêutico ou medicamento por sua propriedade, em misturas um com o outro ou na forma de composições farmacêuticas. Um objetivo da presente invenção também são os compostos da fórmula I e seus sais fisiologicamente aceitáveis e solvatos para uso como um produto farmacêutico, bem como composições farmacêuticas e medicamentos que compreendem uma dose eficaz de pelo menos um composto da fórmula I e/ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo e/ou solvato do mesmo como um ingrediente ativo e um veículo farmaceuticamente aceitável, isto é um ou mais veículos e/ou excipientes farmaceuticamente inócuos, ou não perigosos, e opcionalmente um ou mais outros compostos ativos farmacêuticos. Um objetivo da presente invenção, além disso são os compostos da fórmula I e seus sais fisiologicamente aceitáveis e solvatos para uso no tratamento das doenças mencionadas acima ou abaixo, incluindo o tratamento de qualquer uma das doenças mencionadas, por exemplo insuficiência cardíaca ou doenças fibróticas tais como fibrose pulmonar, fibrose cardíaca, fibrose vascular, fibrose perivascular, fibrose renal, fibrose hepática ou condições de pele fibrosantes, o uso dos compostos da fórmula I e seus sais fisiologicamente aceitáveis e solvatos para a fabricação de um medicamento para o tratamento das doenças mencionadas acima ou abaixo, incluindo o tratamento de qualquer uma das doenças mencionadas, por exemplo insuficiência cardíaca ou doenças fibróticas tais como fibrose pulmonar, fibrose cardíaca, fibrose vascular, fibrose perivascular, fibrose renal, fibrose hepática ou condições de pele fibrosantes,

em que o tratamento de doenças compreende sua terapia e profilaxia como mencionado acima, bem como seu uso para a fabricação de um medicamento para a inibição do receptor Edg-2 (receptor LPA_1). Um objetivo da invenção também são métodos para o tratamento das doenças mencionadas acima ou abaixo, incluindo o tratamento de qualquer uma das doenças mencionadas, por exemplo, insuficiência cardíaca ou doenças fibróticas tais como fibrose pulmonar, fibrose cardíaca, fibrose vascular, fibrose perivascular, fibrose renal, fibrose hepática ou condições de pele fibrosantes, que compreendem administrar uma quantidade eficaz de pelo menos um composto da fórmula I e/ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo e/ou solvato do mesmo a um humano ou um animal que está em necessidade do mesmo. Os compostos da fórmula I e composições farmacêuticas e medicamentos compreendendo-os podem ser administrados enteralmente, por exemplo, por administração oral, sublingual ou retal, parenteralmente, por exemplo por injeção ou infusão intravenosa, intramuscular, subcutânea ou intraperitoneal, ou por outro tipo de administração tal como administração tópica, percutânea, transdérmica, intra-articular, intranasal ou intraocular.

Os compostos da fórmula I e seus sais fisiologicamente aceitáveis e solvatos podem também ser usados em combinação com outros compostos ativos farmacêuticos, em que em um tal uso de combinação os compostos da fórmula I e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou solvatos e um ou mais outros compostos ativos farmacêuticos podem estar presentes em uma e a mesma composição farmacêutica ou em duas ou mais composições farmacêuticas para administração separada, simultânea ou sequencial. Exemplos de tais outros compostos ativos farmacêuticos são inibidores de enzima conversora de angiotensina (ACE), ramiprila, antagonistas de receptor de angiotensina II subtipo 1 (AT1), irbesartana, antiarrítmicos, dronedarona, ativadores de receptor-alfa ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR-□), ativadores de receptor-gama ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR-□), pioglitazona, rosiglitazona, prostanoides, antagonistas de receptor de endotelina, bossentana, inibidores de elastase, antagonistas de cálcio, beta bloqueadores, diuréticos, antagonistas de receptor de aldostero-

na, eplerenona, inibidores de renina, inibidores de rho quinase, ativadores de guanilato ciclase solúvel (sGC), sensibilizadores de sGC, inibidores de fosfodiesterase (PDE), inibidores de fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), doadores de NO, fármacos digitálicos, inibidores de enzima conversora de angiotensina/endopeptidase neutra (ACE/NEP), estatinas, inibidores de recaptação de ácido biliar, antagonistas de receptor de fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF), antagonistas de vasopressina, aquaréticos, inibidores de permutador de hidrogênio de sódio subtipo 1 (NHE1), antagonistas de fator II/fator IIa, antagonistas de fator IX/fator IXa, antagonistas de fator X/fator Xa, antagonistas de fator XIII/fator XIIIa, anticoagulantes, antitrombóticos, inibidores de plaqueta, profibrinolíticos, inibidores de fibrinólise ativável por trombina (TAFI), inibidor de ativador de plasminogênio 1 (PAI 1), cumarinas, heparinas, antagonistas de tromboxano, antagonistas de serotonina, inibidores de ciclo-oxigenase, ácido acetilsalicílico, anticorpos terapêuticos, antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) incluindo abciximabe, inibidores de quimase, citostáticos, taxanos, paclitaxel, docetaxel, inibidores de aromatase, antagonistas de receptor de estrogênio, moduladores de receptor de estrogênio seletivos (SERM), inibidores de tirosina quinase, imatinibe, inibidores de tirosina quinase receptora, inibidores de RAF quinase, inibidores de proteína quinase ativada por mitógeno p38 (p38 MAPK), pirfenidona, inibidores de multi-quinase, e sorafenib. Um objetivo da presente invenção também é o referido uso de combinação de qualquer um ou mais dos compostos da fórmula I descritos aqui e seus sais fisiologicamente aceitáveis e solvatos, com qualquer um ou mais, por exemplo, um ou dois dos outros compostos ativos farmacêuticos mencionados.

As composições farmacêuticas e medicamentos de acordo com a invenção normalmente contêm de cerca de 0,5 a cerca de 90 porcento em peso de compostos da fórmula I e/ou sais fisiologicamente aceitáveis e/ou solvatos do mesmo, e uma quantidade de ingrediente ativo da fórmula I e/ou seu sal fisiologicamente aceitável e/ou solvato que em geral é de cerca de 0,2 mg a cerca de 1000 mg, em particular de cerca de 0,2 mg a cerca de 500 mg, por exemplo de cerca de 1 mg a cerca de 300 mg, por dose unitária.

Dependendo do tipo da composição farmacêutica e outros particulares do caso específico, a quantidade pode divergir das quantidades indicadas. A produção das composições farmacêuticas e medicamentos pode ser realizada de uma maneira conhecida por si só. Para isto, os compostos da fórmula I e/ou seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou solvatos são misturados juntamente com um ou mais veículos e/ou excipientes sólidos ou líquidos, se desejado também em combinação com um ou mais outros compostos ativos farmacêuticos tais como aqueles mencionados acima, e trazidos em uma forma adequada para dosagem e administração, que podem em seguida ser usados em medicina humana ou medicina veterinária.

Como veículos, que podem também ser considerados como diluentes ou agentes de carga, e substâncias orgânicas e inorgânicas adequadas para excipientes podem ser usadas as quais não reagem de uma maneira indesejada com os compostos da fórmula I. Como exemplos de tipos de excipientes, ou aditivos, que podem estar contidos nas composições farmacêuticas e medicamentos, lubrificantes, preservativos, espessantes, estabilizantes, desintegrantes, agentes umectantes, agentes para obter um efeito de depósito, emulsificantes, sais, por exemplo, para influenciar a pressão osmótica, substâncias tampões, colorantes, aromatizantes e substâncias aromáticas podem ser mencionados. Exemplos de veículos e excipientes são água, óleos vegetais, ceras, alcoóis tais como etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, alcoóis benzílicos, glicerol, polióis, polietileno glicóis ou polipropileno glicóis, triacetato de glicerol, polivinilpirrolidona, gelatina, celulose, carboidratos tal como lactose ou amido como amido de milho, cloreto de sódio, ácido esteárico e seus sais tais como estearato de magnésio, talco, lanolina, geleia de petróleo, ou misturas dos mesmos, por exemplo salina ou misturas de água com um ou mais solventes orgânicos tais como misturas de água com alcoóis. Para uso oral e retal, formas farmacêuticas tais como, por exemplo, comprimidos, comprimidos revestidos com película, comprimidos revestidos com açúcar, grânulos, cápsulas de gelatina duras e macias, supositórios, soluções, incluindo soluções oleosas, alcoólicas ou aquosas, xaropes, sucos ou gotas, além disso suspensões ou emulsões, podem ser

usados. Para uso parenteral, por exemplo, por injeção ou infusão, formas farmacêuticas tais como soluções, por exemplo soluções aquosas, podem ser usadas. Para uso tópico, formas farmacêuticas tais como unguentos, cremes, pastas, loções, géis, sprays, espumas, aerossóis, soluções ou pós podem ser usadas. Outras formas farmacêuticas adequadas são, por exemplo, implantes e emplastros e formas adaptadas para inalação. Os compostos da fórmula I e seus sais fisiologicamente aceitáveis podem também ser liofilizados e os liofilizados obtidos usados, por exemplo, para a produção de composições injetáveis. Em particular para aplicação tópica, também composições lipossômicas são adequadas. As composições farmacêuticas e medicamentos podem também conter um ou mais outros ingredientes ativos e/ou, por exemplo, uma ou mais vitaminas.

Como usual, a dosagem dos compostos da fórmula I depende das circunstâncias do caso específico e é ajustada pelo médico de acordo com as normas e procedimentos costumeiros. Ela depende, por exemplo, do composto da fórmula I administrado e sua potência e duração de ação, da natureza e severidade da síndrome individual, do sexo, idade, peso e da responsividade individual do humano ou animal a ser tratado, de se o tratamento é agudo ou crônico ou profilático, ou de se outros compostos ativos farmacêuticos são administrados além de um composto da fórmula I. Normalmente, no caso de administração a um adulto pesando cerca de 75 kg, uma dose de cerca de 0,1 mg a cerca de 100 mg por kg por dia, em particular de cerca de 1 mg a cerca de 10 mg por kg por dia (em cada caso em mg por kg de peso corporal), é suficiente. A dose diária pode ser administrada na forma de uma única dose ou dividida em várias doses individuais, por exemplo, duas, três ou quatro doses individuais. A administração pode também ser realizada continuamente, por exemplo, por injeção ou infusão contínua. Dependendo do comportamento individual em um caso específico, pode ser necessário divergir acima ou abaixo das dosagens indicadas.

Além de como um composto ativo farmacêutico em medicina humana e medicina veterinária, os compostos da fórmula I podem também ser empregados como um auxiliar em investigações bioquímicas ou como

uma ferramenta científica ou para propósitos diagnósticos, por exemplo, em diagnósticos *in vitro* de amostras biológicas, se uma inibição do receptor Edg-2 for pretendida. Os compostos da fórmula I e seus sais podem também ser usados como intermediários para a preparação de outras substâncias ativas farmacêuticas.

Os seguintes exemplos ilustram a invenção.

Abreviações

ACN	acetonitrila
DCM	diclorometano
DIAD	azodicarboxilato de di-isopropila
DIC	1,3-di-isopropilcarbodi-imida
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetila
EA	acetato de etila
EDIA	N-etildi-isopropilamina
EDC	cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida
FMOC	fluoren-9-ilmetoxicarbonila
HEP	heptano
HOBT	1-hidróxi-benzotriazol
NMM	N-metil-morfolina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetra-hidrofurano

Em geral, as reações foram realizadas sob argônio. Quando compostos do exemplo contendo um grupo básico foram purificados por cromatografia líquida de pressão elevada preparativa (HPLC) sobre material de coluna de fase reversa (RP) e, como costumeiro, o eluente foi uma mistura gradiente de água e acetonitrila contendo ácido trifluoroacético, eles foram em parte obtidos na forma de seus sais de adição de ácido com ácido trifluoroacético, dependendo dos detalhes da preparação tais como condições de evaporação ou liofilização. Nos nomes dos compostos do exemplo e das fórmulas estruturais tal ácido trifluoroacético contido não é especificado.

Os compostos preparados foram em geral caracterizados por dados espectroscópicos e dados cromatográficos, em particular espectros de massa (MS) e tempos de retenção de HPLC (Tr; em min) que foram obtidos por caracterização de HPLC/MS analítica combinada (LC/MS), e/ou espectros de ressonância magnética nuclear (RMN). A menos que especificado de outra maneira, espectros de ^{1}H-RMN foram registrados em 500 MHz em D_6-DMSO como solvente em 298 K. Na caracterização de RMN, o deslocamento químico δ (em ppm), o número de átomos de hidrogênio (H) e a multiplicidade (s: singleto, d: dupleto, dd: dupleto de dupleto, t: tripleto, dt: dupleto de tripleto, q: quarteto, m: multipleto; br: amplo) dos picos como determinado em *printouts* são fornecidos. Na caracterização de MS, em geral o número de massa (m/z) do pico do íon molecular [M], por exemplo $[M^+]$, ou de um íon relacionado tal como o íon [M+1], por exemplo $[(M+1)^+]$, isto é o íon molecular protonado $[(M+H)^+]$ abreviado como $[MH^+]$, ou o íon [M-1], por exemplo $[(M-1)^-]$, isto é o íon molecular desprotonado $[(M-H)^-]$, que foi formado dependendo do método de ionização usado, é fornecido. Geralmente, o método de ionização foi ionização por eletrovaporização (ESI) ou ionização química de pressão atmosférica (APCI). Os particulares dos métodos de LC/MS usados são como segue.

Método LC1

Coluna: YMC J'sphere H80, 20 x 2,1 mm, 4 µm; 30°C; fluxo: 1,0 ml/min; eluente A: ACN; eluente B: água + TFA a 0,05%; gradiente: de 4 % de A + 96 % de B para 95 % de A + 5 % de B dentro de 2,4 min, em seguida para 4 % de A + 96 % de B dentro de 0,05 min, em seguida 4 % de A + 96 % de B durante 0,05 min; Método de ionização MS: ESI^+

Método LC2

Coluna: YMC J'sphere H80, 20 x 2,1 mm, 4 µm; 30°C; fluxo: 1,0 ml/min; eluente A: ACN; eluente B: água + TFA a 0,05%; gradiente: de 4 % de A + 96 % de B para 95 % de A + 5 % de B dentro de 2,4 min, em seguida para 4 % de A + 96 % de B dentro de 0,05 min, em seguida 4 % de A + 96 % de B durante 0,05 min; Método de ionização MS: ESI^+

Método LC3

Coluna: YMC J'sphere H80, 33 x 2,1 mm, 4 µm; fluxo: 1,3 ml/min; eluente A: ACN + TFA a 0,05%; eluente B: água + TFA a 0,05%; gradiente: de 5 % de A + 95 % de B para 95 % de A + 5 % de B dentro de 2,5 min, em seguida 95 % de A + 5 % de B durante 0,5 min; em seguida para 5 % de A + 95 % de B dentro de 0,2 min; Método de ionização MS: ESI^+

Método LC4

Coluna: YMC J'sphere H80, 33 x 2,1 mm, 4 µm; fluxo: 1,0 ml/min; eluente A: ACN + TFA a 0,05%; eluente B: água + TFA a 0,05%; gradiente: de 5 % de A + 95 % de B para 95 % de A + 5 % de B dentro de 3,4 min, em seguida 95 % de A + 5 % de B durante 1,0 min, em seguida para 5 % de A + 95 % de B dentro de 0,2 min, em seguida 5 % de A + 95 % de B durante 0,5 min; Método de ionização MS: ESI^+

Método LC5

Coluna: YMC J'sphere H80, 33 x 2,1 mm, 4 µm; fluxo: 1,3 ml/min; eluente A: ACN + ácido fórmico a 0,08 %; eluente B: água + ácido fórmico a 0,1%; gradiente: de 5 % de A + 95 % de B para 95 % de A + 5 % de B dentro de 2,5 min, em seguida 95 % de A + 5 % de B durante 0,5 min; Método de ionização MS: ESI^+

Método LC6

Coluna: YMC J'sphere H80, 33 x 2,1 mm, 4 µm; fluxo: 1,3 ml/min; eluente A: ACN + TFA a 0,05%; eluente B: água + TFA a 0,05%; gradiente: de 5 % de A + 95 % de B para 95 % de A + 5 % de B dentro de 2,5 min, em seguida para 5 % de A + 95 % de B dentro de 0,5 min; Método de ionização MS: ESI^+

Método LC7

Coluna: Thermo Javelin C18, 40 x 2,1 mm, 5 µm; fluxo: 1,0 ml/min; eluente A: ACN + TFA a 0,1 %; eluente B: água + TFA a 0,1 %; gradiente: de 2 % de A + 98 % de B para 80 % de A + 20 % de B dentro de 7,0 min, em seguida para 100 % de A + 0 % de B dentro de 0,2 min, em seguida 100 % de A + 0 % de B durante 1,0 min, em seguida para 2 % de A + 98 % de B dentro de 0,3 min, em seguida 2 % de A + 98 % de B durante 0,5 min; Método de ionização MS: ESI^+

Método LC8

Coluna: Thermo Javelin C18, 40 x 2,1 mm, 5 µm; fluxo: 1,0 ml/min; eluente A: ACN + TFA a 0,1 %; eluente B: água + TFA a 0,1 %; gradiente: de 2 % de A + 98 % de B para 80 % de A + 20 % de B dentro de 5,0 min, em seguida para 100 % de A + 0 % de B dentro de 0,2 min, em seguida 100 % de A + 0 % de B durante 1,0 min, em seguida para 2 % de A + 98 % de B dentro de 0,3 min, em seguida 2 % de A + 98 % de B durante 0,5 min; Método de ionização MS: ESI^+

Método LC9

Coluna: HP Waters Atlantis dC18, 50 x 2,1 mm, 5 µm; fluxo: 0,6 ml/min; eluente A: ACN + TFA a 0,1 %; eluente B: água + TFA a 0,1 %; gradiente: de 2 % de A + 98 % de B para 80 % de A + 20 % de B dentro de 5,0 min, em seguida para 100 % de A + 0 % de B dentro de 0,2 min, em seguida 100 % de A + 0 % de B durante 1,0 min, em seguida para 2 % de A + 98 % de B dentro de 0,3 min, em seguida 2 % de A + 98 % de B durante 0,5 min; Método de ionização MS: ESI^+

Método LC10

Coluna: YMC J'sphere H80, 33 x 2,1 mm, 4 µm; fluxo: 1,3 ml/min; eluente A: ACN + TFA a 0,05%; eluente B: água + TFA a 0,05%; gradiente: 5 % de A + 95 % de B durante 0,5 min, em seguida para 95 % de A + 5 % de B dentro de 3,0 min, em seguida para 5 % de A + 95 % de B dentro de 0,5 min; Método de ionização MS: ESI^+

Método LC11

Coluna: YMC J'sphere H80, 33 x 2,1 mm, 4 µm; fluxo: 1,3 ml/min; eluente A: ACN + TFA a 0,05%; eluente B: água + TFA a 0,05%; gradiente: de 5 % de A + 95 % de B para 95 % de A + 5 % de B dentro de 2,5 min, em seguida 95 % de A + 5 % de B durante 0,5 min; Método de ionização MS: ESI^+

Método LC12

Coluna: YMC J'sphere H80, 33 x 2,1 mm, 4 µm; fluxo: 1 ml/min; eluente A: ACN + TFA a 0,05%; eluente B: água + TFA a 0,05%; gradiente: 2 % de A + 98 % de B durante 1 min, em seguida para 95 % de A + 5 % de B

dentro de 4 min, em seguida 95 % de A + 5 % de B durante 1,25 min; Método de ionização MS: ESI^+

Método LC13

Coluna: YMC J'sphere H80, 33 x 2,1 mm, 4 µm; fluxo: 1,3 ml/min; eluente A: ACN + TFA a 0,05%; eluente B: água + TFA a 0,05%; gradiente: 5 % de A + 95 % de B durante 0,5 min, em seguida para 95 % de A + 5 % de B dentro de 3 min, em seguida 95 % de A + 5 % de B durante 0,5 min; Método de ionização MS: ESI^+

Método LC14

Coluna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; fluxo: 1,3 ml/min, 50°C; eluente A: ACN + TFA a 0,05%; eluente B: água + TFA a 0,05%; gradiente: 5 % de A + 95 % de B durante 0,3 min, em seguida para 95 % de A + 5 % de B dentro de 3,2 min, em seguida 95 % de A + 5 % de B durante 0,5 min; Método de ionização MS: ESI^+

Método LC15

Coluna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; fluxo: 1,3 ml/min, 50°C; eluente A: ACN + ácido fórmico a 0,1%; eluente B: água + ácido fórmico a 0,1%; gradiente: de 3 % de A + 97 % de B para 60 % de A + 40 % de B dentro de 3,5 min, em seguida para 98 % de A + 2 % de B dentro de 0,5 min, em seguida 98 % de A + 2 % de B durante 1 min, em seguida para 3 % de A + 97 % de B dentro de 0,2 min, em seguida 3 % de A + 97 % de B durante 1,3 min; Método de ionização MS: $APCI^+$

Método LC16

Coluna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; fluxo: 1,3 ml/min, eluente A: ACN + ácido fórmico a 0,08 %; eluente B: água + ácido fórmico a 0,1%; gradiente: de 3 % de A + 97 % de B para 60 % de A + 40 % de B dentro de 3,5 min, em seguida para 98 % de A + 2 % de B dentro de 0,5 min, em seguida 98 % de A + 2 % de B durante 1 min, em seguida para 3 % de A + 97 % de B dentro de 0,2 min, em seguida 3 % de A + 97 % de B durante 1,3 min; Método de ionização MS: ESI^-

Método LC17

Coluna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; fluxo: 1,3

ml/min, eluente A: ACN + ácido fórmico a 0,08 %; eluente B: água + ácido fórmico a 0,1%; gradiente: de 3 % de A + 97 % de B para 60 % de A + 40 % de B dentro de 3,5 min, em seguida para 98 % de A + 2 % de B dentro de 0,5 min, em seguida 98 % de A + 2 % de B durante 1 min, em seguida para 3 % de A + 97 % de B dentro de 0,2 min, em seguida 3 % de A + 97 % de B durante 1,3 min; Método de ionização MS: ESI^+

Método LC18

Coluna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; fluxo: 1,7 ml/min, 50°C, eluente A: ACN + TFA a 0,05%; eluente B: água + TFA a 0,05%; gradiente: 5 % de A + 95 % de B durante 0,2 min, em seguida para 95 % de A + 5 % de B dentro de 2,2 min, em seguida 95 % de A + 5 % de B durante 1,1 min, em seguida para 5 % de A + 95 % de B dentro de 0,1 min, em seguida 5 % de A + 95 % de B durante 0,9 min; Método de ionização MS: ESI^+

Método LC19

Coluna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; fluxo: 1,3 ml/min, 50°C, eluente A: ACN + ácido fórmico a 0,1%; eluente B: água + ácido fórmico a 0,1%; gradiente: de 3 % de A + 97 % de B para 60 % de A + 40 % de B dentro de 3,5 min, em seguida para 98 % de A + 2 % de B dentro de 0,5 min, em seguida 98 % de A + 2 % de B durante 1 min, em seguida para 3 % de A + 97 % de B dentro de 0,2 min, em seguida 3 % de A + 97 % de B durante 1,3 min; Método de ionização MS: ESI^+

Método LC20

Coluna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; fluxo: 1,3 ml/min, eluente A: ACN + ácido fórmico a 0,08 %; eluente B: água + ácido fórmico a 0,1%; gradiente: de 3 % de A + 97 % de B para 98 % de A + 2 % de B dentro de 18 min, em seguida 98 % de A + 2 % de B durante 1 min, em seguida para 3 % de A + 97 % de B dentro de 0,5 min, em seguida 3 % de A + 97 % de B durante 0,5 min; Método de ionização MS: ESI^+

Método LC21

Coluna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; fluxo: 1,3 ml/min, 50°C, eluente A: ACN + ácido fórmico a 0,1%; eluente B: água + áci-

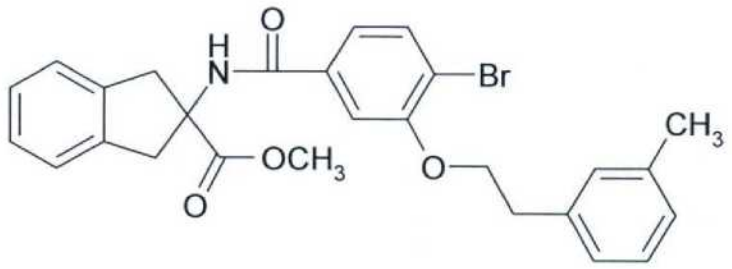
do fórmico a 0,1%; gradiente: de 3 % de A + 97 % de B para 60 % de A + 40 % de B dentro de 3,5 min, em seguida para 98 % de A + 2 % de B dentro de 0,5 min, em seguida 98 % de A + 2 % de B durante 1 min, em seguida para 3 % de A + 97 % de B dentro de 0,2 min, em seguida 3 % de A + 97 % de B durante 1,3 min; Método de ionização MS: ESI^-

Método LC22

Coluna: YMC J'sphere H80, 33 x 2,1 mm, 4 µm; fluxo: 1 ml/min; eluente A: ACN + TFA a 0,05%; eluente B: água + TFA a 0,05%; gradiente: de 5 % de A + 95 % de B para 95 % de A + 5 % de B dentro de 3,7 min; Método de ionização MS: ESI^+

Exemplo 1

Metil éster de ácido 2-[4-bromo-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Metil éster de ácido 4-bromo-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoico

Metil éster de ácido 4-bromo-3-hidróxi-benzoico (1,00 g, 4,32 mmols) e trifenilfosfina (1,36 g, 5,19 mmols) foram dissolvidos em THF. 2-(3-Metilfenil)-etanol (2-m-tolil-etanol) (0,707 g, 5,19 mmols) foi adicionado, a mistura foi resfriada em um banho gelado, e DIAD (1,05 g, 5,19 mmols) foi adicionado lentamente com agitação. O banho gelado foi removido e a agitação continuou durante a noite em temperatura ambiente. Os voláteis foram evaporados em vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (gradiente de HEP/EA) para fornecer 1,55 g do composto do título.

Etapa 2: Ácido 4-bromo-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoico

O composto da etapa 1 (0,50 g, 1,43 mmol) foi dissolvido em dioxano (5 ml), hidróxido de lítio (7,1 ml de uma solução a 1 M aquosa (isto é, 1 mol por litro)) foi adicionado, e a mistura foi reagida durante a noite. A mistura foi dividida entre ácido clorídrico a 2 N e EA, a fase aquosa extraída

com EA, e os extratos orgânicos foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados até a secura em vácuo para fornecer 0,414 g do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 13,2 (br s, 1H); 7,7 (d, 1H); 7,52 (d, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,22-7,11 (m, 3H); 7,02 (d, 1H); 4,30 (t, 2H); 3,03 (t, 2H); 2,29 (s, 3H).

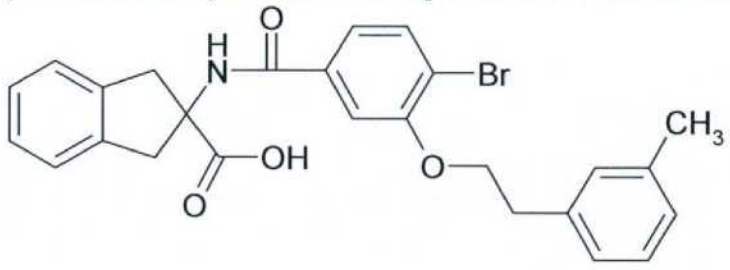
Etapa 3: Metil éster de ácido 2-[4-bromo-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 2 (0,410 g, 1,22 mmol) foi dissolvido em DMF (5 ml), EDIA (0,790 g, 6,12 mmols), HOBT (33 mg, 0,244 mmol), e cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico (0,246 g, 1,47 mmol) foram adicionados, a mistura foi resfriada em um banho gelado e EDC (352 mg, 1,84 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante a noite. Os voláteis foram evaporados em vácuo, a mistura foi dividida entre ácido clorídrico a 2 N e EA, a fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio e evaporada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (gradiente de HEP/EA) para fornecer 0,56 g do composto do título.

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,98 min; m/z = 508,1/510,1 [MH^+]

Exemplo 2

Ácido 2-[4-bromo-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



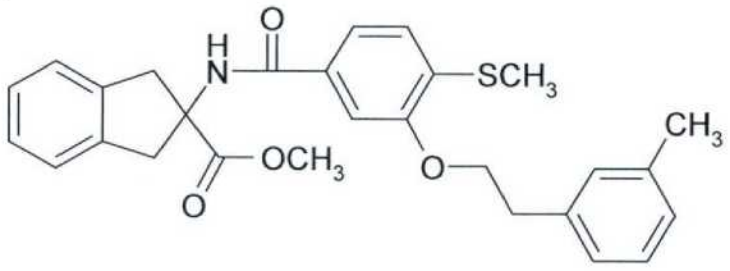
O composto do exemplo 1 (60 mg, 0,118 mmol) foi dissolvido em dioxano (1,5 ml), hidróxido de lítio (0,59 ml de uma solução a 1 M aquosa) foi adicionado e a mistura foi reagida durante 20 min a 60°C. A mistura foi dividida entre ácido clorídrico a 2 N e EA, a fase aquosa extraída com EA, e os extratos orgânicos foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados até a secura em vácuo. O resíduo foi agitado durante a noite com uma mistura de dietil éter e HEP, filtrado, e o sólido foi secado em vácuo para

fornecer 43 mg do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 12,45 (br s, 1H); 8,87 (s, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,37 (dd, 1H); 7,25-7,11 (m, 7H); 7,02 (d, 1H); 4,27 (t, 2H); 3,60 (d, 2H); 3,37 (d, 2H); 3,02 (t, 2H); 2,28 (s, 3H).

Exemplo 3

Metil éster de ácido 2-[4-metilsulfanil-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Metil éster de ácido 4-nitro-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoico

Metil éster de ácido 3-hidróxi-4-nitro-benzoico (1,00 g, 5,07 mmols) e 2-(3-metilfenil)-etanol (0,829 g, 6,09 mmols) foram reagidos em analogia à etapa 1 do exemplo 1 para fornecer 1,39 g do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 7,96 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,18 (t, 1H); 7,11 (s, 1H); 7,08 (d, 1H); 7,03 (d, 1H); 4,41 (t, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,01 (t, 2H); 2,28 (s, 3H).

Etapa 2: Metil éster de ácido 4-metilsulfanil-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoico

O composto da etapa 1 (900 mg, 2,85 mmols) foi dissolvido em 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (6 ml), e metanotiolato de sódio (0,23 g, 3,29 mmols) foi adicionado. A mistura foi reagida em temperatura ambiente durante 60 h, em seguida dividida entre uma solução de cloreto de sódio saturada e EA, e a fase aquosa extraída com EA. Os extratos orgânicos foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (gradiente de HEP/EA) para fornecer 600 mg do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 7,56 (d, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,23 (d, 1H); 7,21-7,12 (m, 3H); 7,02 (d, 1H); 4,25 (t, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,01 (t, 2H); 2,41 (s, 3H); 2,29 (s, 3H).

Etapa 3: Ácido 4-metilsulfanil-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoico

O composto da etapa 2 (450 mg, 1,42 mmol) foi hidrolisado em analogia ao exemplo 2 para fornecer 395 mg do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 12,8 (br s, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,23-7,10 (m, 4H); 7,02 (d, 1H); 4,25 (t, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,00 (t, 2H); 2,41 (s, 3H); 2,29 (s, 3H).

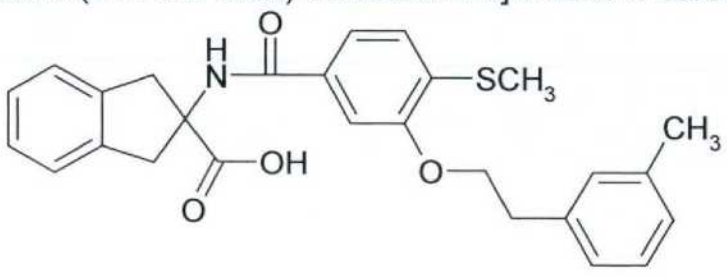
Etapa 4: Metil éster de ácido 2-[4-metilsulfanil-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 3 (395 mg, 1,31 mmol) foi dissolvido em DCM (5 ml). DMF (29 mg, 0,39 mmol) e cloreto de oxalila (3,9 ml de uma solução a 2 M em DCM) foram adicionados em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 60 min, evaporada até a secura em vácuo, dissolvida em dioxano e evaporada novamente. O resíduo foi dissolvido em DCM (2 ml) e a solução foi lentamente adicionada com agitação a uma mistura resfriada por gelo de cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico (5,42 g, 23,8 mmols), EA e um excesso de solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada. Após 2 h, a camada orgânica foi separada, lavada com uma solução de cloreto de sódio saturada, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada até a secura. 582 mg do composto do título foram obtidos.

^{1}H-RMN: δ = 8,86 (s, 1H); 7,5 (dd, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,25-7,11 (m, 8H); 7,02 (d, 1H); 4,23 (t, 2H); 3,61 (d, 2H); 3,60 (s, 3H); 3,37 (d, 2H); 3,01 (t, 2H); 2,39 (s, 3H); 2,28 (s, 3H).

Exemplo 4

Ácido 2-[4-metilsulfanil-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

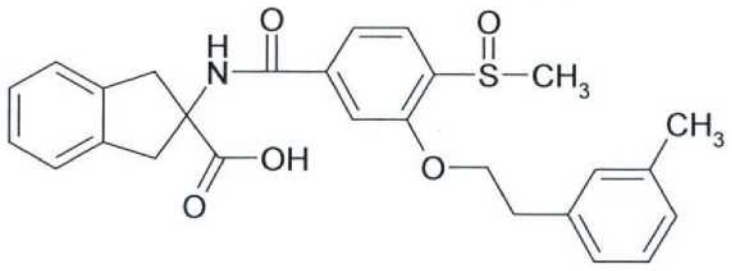


O composto do exemplo 3 (580 mg, 1,22 mmol) foi hidrolisado em analogia ao exemplo 2 para fornecer 480 mg do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 12,4 (br s, 1H); 8,73 (s, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,24-7,11 (m, 8H); 7,02 (d, 1H); 4,24 (t, 2H); 3,59 (d, 2H); 3,37 (d, 2H); 3,01 (t, 2H); 2,39 (s, 3H); 2,28 (s, 3H).

Exemplo 5

Ácido 2-[4-metanossulfinil-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

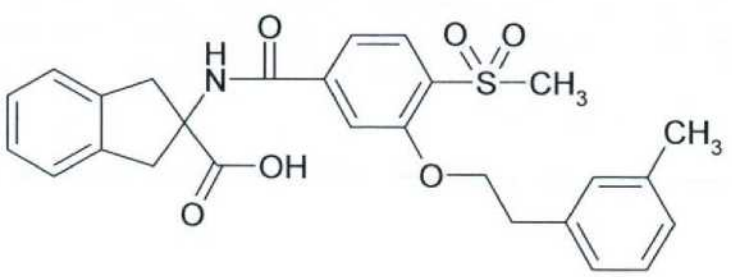


O composto do exemplo 4 (100 mg, 0,216 mmol) foi dissolvido em ácido acético (7,5 ml), peróxido de hidrogênio (74 mg de uma solução a 30 % em água, 0,65 mmol) foi adicionado, e a mistura foi reagida em temperatura ambiente durante 9 h. A mistura foi dividida entre EA e uma solução de sulfito de sódio aquosa a 1 %, a fase aquosa extraída com EA, e os extratos orgânicos foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados até a secura. O resíduo foi agitado com dietil éter, filtrado, e secado em vácuo para fornecer 79 mg do composto do título.

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,48 min; m/z = 478,2 [MH^+]

Exemplo 6

Ácido 2-[4-metanossulfonil-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



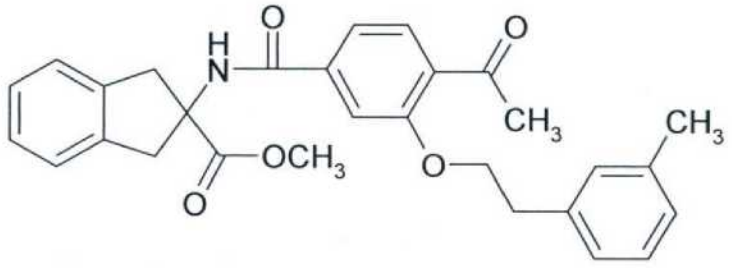
O composto do exemplo 4 (140 mg, 0,30 mmol) foi dissolvido em ácido acético (7,5 ml), peróxido de hidrogênio (103 mg de uma solução a 30 % em água, 0,91 mmol) foi adicionado e a mistura foi reagida a 70°C durante 8 h. A mistura foi dividida entre EA e solução de sulfito de sódio aquosa a 1

%, a fase aquosa extraída com EA, e os extratos orgânicos foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados até a secura. O resíduo foi agitado com dietil éter, filtrado, e secado em vácuo para fornecer 143 mg do composto do título.

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,55 min; m/z = 494,0 [MH^+].

Exemplo 7

Metil éster de ácido 2-[4-acetil-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

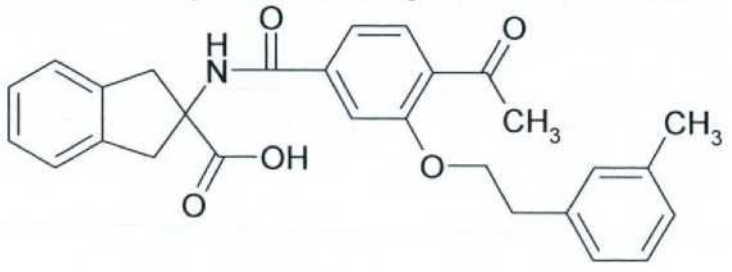


Ácido 4-acetil-3-hidróxi-benzoico (M. E. Zwaagstra e outros, J. Med. Chem. 40 (1997), 1075-1089) foi reagido com cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico em analogia à etapa 3 do exemplo 1. A partir do metil éster de ácido 2-[4-acetil-3-hidróxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico obtido, o composto do título foi obtido reagindo-se com 2-(3-metilfenil)-etanol em analogia à etapa 1 do exemplo 1.

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,83 min; m/z = 472,2 [MH^+].

Exemplo 8

Ácido 2-[4-acetil-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



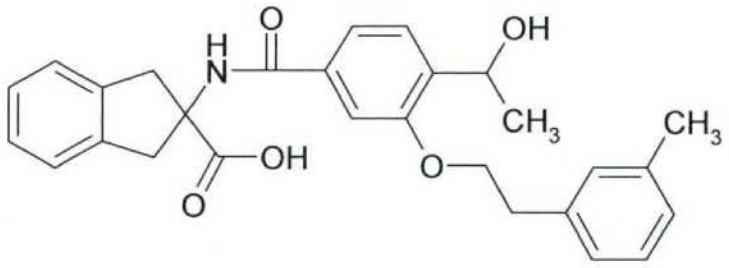
A partir do composto do exemplo 7, o composto do título foi obtido por hidrólise com hidróxido de lítio em analogia ao exemplo 2.

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,67 min; m/z = 458,0 [MH^+].

Exemplo 9

Ácido 2-[4-(1-hidróxi-etil)-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-

carboxílico



O composto do exemplo 7 (300 mg, 0,636 mmol) foi dissolvido em 3 ml de etanol, a mistura foi resfriada em um banho gelado e boroidreto de sódio (24,1 mg, 0,636 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e a agitação foi continuada durante 4 h. A mistura foi dividida entre EA e uma solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, a fase aquosa extraída com EA, e os extratos orgânicos foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados até a secura. O resíduo foi purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN) para fornecer uma mistura de metil éster de ácido 2-[4-(1-hidróxi-etil)-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico e etil éster de ácido 2-[4-(1-hidróxi-etil)-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico.

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,70 min; m/z = 474,2 [MH^+] (metil éster de ácido 2-[4-(1-hidróxi-etil)-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico)

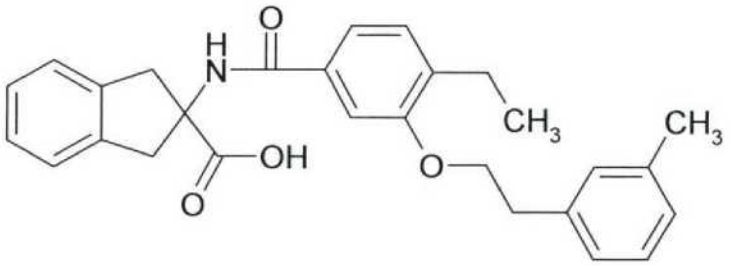
LC/MS (Método LC1): Tr = 1,76 min; m/z = 488,2 [MH^+] (etil éster de ácido 2-[4-(1-hidróxi-etil)-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico)

A partir da mistura do metil éster e do etil éster, o composto do título foi obtido por hidrólise com hidróxido de lítio em analogia ao exemplo 2.

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,54 min; m/z = 460,2 [MH^+].

Exemplo 10

Ácido 2-[4-etil-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

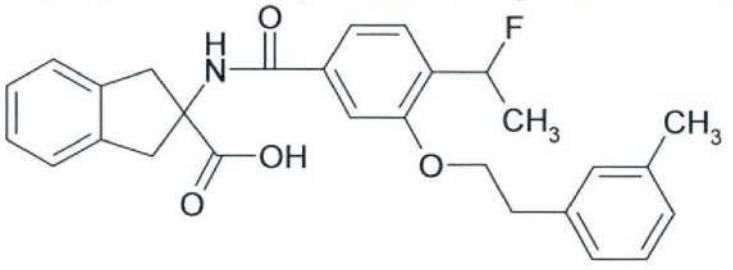


O composto do exemplo 9 (80 mg, 0,174 mmol) foi dissolvido em metanol e hidrogenado em um reator de hidrogenação H-cube® (ThalesNano, Budapest, Hungary) em uma pressão de hidrogênio de 100 bar sobre um cartucho de paládio sobre carvão vegetal a 10 %. A mistura reacional foi evaporada até a secura e o resíduo purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN).

^{1}H-RMN: δ = 12,3 (br s, 1H); 8,72 (s, 1H); 7,40-7,33 (m, 2H); 7,25-7,12 (m, 7H); 7,10 (d, 1H); 7,02 (d, 1H); 4,20 (t, 2H); 3,59 (d, 2H); 3,37 (d, 2H); 3,02 (t, 2H); 2,56-2,51 (m, 2H); 2,27 (s, 3H);1,02 (t, 3H).

Exemplo 11

Ácido 2-[4-(1-fluoro-etil)-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



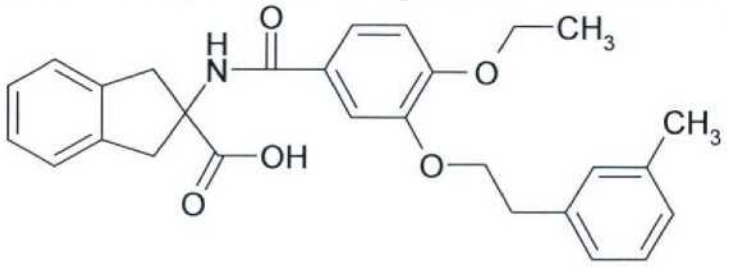
A mistura de metil éster de ácido 2-[4-(1-hidróxi-etil)-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico e etil éster de ácido 2-[4-(1-hidróxi-etil)-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico obtida no Exemplo 9 (50 mg) foi dissolvida em DCM, e trifluoreto de dietilaminoenxofre (33 mg, 0,204 mmol) foi adicionado em duas porções (segunda porção após 3,5 h). Após completar a conversão como detectado por HPLC, a mistura foi dividida entre EA e uma solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada e a fase aquosa extraída com EA. Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados até a secura. O resíduo foi agitado com uma mistura de HEP/dietil éter, filtrado, e secado em vácuo. O éster obtido foi hidrolisado em analogia ao exemplo 2 para fornecer

12 mg do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 12,4 (br s, 1H); 8,82 (s, 1H); 7,49 (d, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,25-7,12 (m, 6H); 7,10 (d, 1H); 7,03 (d, 1H); 5,83/5,74 (dq, 1H); 4,26 (t, 2H); 3,58 (d, 2H); 3,39 (d, 2H); 3,02 (d, 2H); 2,27 (s, 3H);1,40/1,35 (dd, 3H).

Exemplo 12

Ácido 2-[4-etóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Etil éster de ácido 4-etóxi-3-hidróxi-benzoico

Etil éster de ácido 3,4- di-hidroxibenzoico (3,00 g, 16,0 mmols) foi suspenso em DMF (10 ml), carbonato de potássio (2,21 g, 16,0 mmol) foi adicionado, a mistura foi agitada durante 5 min em temperatura ambiente, e em seguida iodoetano (2,49 g, 16,0 mmols) foi adicionado. A mistura foi agitada durante a noite, a adição de carbonato de potássio e de iodoetano foi repetida, e a mistura foi agitada durante a noite novamente. A mistura foi dividida entre ácido clorídrico a 2 N e EA, a fase aquosa extraída com EA, e os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio saturada e uma solução de cloreto de sódio saturada, secados sobre sulfato de sódio, filtrados, e evaporados até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (gradiente de HEP/EA).

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,28 min; m/z = 211,1 [MH^+]

Etapa 2: Ácido 2-[4-etóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

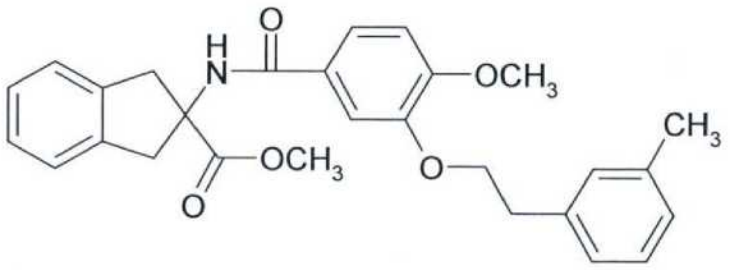
A partir do composto da etapa 1, o composto do título foi obtido reagindo-se com 2-(3-metilfenil)-etanol em analogia à etapa 1 do exemplo 1, hidrólise do grupo éster em analogia ao exemplo 2, reação do ácido obtido com cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico em ana-

logia à etapa 1 do exemplo 15, e hidrólise do grupo éster em analogia ao exemplo 2.

^{1}H-RMN: δ = 12,4 (br s, 1H); 8,64 (s, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,22-7,10 (m, 7H); 7,02 (d, 1H); 6,99 (d, 1H); 4,16 (t, 2H); 4,04 (q, 2H); 3,53 (d, 2H); 3,3-3,4 (2H); 2,98 (t, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,32 (t, 3H).

Exemplo 13

Metil éster de ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Ácido 4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoico

A partir de metil éster de ácido 3-hidróxi-4-metóxi-benzoico, o composto do título foi obtido reagindo-se com 2-(3-metilfenil)-etanol em analogia à etapa 1 do exemplo 1 e hidrólise do grupo éster em analogia ao exemplo 2.

^{1}H-RMN: δ = 12,65 (br s, 1H); 7,56 (dd, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,19 (t, 1H); 7,17-7,15 (m, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,06-7,02 (m, 2H); 4,19 (t, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,01 (t, 2H); 2,29 (s, 3H)

Etapa 2: Metil éster de ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

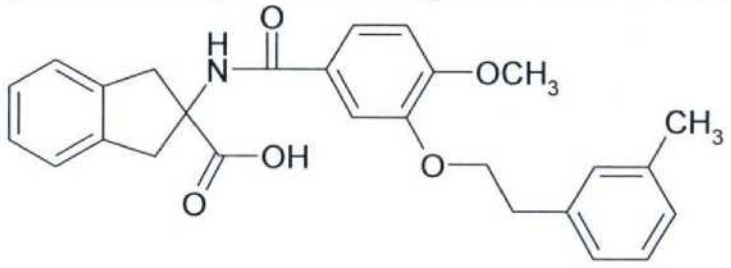
O composto da etapa 1 (1,98 g, 6,91 mmols) foi dissolvido em cloreto de tionila (10 ml) e agitado durante 20 min a 60°C. A solução foi evaporada até a secura em vácuo e o resíduo foi evaporado duas vezes com dioxano em vácuo. O resíduo foi dissolvido em um pouco de DCM e adicionado a uma mistura bem agitada de cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico (1,50 g, 6,58 mmols) em EA e um excesso de uma solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada. A mistura foi agitada durante 30 min em temperatura ambiente. As camadas foram separadas, a fase aquosa foi extraída com EA, as fases orgânicas combinadas

foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas até a secura. Este resíduo foi agitado com dietil éter durante a noite, filtrado e secado em vácuo para fornecer 1,92 g do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 8,78 (s, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,24-7,14 (m, 6H); 7,11 (d, 1H); 7,03 (d, 1H); 7,01 (d, 1H); 4,17 (t, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,59 (d, 2H); 3,59 (s, 3H); 3,36 (d, 2H); 3,00 (t, 2H); 2,28 (s, 3H).

Exemplo 14

Ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

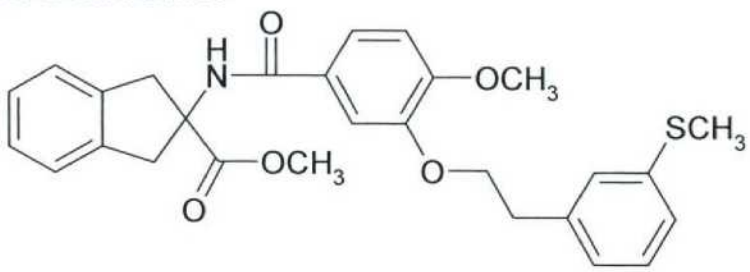


O composto do exemplo 13 (1,92 g, 4,18 mmols) foi dissolvido em dioxano (40 ml), hidróxido de lítio (10 ml, solução a 1 M em água) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 30 min a 60°C. A mistura foi dividida entre ácido clorídrico a 2 N e EA, a fase aquosa extraída com EA, e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados até a secura. O resíduo foi agitado durante a noite em EA, filtrado, e os cristais foram secados em vácuo para fornecer 1,35 g do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 12,36 (br s, 1H); 8,63 (s, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,23-7,13 (m, 6H); 7,11 (d, 1H); 7,03 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 4,17 (t, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,58 (d, 2H); 3,37 (d, 2H); 3,00 (t, 2H); 2,28 (s, 3H).

Exemplo 15

Metil éster de ácido 2-{4-metóxi-3-[2-(3-metilsulfanil-fenil)-etóxi]-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Metil éster de ácido 2-(3-acetóxi-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

Ácido 3-acetóxi-4-metóxi-benzoico (5,00 g, 23,8 mmols) foi dissolvido em DCM (50 ml). DMF (167 mg, 2,38 mmols) e cloreto de oxalila (35,6 ml de uma solução a 2 M em DCM) foram adicionados em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 20 min, evaporada até a secura em vácuo, o resíduo redissolvido em DCM e evaporado novamente. O resíduo foi dissolvido em DCM e lentamente adicionado a uma mistura agitada de cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico (5,42 g, 23,8 mmols), EA e um excesso de uma solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada. Após 90 min a camada orgânica foi separada e lavada com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio saturada, ácido clorídrico a 2 M e uma solução de cloreto de sódio saturada, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada até a secura para fornecer 8,95 g do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 8,88 (s, 1H); 7,80 (dd, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,28-7,13 (m, 5H); 3,81 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,58 (d, 2H); 3,37 (d, 2H); 2,27 (s, 3H).

Etapa 2: Metil éster de ácido 2-(3-hidróxi-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 1 (3,44 g, 8,97 mmols) foi dissolvido em metanol (50 ml), carbonato de potássio (248 mg, 1,79 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 2 h em temperatura ambiente. A mistura foi evaporada até a secura, o resíduo dividido entre EA e ácido clorídrico a 1 N e a fase aquosa extraída com EA. Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de magnésio, filtrados e evaporados até a secura para fornecer 2,80 g do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 9,14 (s, 1H); 8,71 (s, 1H); 7,32 (dd, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,24-7,20 (m, 2H); 7,19-7,13 (m, 2H); 6,93 (d, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,56 (d, 2H); 3,38 (d, 2H).

Etapa 3: Metil éster de ácido 2-{4-metóxi-3-[2-(3-metilsulfanil-fenil)-etóxi]-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

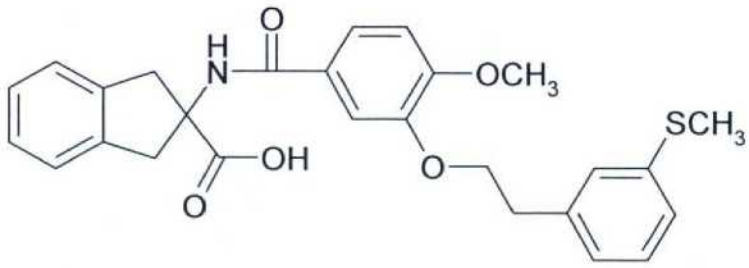
O composto da etapa 2 (0,380 g, 1,11 mmol) e trifenilfosfina

(0,461 g, 1,67 mmol) foram dissolvidos em THF. 2-(3-Metilsulfanil-fenil)-etanol (0,281 g, 1,67 mmol) e DIAD (0,359 g, 1,67 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Os voláteis foram evaporados em vácuo e o resíduo foi purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN) para fornecer 0,217 g do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 8,78 (s, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,28-7,20 (m, 4H); 7,20-7,13 (m, 2H); 7,13-7,08 (m, 2H); 7,00 (d, 1H); 4,18 (t, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,62-3,55 (m, 5H); 3,38 (d, 2H); 3,01 (t, 2H); 2,45 (s, 3H).

Exemplo 16

Ácido 2-{4-metóxi-3-[2-(3-metilsulfanil-fenil)-etóxi]-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

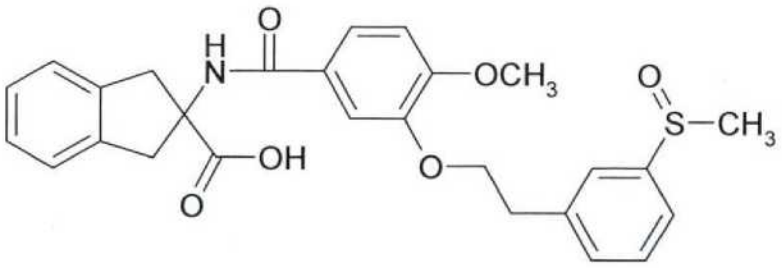


O composto do exemplo 15 (195 mg, 0,397 mmol) foi dissolvido em dioxano (2 ml), hidróxido de lítio (1,99 ml de uma solução a 1 M aquosa, 1,99 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada a 60°C durante 1 h. A mistura foi dividida entre ácido clorídrico a 2 N e EA, a fase aquosa extraída com EA, e os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados até a secura para fornecer 180 mg do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 12,37 (br s, 1H); 8,65 (s, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,29-7,18 (m, 4H); 7,18-7,08 (m, 4H); 7,01 (d, 1H); 4,17 (t, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,54 (d, 2H); 3,37 (d, 2H); 3,01 (t, 2H); 2,45 (s, 3H).

Exemplo 17

Ácido 2-{3-[2-(3-metanossulfinil-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

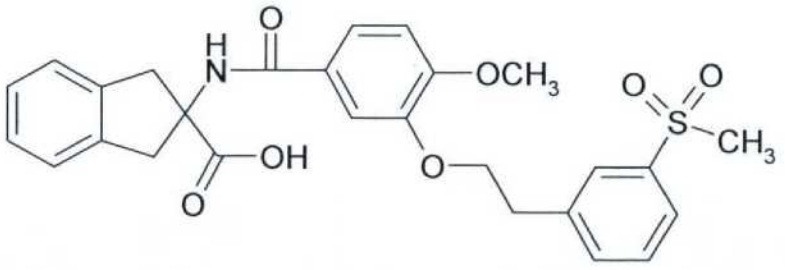


O composto do exemplo 16 (35 mg, 0,078 mmol) foi dissolvido em ácido acético (2,5 ml), peróxido de hidrogênio (43 mg de uma solução a 30 % em água, 0,38 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. A mistura foi dividida entre EA e uma solução de sulfito de sódio aquosa a 1 %, a fase aquosa extraída com EA, e os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados até a secura para fornecer 36 mg do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 12,3 (br s, 1H); 8,62 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,56-7,47 (m, 4H); 7,43 (d, 1H); 7,23-7,19 (m, 2H); 7,17-7,12 (m, 2H); 7,00 (d, 1H); 4,24 (t, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,57 (d, 2H); 3,38 (d, 2H); 3,14 (t, 2H); 2,72 (s, 3H).

Exemplo 18

Ácido 2-{3-[2-(3-metanossulfonil-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

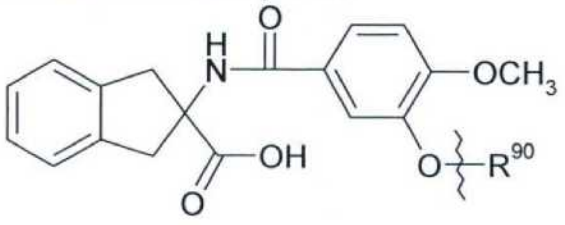


O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 17 exceto que a temperatura de reação foi 70°C. Rendimento: 36 mg.

^{1}H-RMN: δ = 12,35 (br s, 1H); 8,64 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,49 (dd, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,22-7,19 (m, 2H); 7,18-7,12 (m, 2H); 7,00 (d, 1H); 4,24 (t, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,56 (d, 2H); 3,37 (d, 2H); 3,19 (s, 3H); 3,18 (t, 2H).

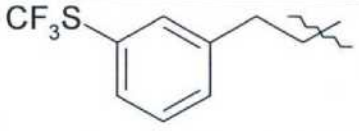
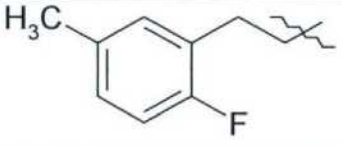
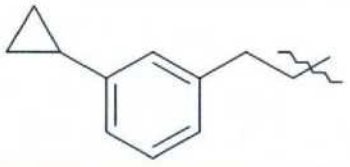
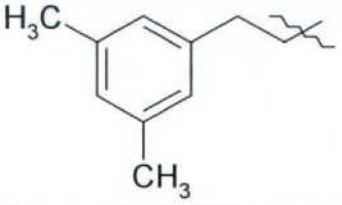
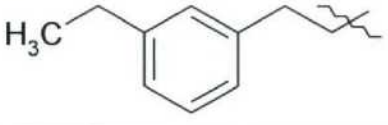
Em analogia aos exemplos acima, os compostos do exemplo da fórmula Im listados na tabela 1 foram preparados. Nas fórmulas dos grupos R^{90} na tabela 1 a linha cruzada com o símbolo ~~~ representa a ligação

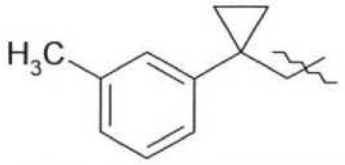
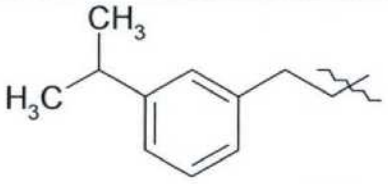
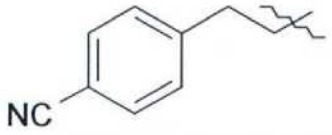
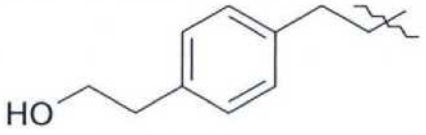
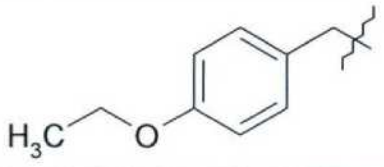
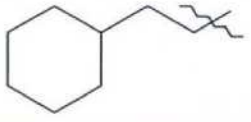
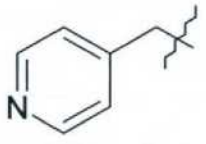
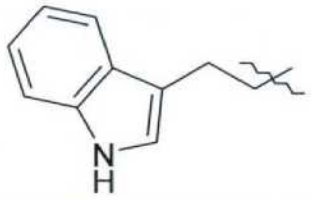
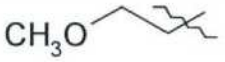
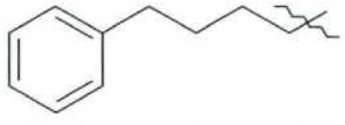
livre por meio da qual o grupo R^{90} é ligado ao átomo de oxigênio que é ligado à posição 3 do grupo benzoíla representado na fórmula Im. Isto é, na fórmula da molécula completa a extremidade terminal da linha cruzada com o referido símbolo termina no átomo de oxigênio ligado à posição 3 do grupo benzoíla. Os compostos podem ser chamados como ácido 2-[3-(R^{90}-óxi)-4-metóxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico, por exemplo, como ácido 2-{3-[2-(3-ciclopropil-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico no caso do exemplo 21.

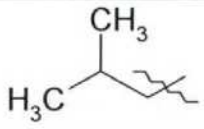
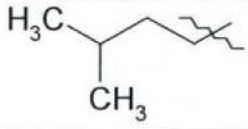
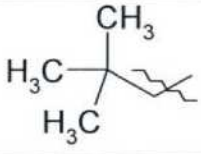
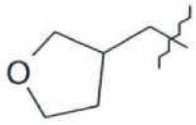
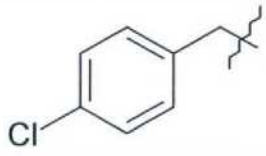
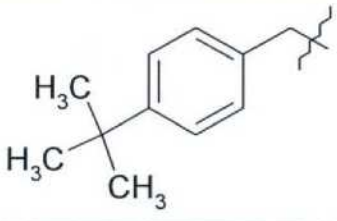
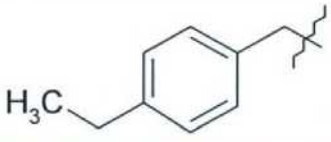
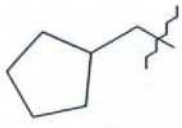
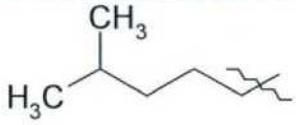
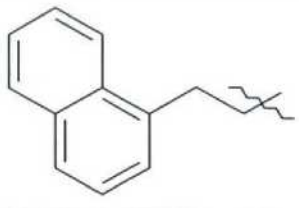


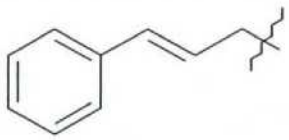
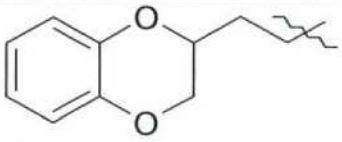
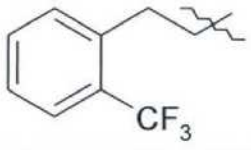
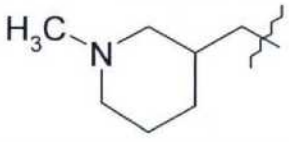
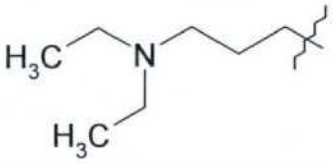
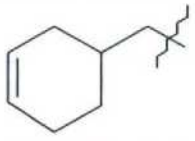
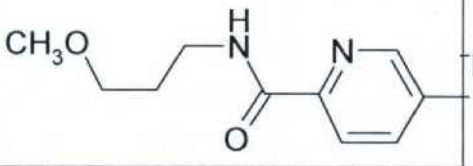
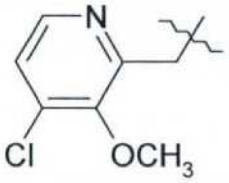
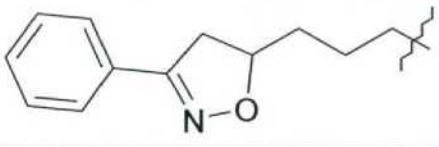
Im

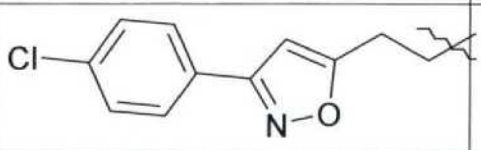
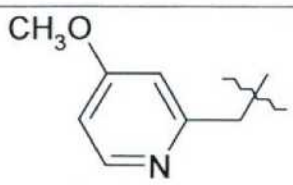
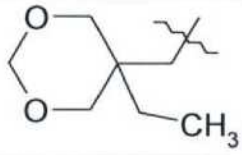
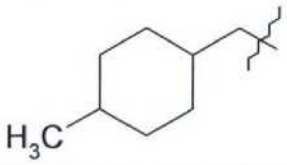
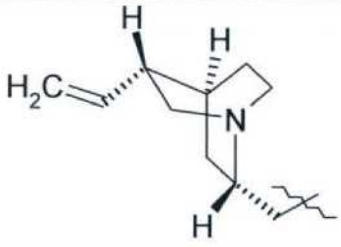
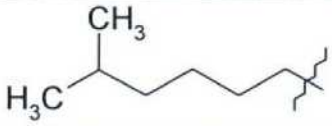
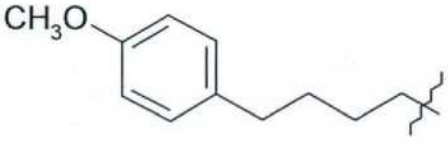
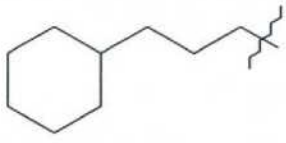
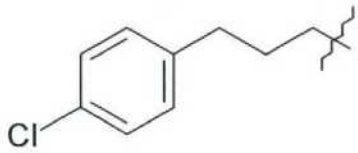
Tabela 1. Compostos de exemplo da fórmula Im

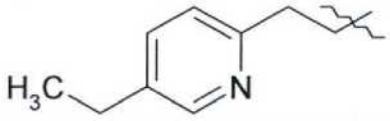
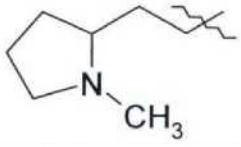
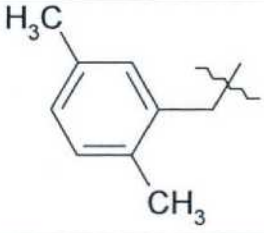
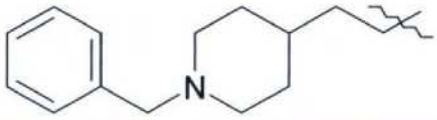
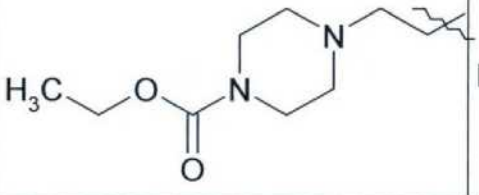
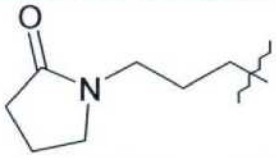
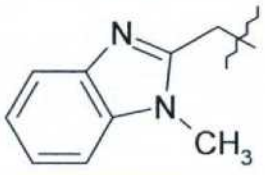
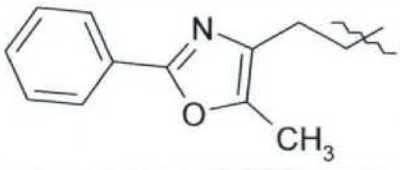
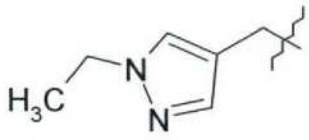
Exemplo	R^{90}	Método de LC/MS	m/z [MH^+]	Tempo de retenção [min]
19		LC3	532,09	2,04
20		LC1	464,20	1,62
21		LC1	472,2	1,68
22		LC1	460,2	1,70
23		LC1	460,2	1,65

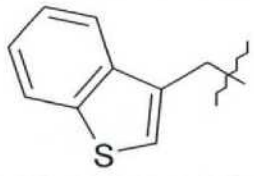
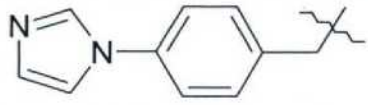
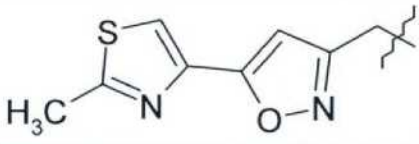
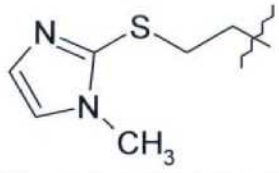
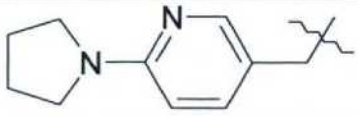
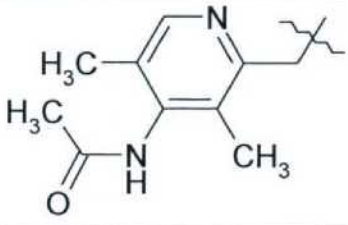
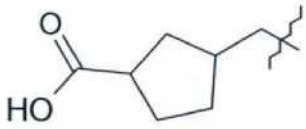
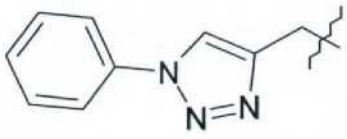
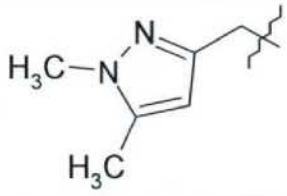
Exemplo	R^{90}	Método de LC/MS	m/z [MH^+]	Tempo de retenção [min]
24		LC1	472,2	1,70
25		LC1	474,2	1,75
26		LC2	457,1	1,48
27		LC1	476,2	1,35
28		LC3	430,3	1,41
29		LC3	462,35	1,82
30		LC3	438,36	2,04
31		LC3	419,28	1,15
32		LC4	471,27	2,14
33		LC3	386,28	1,41
34		LC3	460,38	1,96

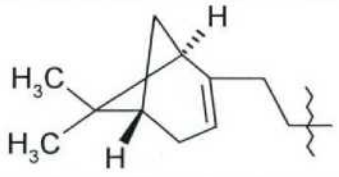
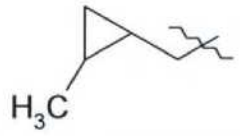
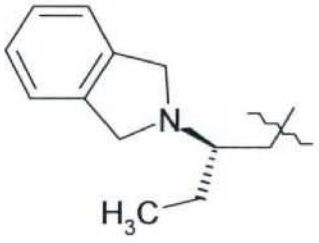
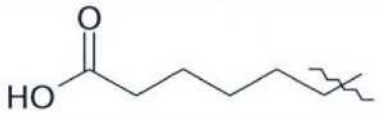
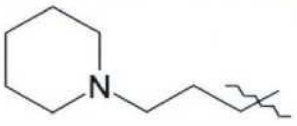
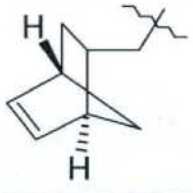
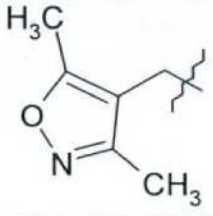
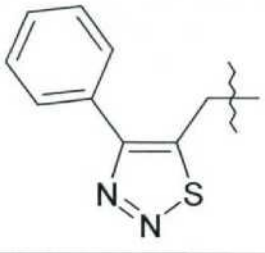
Exemplo	R^{90}	Método de LC/MS	m/z [MH^+]	Tempo de retenção [min]
35		LC3	384,31	1,73
36		LC3	398,36	1,81
37		LC4	398,25	2,29
38		LC3	412,31	1,45
39		LC3	452,30	1,86
40		LC3	474,39	2,06
41		LC3	446,34	1,93
42		LC3	410,34	1,85
43		LC3	412,33	1,92
44		LC3	482,36	1,97

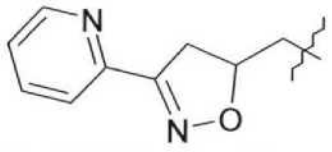
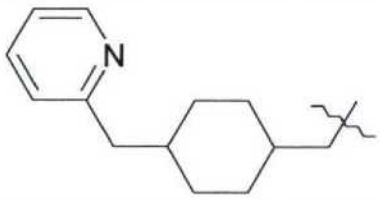
Exemplo	R^{90}	Método de LC/MS	m/z [MH^+]	Tempo de retenção [min]
45		LC3	444,33	1,86
46		LC3	476,33	1,80
47		LC3	500,31	1,94
48		LC4	439,29	1,22
49		LC3	441,35	1,18
50		LC3	422,33	1,87
51		LC3	520,35	1,48
52		LC3	483,26	1,60
53		LC3	515,37	1,81
54		LC4	533,25	2,37

Exemplo	R^{90}	Método de LC/MS	m/z [MH^+]	Tempo de retenção [min]
				
55		LC4	449,26	1,24
56		LC4	456,27	2,09
57		LC3	438,36	2,06
58		LC3	477,26	1,28
59		LC3	426,35	2,03
60		LC3	490,37	1,94
61		LC3	452,38	2,16
62		LC3	480,31	2,00

Exemplo	R^{90}	Método de LC/MS	m/z [MH^+]	Tempo de retenção [min]
63		LC3	461,32	1,25
64		LC3	439,33	1,16
65		LC3	446,33	1,91
66		LC4	529,34	1,49
67		LC3	512,38	1,23
68		LC3	453,34	1,38
69		LC3	472,22	1,27
70		LC3	513,35	1,85
71		LC4	436,26	1,42

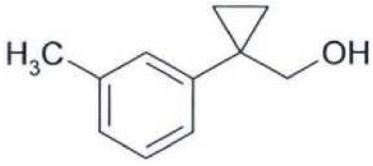
Exemplo	R^{90}	Método de LC/MS	m/z [MH^+]	Tempo de retenção [min]
72		LC3	474,30	1,89
73		LC3	484,33	1,24
74		LC3	506,28	1,64
75		LC4	468,24	1,32
76		LC3	488,23	1,25
77		LC3	504,23	1,22
78		LC3	454,22	1,49
79		LC3	485,19	1,64
80		LC3	436,23	1,44

Exemplo	R^{90}	Método de LC/MS	m/z [MH^+]	Tempo de retenção [min]
81		LC3	476,26	2,19
82		LC3	396,20	1,72
83		LC3	501,24	1,33
84		LC3	442,21	1,49
85		LC3	453,23	1,19
86		LC3	396,20	1,75
87		LC3	434,22	1,89
88		LC3	437,2	1,55
89		LC3	502,18	1,82

Exemplo	R^{90}	Método de LC/MS	m/z [MH^+]	Tempo de retenção [min]
90		LC3	488,21	1,46
91		LC3	516,31	1,26

Exemplo 92 (composto de partida)

(1-m-Tolil-ciclopropil)-metanol



m-Tolilacetonitrila (1,00 g, 7,62 mmols) e 1,2-dibromoetano (1,86 g, 9,91 mmols) foram dissolvidos em DMF (5 ml). A mistura foi resfriada em um banho gelado e terc-butóxido de potássio (855 mg, 19,1 mmols) foi adicionado lentamente com agitação. Após agitar durante 30 min, a mistura foi dividida entre EA e água. A camada orgânica foi lavada com água, secada sobre cloreto de sódio, decantada e evaporada até a secura. Após cromatografia de sílica-gel do resíduo (gradiente de HEP/EA), uma mistura de aproximadamente 1:1 de 1-m-tolil-ciclopropanocarbonitrila e o composto de partida m-tolilacetonitrila foi obtida.

A mistura obtida de nitrilas (500 mg) foi dissolvida em etanol (2 ml) e hidróxido de potássio aquoso a 50 % (2 ml). A mistura foi reagida com aquecimento por micro-ondas a 140°C durante 4 h em um frasconete firmemente fechado. Em seguida a mistura foi dividida entre EA e ácido clorídrico a 2 N, a fase aquosa extraída com EA, e os extratos orgânicos combinados secados sobre cloreto de sódio, decantados e evaporados até a secura para fornecer uma mistura de amida de ácido 1-m-tolil-ciclopropanocarboxílico e m-tolil-acetamida.

A mistura obtida de amidas (600 mg) foi dissolvida em ácido

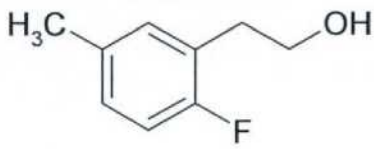
acético (8,5 ml) e anidrido acético (14,5 ml), a mistura foi resfriada em um banho gelado, nitrito de sódio (1,97 g, 28,5 mmols) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 2 h em temperatura ambiente. Água (15 ml) foi adicionada e a mistura foi aquecida para 60°C durante 30 min. Após evaporação até a secura em vácuo, o resíduo foi dividido entre EA e ácido clorídrico a 2 N, a fase aquosa extraída com EA, e os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio, decantados e evaporados até a secura para produzir uma mistura de aproximadamente 1:1 de ácido 1-m-tolil-ciclopropanocarboxílico e ácido m-tolil-acético.

A mistura obtida de ácidos (430 mg) foi dissolvida em dimetoxietano (8 ml), NMM (272 mg, 2,68 mmols) e isobutil cloroformiato (367 mg, 2,68 mmols) foram adicionados com agitação. Após alguns minutos, a mistura foi filtrada e boroidreto de sódio (369 mg, 9,76 mmols) foi adicionado ao filtrado claro. Após cautela adição de água (4 ml; violenta formação de hidrogênio) a agitação foi continuada durante alguns minutos até a reação cessar, a mistura foi dividida entre EA e ácido clorídrico a 2 N, a fase aquosa extraída com EA, e os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio, decantados e evaporados até a secura. Este resíduo foi purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN) para fornecer 133 mg do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 7,18-7,06 (m, 3H); 6,98 (d, 1H); 4,59 (t, 1H); 3,51 (d, 2H); 0,83-0,78 (m, 2H); 0,70-0,67 (m, 2H).

Exemplo 93 (composto de partida)

2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-etanol



Em analogia ao procedimento descrito em M. Jørgensen e outro, J. Am. Chem. Soc. 124 (2002), 12557-12565, em um primeiro frasco, diciclohexilamina (3,06 g, 16,9 mmols) foi dissolvida em tolueno e resfriada em um banho gelado. n-Butil lítio (6,14 ml, solução a 2,5 M em hexano) foi adicionado. Após 5 min, acetato de terc-butila (1,78 g, 15,3 mmols) foi adicionado

lentamente. Um segundo frasco foi carregado com tetrafluoroborato de tri-(terc-butil)fosfônio (83 mg, 0,30 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio(0) (146 mg, 0,153 mmol) e cuidadosamente estimulado com argônio. Tolueno (100 ml) foi adicionado, seguido por 3-bromo-4-fluoro-tolueno (2,90 g, 15,3 mmols) e pelos conteúdos do primeiro frasco. Após agitar durante a noite, a suspensão formada foi filtrada sobre um pequeno tampão de sílica-gel que foi lavado repetidamente com dietil éter. Os filtrados foram evaporados em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (gradiente de HEP/EA) para fornecer 2,81 g de terc-butil éster de ácido (2-fluoro-5-metil-fenil)-acético.

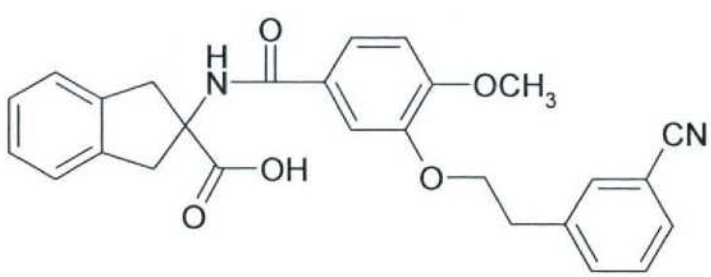
^{1}H-RMN: δ = 7,12-7,07 (m, 2H); 7,03 (t, 1H); 3,54 (s, 2H); 2,25 (s, 3H); 1,39 (s, 9H).

Um frasco foi carregado com hidreto de alumínio de lítio (0,846 g, 22,3 mmols) e estimulado com argônio. THF (8 ml) foi adicionado, e o terc-butil éster de ácido (2-fluoro-5-metil-fenil)-acético obtido foi lentamente adicionado com agitação. A reação ocorreu imediatamente. Após 2 min, dietil éter (30 ml) e EA (2,5 ml) foram adicionados. Em seguida água foi adicionada cautelosamente e lentamente com agitação até um precipitado acizentado formar. A solução foi decantada e o precipitado foi lavado com EA. As soluções combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (gradiente de HEP/EA) para fornecer 0,55 g do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 7,10 (d, 1H); 7,05-6,96 (m, 2H); 4,70 (t, 1H); 3,56 (dt, 2H); 2,71 (t, 2H); 2,25 (s, 3H).

Exemplo 94

Ácido 2-{3-[2-(3-ciano-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Metil éster de ácido 3-[2-(3-bromo-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoico

3-Hidróxi-4-metoxibenzoato de metila (500 mg, 2,75 mmols) e trifenilfosfina (1,08 g, 4,12 mmols) foram dissolvidos em THF (13 ml), a solução foi resfriada em um banho gelado e 2-(3-bromofenil)-etanol (662 mg, 3,29 mmols) e DIAD (886 mg, 4,12 mmols) foram adicionados sequencialmente. A agitação foi continuada durante 3 h em temperatura ambiente. A mistura reacional foi evaporada até a secura e o resíduo purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN) para fornecer 900 mg do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 7,62-7,58 (m, 2H); 7,45 (d, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,28 (dd, 1H); 7,08 (d, 1H); 4,22 (t, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,01 (t, 2H).

Etapa 2: Metil éster de ácido 3-[2-(3-ciano-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoico

Um frasco foi carregado com cianeto de zinco (129 mg, 1,10 mmol) e tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (63 mg, 0,0547 mmol). Sob uma atmosfera de argônio, uma solução do composto da etapa 1 (400 mg, 1,10 mmol) em DMF (1,9 ml) foi adicionada à mistura. Após agitar a 150°C durante 1 h e resfriamento, a mistura foi diluída com metil terc-butil éter e filtrada sobre celita. O filtrado foi lavado com água, secado sobre sulfato de magnésio, filtrado e evaporado até a secura para fornecer 275 mg do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 7,85 (s, 1H); 7,70 (dd, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,51 (dd, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,07 (d, 1H); 4,26 (t, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,11 (t, 2H).

Etapa 3: Ácido 3-[2-(3-ciano-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoico

O composto da etapa 2 (274 mg, 0,883 mmol) foi dissolvido em dioxano (4,5 ml), hidróxido de lítio (4,42 ml de uma solução aquosa a 1 M, 4,42 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada a 60°C durante 30 min. A mistura foi dividida entre ácido clorídrico a 2 N e EA, a fase aquosa extraída com EA, e os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados até a secura. O resíduo foi purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN) para fornecer 160 mg do com-

posto do título.

^{1}H-RMN: δ = 12,65 (br s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,73-7,68 (m, 2H); 7,60-7,50 (m, 2H); 7,45 (d, 1H); 7,04 (d, 1H); 4,25 (t, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,11 (t, 2H).

Etapa 4: Metil éster de ácido 2-{3-[2-(3-ciano-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

A partir do composto da etapa 3 e cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico, o composto do título foi obtido em uma produção de 79 % em analogia à etapa 1 do exemplo 15.

LC/MS (Método LC2): Tr = 1,63 min; m/z = 471,1 [MH^+].

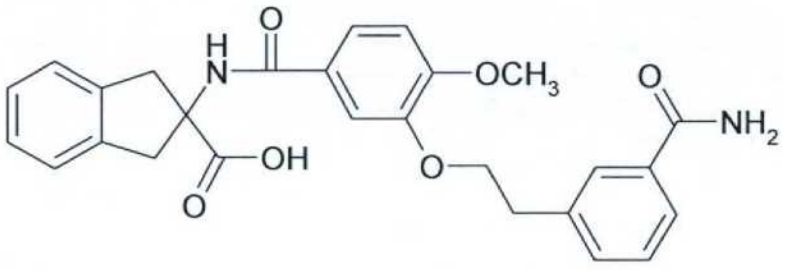
Etapa 5: Ácido 2-{3-[2-(3-ciano-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

A partir do composto da etapa 4, o composto do título foi obtido em uma produção de 37 % por hidrólise com hidróxido de lítio em analogia à etapa 3 exceto que a reação foi realizada em temperatura ambiente.

^{1}H-RMN: δ = 12,35 (br s, 1H); 8,61 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,72-7,68 (2d, 2H); 7,54-7,49 (m, 2H); 7,43 (d, 1H); 7,24-7,20 (m, 2H); 7,18-7,13 (m, 2H); 7,00 (d, 1H); 4,22 (t, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,58 (d, 2H); 3,37 (d, 2H); 3,11 (t, 2H).

Exemplo 95

Ácido 2-{3-[2-(3-carbamoil-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

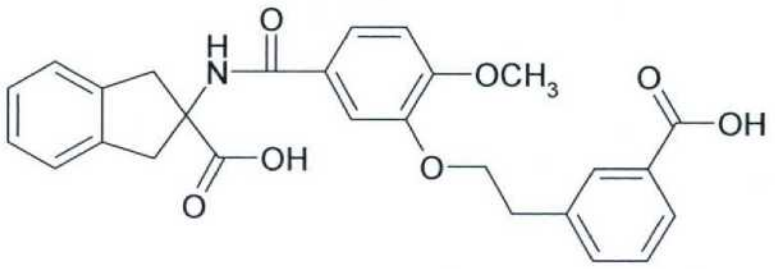


O composto do exemplo 94 foi reagido com hidróxido de lítio a 60°C durante 50 min em analogia à etapa 3 do exemplo 94. A mistura obtida do composto do título e ácido 2-{3-[2-(3-carbóxi-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico (exemplo 96) foi separada por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN).

^{1}H-RMN: δ = 12,3 (s, 1H); 8,61 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,53-7,47 (m, 2H); 7,45 (d, 1H); 7,37 (t, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,23-7,19 (m, 2H); 7,17-7,12 (m, 2H); 7,00 (d, 1H); 4,22 (t, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,59 (d, 2H); 3,38 (d, 2H); 3,10 (t, 2H).

Exemplo 96

Ácido 2-{3-[2-(3-carbóxi-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

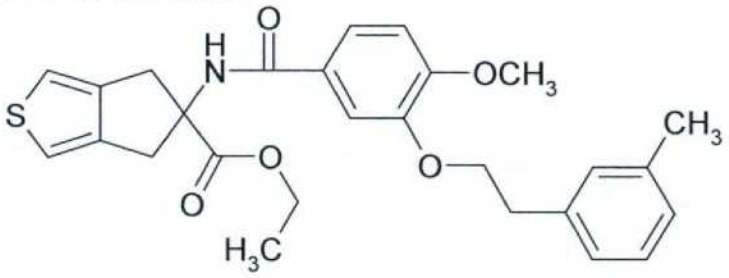


O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 95.

^{1}H-RMN: δ = 13,0-12,2 (br, 2H); 8,62 (s, 1H); 7,94 (s, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,47-7,42 (m, 2H); 7,22-7,19 (m, 2H); 7,17-7,12 (m, 2H); 7,00 (d, 1H); 4,22 (t, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,59 (d, 2H); 3,37 (d, 2H); 3,12 (t, 2H).

Exemplo 97

Etil éster de ácido 5-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-5,6-di-hidro-4H-ciclo-penta[c]tiofeno-5-carboxílico



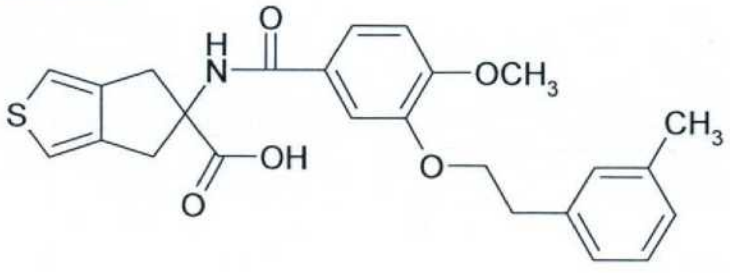
Etil éster de ácido (benzhidrilideno-amino)-acético (0,113 g, 0,414 mmol) foi dissolvido em DMF (3 ml) e resfriado em um banho gelado. Terc-butóxido de potássio (94,8 mg, 0,828 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 10 min. A mistura foi resfriada para -30°C, e 3,4-bis-chlorometil-tiofeno (50 mg, 0,276 mmol) foi adicionado em uma porção. A mistura foi em seguida colocada em um banho gelado novamente, e a rea-

ção deixada prosseguir durante 20 min. A mistura foi acidificada com ácido clorídrico a 2 N, agitada durante 10 min e dividida entre água e dietil éter. A fase aquosa foi neutralizada com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio saturada e extraída com EA. Os extratos de EA combinados foram lavados com uma solução de cloreto de sódio saturada, secados sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados até a secura. O resíduo foi dissolvido em dietil éter, filtrado, evaporado até a secura, acidificado com cloreto de hidrogênio em metanol e evaporado até a secura. O resíduo foi agitado com uma mistura de dietil éter/HEP, e o sólido foi filtrado e secado em vácuo para fornecer cloridrato de etil éster de ácido 5-amino-5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-5-carboxílico bruto. A parte do composto bruto (27 mg, 0,109 mmol) foi reagida sem outra purificação com ácido 4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoico em analogia à etapa 1 do exemplo 15. Após purificação por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN), 23 mg do composto do título foram obtidos.

^{1}H-RMN: δ = 8,78 (s, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,22-7,14 (m, 2H); 7,11 (d, 1H); 7,08-6,99 (m, 4H); 4,18 (t, 2H); 4,05 (q, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,33 (d, 2H); 3,13 (d, 2H); 3,00 (t, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,09 (t, 3H).

Exemplo 98

Ácido 5-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-5-carboxílico



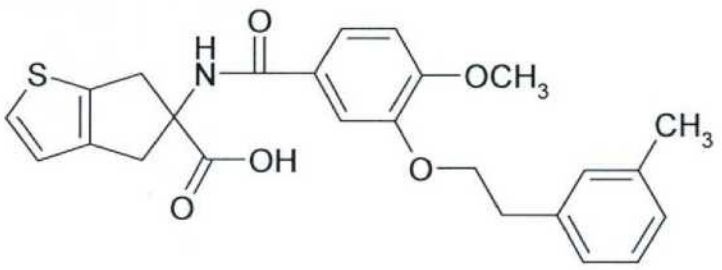
O composto do exemplo 97 (21 mg, 0,0438 mmol) foi hidrolisado em analogia à etapa 3 do exemplo 94. Após evaporação até a secura, o resíduo foi agitado com dietil éter, filtrado e secado em vácuo para fornecer 16 mg do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 8,69 (s, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,21-7,09 (m, 3H); 7,05-6,98 (m, 4H); 4,19 (t, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,30 (d, 2H); 3,11 (d,

2H); 3,00 (t, 2H); 2,29 (s, 3H).

Exemplo 99

Ácido 5-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-5,6-di-hidro-4H-ciclo-penta[b]tiofeno-5-carboxílico

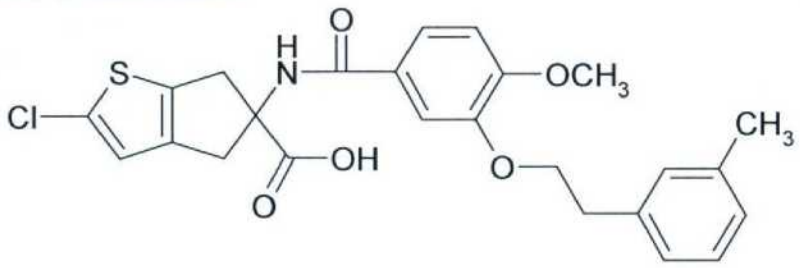


Iniciando de 2,3-bis-clorometil-tiofeno, o composto do título foi obtido em analogia aos exemplos 97 e 98.

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,60 min; m/z = 452,0 [MH^+].

Exemplo 100

Ácido 2-cloro-5-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-5,6-di-hidro-4H-ciclo-penta[b]tiofeno-5-carboxílico



Etapa 1: 5-Cloro-2,3-bis-clorometil-tiofeno

2,3-Bis-clorometil-tiofeno (500 mg, 2,76 mmols) foi dissolvido em ácido acético (10 ml). Cloreto de sulfurila (372 mg, 2,76 mmols) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 1 h em temperatura ambiente. A mistura foi dividida entre EA, água e um excesso de hidrogenocarbonato de sódio sólido e a fase aquosa extraída com EA. Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de magnésio, filtrados e evaporados até a secura para fornecer 240 mg do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 7,13 (s, 1H); 5,16 (s, 2H); 4,76 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 2-cloro-5-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-5,6-di-hidro-4H-ciclo-penta[b]tiofeno-5-carboxílico

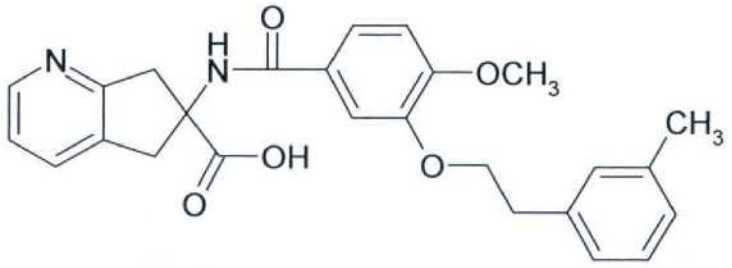
A partir do composto da etapa 1, o composto do título foi obtido

reagindo-se com etil éster de ácido (benzhidrilideno-amino)-acético em analogia ao exemplo 97, etapa 1. Reação com ácido 4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoico em analogia à etapa 3 do exemplo 1, e hidrólise de éster em analogia ao exemplo 2.

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,74 min; m/z = 486,0/488,0 [MH^+].

Exemplo 101

Ácido 6-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-6,7-di-hidro-5H-[1]piridina-6-carboxílico



Etapa 1: Etil éster de ácido 6-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-6,7-di-hidro-5H-[1]piridina-6-carboxílico

Metil éster de ácido isociano-acético (112 mg, 1,13 mmol) e 2,3-bis-clorometil-piridina (200 mg, 1,14 mmol) foram dissolvidos em DMF. Terc-butóxido de potássio (0,255 g, 2,27 mmols) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada durante 1 h em temperatura ambiente. A mistura foi dividida entre EA e uma solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, a fase aquosa extraída com EA, e os extratos orgânicos foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (gradiente de HEP/EA) para fornecer metil éster de ácido 6-isociano-6,7-di-hidro-5H-[1]piridina-6-carboxílico. Este composto foi adicionado a uma solução de cloreto de tionila (147 mg, 1,23 mmol) em etanol (1 ml) e refluxado durante a noite. A mistura foi evaporada até a secura, e o resíduo foi agitado com HEP, filtrado e secado em vácuo. O produto obtido foi reagido com ácido 4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoico em analogia à etapa 1 do exemplo 15 e o composto do título purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN).

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,22 min; m/z = 475,2 [MH^+].

Etapa 2: Ácido 6-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-6,7-di-hidro-5H-

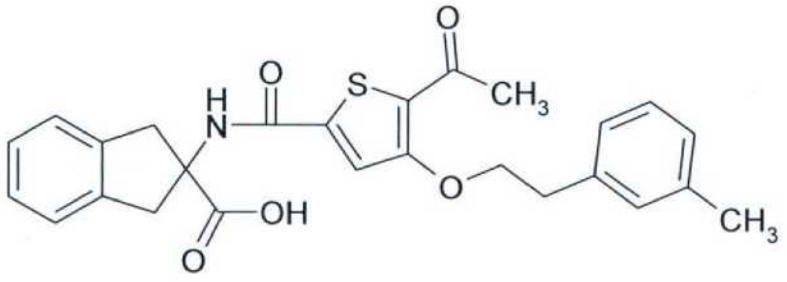
[1]piridina-6-carboxílico.

O composto da etapa 1 foi hidrolisado com hidróxido de lítio em analogia à etapa 3 do exemplo 94 para fornecer 5 mg do composto do título.

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,11 min; m/z = 447,1 [MH^+].

Exemplo 102

Ácido 2-{[5-acetil-4-(2-m-tolil-etóxi)-tiofeno-2-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico



O composto do título foi sintetizado reagindo-se metil éster de ácido 5-acetil-4-hidróxi-tiofeno-2-carboxílico com 2-(3-metilfenil)-etanol em analogia à etapa 1 do exemplo 1, subsequente hidrólise de éster em analogia ao exemplo 2, reação com cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico em analogia à etapa 1 do exemplo 15, e hidrólise de éster em analogia ao exemplo 2.

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,66 min; m/z = 464,0 [MH^+].

Exemplo 103

Ácido 2-{5-[2-(3-cloro-fenil)-etóxi]-4-metóxi-2-nitro-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

Etapa 1: Metil éster de ácido 5-[2-(3-cloro-fenil)-etóxi]-4-metóxi-2-nitro-benzoico

3-hidróxi-4-metoxibenzoato de metila e 2-(3-clorofenil)-etanol foram reagidos em analogia à etapa 1 do exemplo 1. O metil éster de ácido 3-[2-(3-cloro-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoico obtido (0,750 g, 2,34 mmols) foi

adicionado lentamente ao ácido nítrico 100 % resfriado por gelo (10 ml). O banho gelado foi removido e a agitação foi continuada durante a noite. A mistura foi cautelosamente transferida para uma mistura agitada de EA, água e um excesso de hidrogenocarbonato de sódio e extraída com EA. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução de cloreto de sódio saturada, secados sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados até a secura. O resíduo sólido foi extraído com dietil éter e a solução etérea foi evaporada. O resíduo foi agitado com HEP, e o sólido foi filtrado e secado em vácuo para fornecer 0,680 g do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 7,63 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,37-7,27 (m, 3H); 4,36 (t, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,10 (t, 2H).

Etapa 2: Ácido 2-{5-[2-(3-cloro-fenil)-etóxi]-4-metóxi-2-nitro-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

A partir do composto da etapa 1, o composto do título foi obtido por hidrólise do grupo éster em analogia ao exemplo 2, reação do ácido obtido com cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico em analogia à etapa 1 do exemplo 15, e hidrólise do grupo éster em analogia ao exemplo 2.

^{1}H-RMN: δ = 12,5 (s, 1H); 9,08 (s, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,38-7,28 (m, 3H); 7,25-7,20 (m, 2H); 7,18-7,12 (m, 2H); 6,97 (s, 1H); 4,31 (t, 2H); 3,87 (s, 3H); 3,56 (d, 2H); 3,3 (d, 2H); 3,10 (t, 2H).

Exemplo 104

Ácido 2-{2-bromo-5-[2-(3-cloro-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

Etapa 1: Metil éster de ácido 2-bromo-5-[2-(3-cloro-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoico

3-Hidróxi-4-metoxibenzoato de metila e 2-(3-clorofenil)-etanol

foram reagidos em analogia à etapa 1 do exemplo 1. O metil éster de ácido 3-[2-(3-cloro-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoico obtido (300 mg, 0,935 mmol) e acetato de sódio (230 mg, 2,81 mmols) foram dissolvidos em ácido acético (10 ml), bromo (224 mg, 1,40 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada a 95°C com controle de reação a cada hora. Quando a reação não mais prosseguiu, mais bromo foi adicionado. Após 5 h a reação foi concluída. Os voláteis foram evaporados em vácuo, o resíduo foi dividido entre EA e uma solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e a fase aquosa extraída com EA. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução de cloreto de sódio saturada, secados sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados até a secura. Este resíduo foi purificado por cromatografia de sílica (gradiente de HEP/EA) para fornecer 180 mg do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 7,45-7,42 (m, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,36-7,26 (m, 3H); 7,25 (s, 1H); 4,21 (t, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,04 (t, 2H).

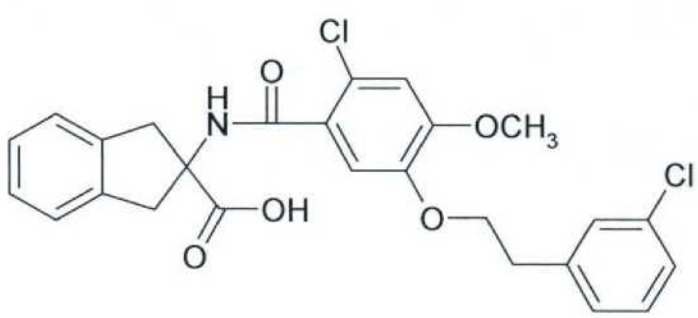
Etapa 2: Ácido 2-{2-bromo-5-[2-(3-cloro-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

A partir do composto da etapa 1, o composto do título foi obtido por hidrólise do grupo éster em analogia ao exemplo 2, reação do ácido obtido com cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico em analogia à etapa 1 do exemplo 15, e hidrólise do grupo éster em analogia ao exemplo 2.

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,64 min; m/z = 544,0/546,0 [MH$^+$].

Exemplo 105

Ácido 2-{2-cloro-5-[2-(3-cloro-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Metil éster de ácido 2-cloro-5-[2-(3-cloro-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoico

3-Hidróxi-4-metoxibenzoato de metila e 2-(3-clorofenil)-etanol foram reagidos em analogia à etapa 1 do exemplo 1. O metil éster de ácido 3-[2-(3-cloro-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoico obtido (300 mg, 0,935 mmol), N-cloro-sucinimida (381 mg, 2,81 mmols), e tetracloreto de zircônio (129 mg, 0,57 mmol) foram suspensos em DCM (4 ml) e a mistura foi agitada sob refluxo durante 5 h até o material de partida ser consumido. A mistura foi dividida entre EA e uma solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, a fase aquosa extraída com EA, e os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica (gradiente de HEP/EA) para fornecer 118 mg do composto do título.

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,82 min; m/z = 355,0/357,0 [MH^+].

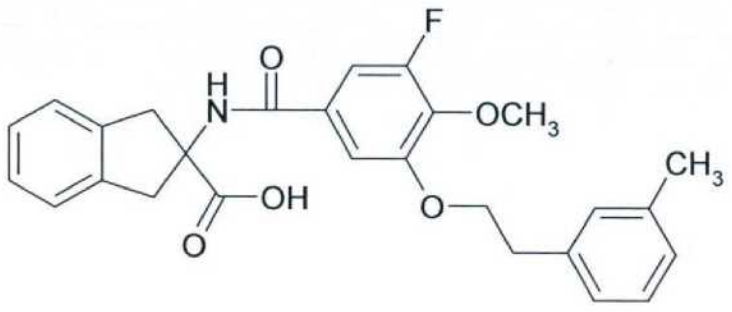
Etapa 2: Ácido 2-{2-cloro-5-[2-(3-cloro-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

A partir do composto da etapa 1, o composto do título foi obtido por hidrólise do grupo éster em analogia ao exemplo 2, reação do ácido obtido com cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico em analogia à etapa 1 do exemplo 15, e hidrólise do grupo éster em analogia ao exemplo 2.

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,64 min; m/z = 500,1/502,1 [MH^+].

Exemplo 106

Ácido 2-[3-fluoro-4-metóxi-5-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Ácido 3-acetóxi-5-amino-4-metóxi-benzoico

Ácido 3-acetóxi-4-metóxi-5-nitro-benzoico (4,50 g, 17,6 mmols) (R. T. Borchardt e outro, J. Med. Chem. 25 (1982), 312-323; F. Tiemann e outro, Ber. dt. Chem. Ges. 9 (1876), 937) foi dissolvido em etanol (180 ml) e

cloreto de hidrogênio a 0,5 M em metanol (4 ml) e hidrogenado em um reator de hidrogenação H-cube® com 100 bar de hidrogênio a 40°C sobre um cartucho de paládio sobre carvão vegetal a 10 %. A mistura foi evaporada até a secura para fornecer 4,1 g do composto do título.

LC/MS (Método LC1): Tr = 0,75 min; m/z = 226,0 [MH^+].

Etapa 2: Ácido 3-fluoro-5-hidróxi-4-metóxi-benzoico

O composto da etapa 1 (2,0 g, 8,88 mmols) foi dissolvido em ácido tetrafluorobórico aquoso (48 %, 4,5 ml), nitrito de sódio (612 mg, 8,88 mmols) foi adicionado a 0°C, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 60 min. Os voláteis foram evaporados, tolueno foi adicionado ao resíduo oleoso e a mistura foi aquecida a 100°C durante 4 h. A mistura foi dividida entre EA e ácido clorídrico a 2 N, a fase aquosa extraída com EA, e os extratos orgânicos combinados foram secados sobre cloreto de sódio, decantados e evaporados até a secura. O resíduo foi purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN) para fornecer 170 mg do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 12,9 (br s, 1H); 10,1 (s, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,18 (dd, 1H); 3,85 (s, 3H).

Etapa 3: Ácido 3-acetóxi-5-fluoro-4-metóxi-benzoico

O composto da etapa 2 (169 mg, 913 mmols) foi suspenso em anidrido acético (1,75 ml) e aquecido a 100°C durante 3 h. A solução foi resfriada, água (2 ml) foi adicionada, e a mistura foi agitada a 60°C durante 1 h. Sob resfriamento, cristais formaram-se os quais foram filtrados e secados em vácuo para fornecer 120 mg do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 13 (br s, 1H); 7,67 (dd, 1H); 7,55 (d, 1H); 3,92 (s, 3H); 2,32 (s, 3H).

Etapa 4: Metil éster de ácido 2-(3-Fluoro-5-hidróxi-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 3 (120 mg, 0,526 mmol) foi reagido com cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico em analogia à etapa 1 do exemplo 15. O produto obtido foi dissolvido em metanol (0,77 ml), carbonato de potássio (2 mg) foi adicionado, e a mistura foi agitada em tem-

peratura ambiente durante 30 min. O solvente foi evaporado, o resíduo foi dividido entre EA e uma solução de cloreto de sódio saturada, e a fase aquosa extraída com EA. Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados até a secura para fornecer 60 mg do composto do título.

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,35 min; m/z = 360,0 [MH^+].

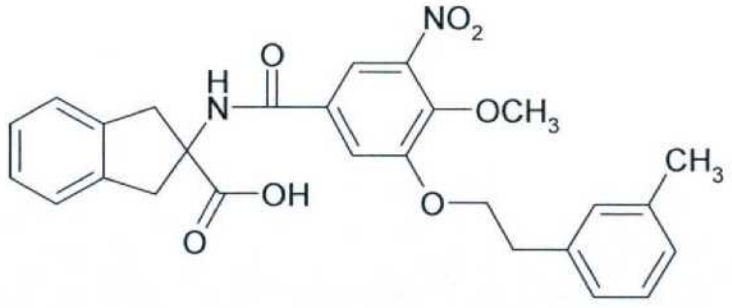
Etapa 5: Ácido 2-[3-fluoro-4-metóxi-5-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

A partir do composto da etapa 4, o composto do título foi obtido reagindo-se com 2-(3-metilfenil)-etanol em analogia à etapa 1 do exemplo 1 e hidrólise em analogia ao exemplo 2.

^{1}H-RMN: δ = 12,4 (br s, 1H); 8,76 (s, 1H); 7,92-7,84 (m, 2H); 7,25-7,09 (m, 7H); 7,03 (d, 1H); 4,27 (t, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,60 (d, 2H); 3,37 (d, 2H); 3,05 (t, 2H); 2,28 (s, 3H).

Exemplo 107

Ácido 2-[4-metóxi-3-nitro-5-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

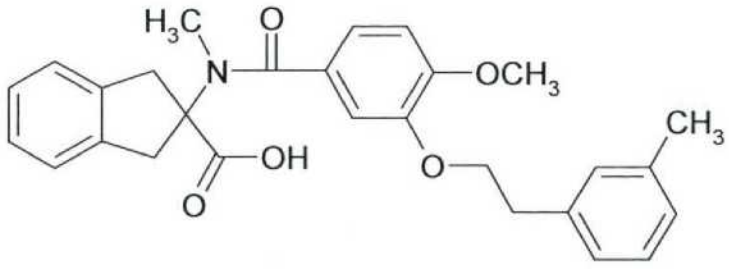


O composto do título foi obtido a partir de ácido 3-acetóxi-4-metóxi-5-nitro-benzoico reagindo-se com cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico, hidrólise do grupo acetóxi em analogia à etapa 4 do exemplo 106, e reação do produto obtido com 2-(3-metilfenil)-etanol e subsequente hidrólise de éster em analogia à etapa 5 do exemplo 106.

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,77 min; m/z = 491,0 [MH^+].

Exemplo 108

Ácido 2-{[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoil]-metil-amino}-indano-2-carboxílico



Etapa 1: 1,3-Dimetil-espiro(imidazolidin-5,2'-indano)-2,4-diona

Espiro[imidazolidina-4,2'-indano]-2,5-diona (2-indanona hidantoína) (200 mg, 0,989 mmol) e terc-butóxido de potássio (255 mg, 2,28 mmols) foram suspensos em DMF (2 ml) e agitados durante 20 min em temperatura ambiente. Iodometano (323 mg, 2,28 mmols) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite. A adição de terc-butóxido de potássio, agitação durante 20 min, adição de iodometano e agitação durante a noite em temperatura ambiente foram repetidas. Em seguida a mistura reacional foi dividida entre EA e ácido clorídrico a 2 N, a fase aquosa extraída com EA, e os extratos orgânicos combinados foram secados sobre cloreto de sódio, decantados e evaporados até a secura. Purificação do resíduo por cromatografia de sílica-gel forneceu uma mistura do produto mono-metilado e di-metilado. Esta mistura foi dissolvida em uma mistura 3:1 de solução de hidróxido de potássio a 0,3 N e dioxano e agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura foi dividida entre EA e água e a fase aquosa extraída com EA. Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre cloreto de sódio, decantados e evaporados até a secura para fornecer 90 mg do composto do título.

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,10 min; m/z = 231,1 [MH^+].

Etapa 2: Ácido 2-{[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoil]-metil-amino}-indano-2-carboxílico

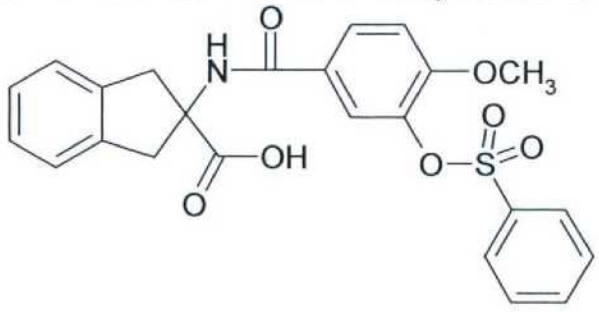
O composto da etapa 1 (90 mg, 0,391 mmol) foi dissolvido em uma mistura de metanol e solução de hidróxido de sódio a 50 % e agitado em um reator de micro-ondas a 140°C durante cerca de 3 h até a hidrólise ser concluída. A mistura foi evaporada até a secura e o resíduo suspenso em uma mistura de água (6 ml) e dioxano (3 ml) e resfriado em um banho gelado. Um excesso de cloreto de 4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoíla, que

foi recentemente preparado por dissolução do ácido benzoico correspondente em cloreto de tionila, agitando a mistura a 60°C durante 20 min, evaporando até a secura e dissolução do resíduo em dioxano, foi lentamente adicionado à mistura com agitação. A mistura reacional foi agitada durante 1 h no banho gelado. Em seguida a mistura foi dividida entre ácido clorídrico a 2 N e EA, a fase aquosa extraída com EA, e os extratos orgânicos combinados foram secados sobre cloreto de sódio, decantados e evaporados até a secura em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (gradiente de DCM/metanol/hidróxido de amônio).

^{1}H-RMN: δ = 12,3 (br s, 1H); 7,25-7,08 (m, 7H); 7,05-6,97 (m, 4H); 4,15 (t, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,63 (d, 2H); 3,40 (d, 2H); 3,00 (t, 2H); 2,98 (s, 3H); 2,27 (s, 3H).

Exemplo 109

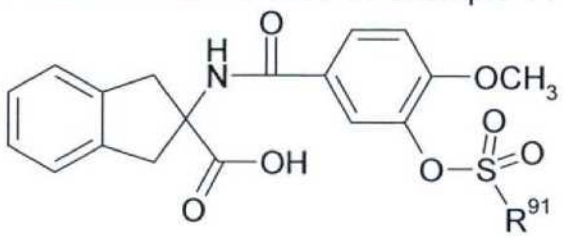
Ácido 2-(3-benzenossulfonilóxi-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico



O composto da etapa 2 do exemplo 15 (200 mg, 0,586 mmol) foi dissolvido em ACN (3 ml), carbonato de potássio (243 mg, 1,7 mmol) e cloreto de benzenossulfonila (155 mg, 0,88 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada durante 30 min. A mistura foi dividida entre EA e solução de cloreto de sódio saturada, a fase aquosa extraída com EA, e os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de magnésio, filtrados, e evaporados até a secura. O resíduo foi dissolvido em dioxano (0,8 ml), hidróxido de lítio (0,8 ml de uma solução aquosa a 1 N) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2,5 h. A mistura foi dividida entre ácido clorídrico a 2 N e EA, a fase aquosa extraída com EA, e os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de magnésio, filtrados e evaporados até a secura. O resíduo foi purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN) para fornecer 115 mg do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 12,4 (s, 1H); 8,77 (s, 1H); 7,87-7,77 (m, 4H); 7,72 (d, 1H); 7,67-7,61 (m, 2H); 7,76-7,71 (m, 2H); 7,21-7,16 (m, 2H); 7,10 (d, 1H); 3,57 (d, 2H); 3,48 (s, 3H); 3,38 (d, 2H).

Em analogia ao exemplo 109, os compostos de exemplo da fórmula In listados na tabela 2 foram preparados. Os compostos podem ser chamados como ácido 2-[3-(R^{91}-sulfonilóxi)-4-metóxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico, por exemplo, como ácido 2-[3-(tolueno-3-sulfonilóxi)-4-metóxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico no caso do exemplo 111.



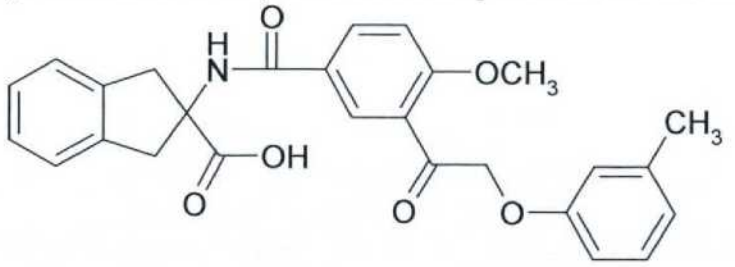
In

Tabela 2. Compostos de exemplo da fórmula In

Exemplo	R^{91}	Método de LC/MS	m/z [MH^+]	Tempo de retenção [min]
110	4-metil-fenila	LC2	482,0	1,54
111	3-metil-fenila	LC2	482,0	1,54
112	2-metil-fenila	LC2	482,0	1,55

Exemplo 113

Ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolilóxi-acetil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Metil éster de ácido 3-(2-bromo-acetil)-4-metóxi-benzoico

Metil éster de ácido 3-acetil-4-metóxi-benzoico (T. Nagano e outro, J. Am. Chem. Soc. 75 (1953), 6237-6238) (1,25 g) foi dissolvido em uma mistura de ácido acético (7 ml) e ácido hidrobrômico (3 ml), a solução foi resfriada em um banho gelado, e bromo (0,961 g) adicionado. A mistura foi deixada aquecer lentamente para a temperatura ambiente e reagir durante 2 h. Em seguida a mistura foi evaporada até a secura em vácuo, o resíduo foi dividido entre EA e uma solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa

saturada, a fase aquosa extraída com EA, e os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados até a secura. Sob agitação com uma mistura de EA e HEP, parte do composto do título cristalizou-se e foi filtrada. O filtrado foi evaporado até a secura e o resíduo purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN). Totalmente, 1,18 g do composto do título foi obtido.

LC/MS (Método LC2): Tr = 1,40 min; m/z = 287,0/289,0 [MH^+].

Etapa 2: Metil éster de ácido 4-metóxi-3-(2-m-tolilóxi-acetil)-benzoico

O composto da etapa 1 (1,18 g, 4,12 mmols) e carbonato de potássio (1,72 g, 12,4 mmols) foram suspensos em DMF (10 ml), m-cresol (450 mg, 4,12 mmols) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Os voláteis foram evaporados em vácuo, o resíduo foi dividido entre EA e água, e a fase aquosa extraída com EA. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma solução de cloreto de sódio, secados sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados até a secura. O resíduo foi purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN) para fornecer 0,49 g do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 8,28 (d, 1H); 8,18 (dd, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,13 (dd, 1H); 6,74 (d, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,67 (d, 1H); 5,30 (s, 2H); 4,03 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 2,26 (s, 3H).

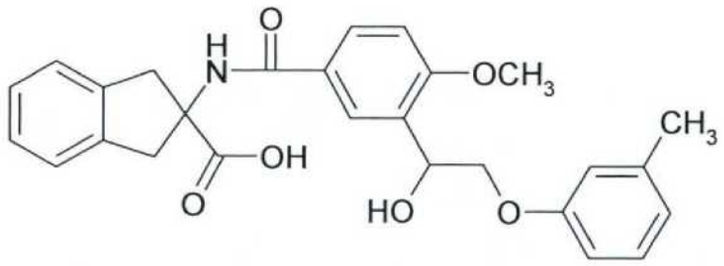
Etapa 3: Ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolilóxi-acetil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

A partir do composto da etapa 2, o composto do título foi obtido por hidrólise do grupo éster em analogia ao exemplo 2, reação do ácido obtido com cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico em analogia à etapa 1 do exemplo 15, e hidrólise do grupo éster em analogia ao exemplo 2.

^{1}H-RMN: δ = 12,4 (s, 1H); 8,88 (s, 1H); 8,22 (d, 1H); 8,10 (dd, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,23-7,19 (m, 2H); 7,18-7,10 (m, 3H); 6,73 (d, 1H); 6,70 (s, 1H); 6,65 (d, 1H); 5,28 (s, 2H); 3,98 (s, 3H); 3,57 (d, 2H); 3,40 (d, 2H); 2,24 (s, 3H).

Exemplo 114

Ácido 2-[3-(1-hidróxi-2-m-tolilóxi-etil)-4-metóxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

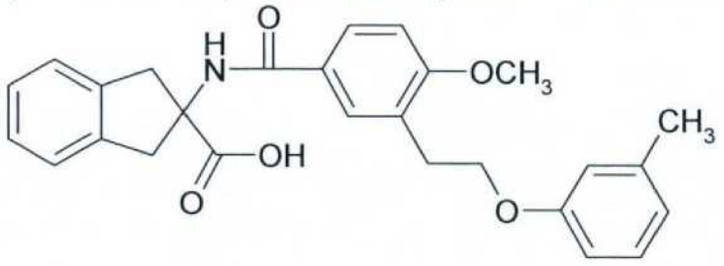


O composto do exemplo 113 (113 mg, 0,246 mmol) foi dissolvido em uma mistura de metanol (2 ml) e etanol (2 ml). Com resfriamento em um banho gelado, boroidreto de sódio (28 mg, 0,738 mmol) foi adicionado à solução agitada, e a mistura foi agitada em um banho gelado durante 2 h. Os voláteis foram evaporados, o resíduo foi dividido entre dietil éter e ácido clorídrico diluído, a fase aquosa extraída com dietil éter, os extratos orgânicos combinados filtrados sobre um pequeno tampão de sílica-gel, secados com sulfato de sódio, filtrados e evaporados até a secura. O resíduo foi agitado com uma mistura de EA e HEP e filtrado para fornecer 112 mg do composto do título.

LC/MS (Método LC2): Tr = 1,51 min; m/z = 462,1 [MH^+].

Exemplo 115

Ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolilóxi-etil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



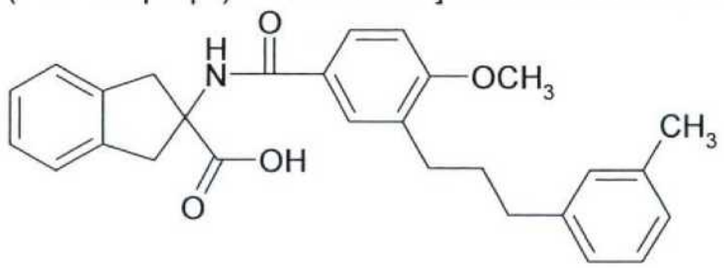
O composto do exemplo 114 (20 mg, 0,043 mmol) foi dissolvido em etanol (2 ml), uma solução a 0,5 M de cloreto de hidrogênio em metanol (0,2 ml) foi adicionada e a mistura foi hidrogenada durante a noite na presença de paládio sobre carvão vegetal (10 %) em temperatura ambiente em uma pressão de hidrogênio de 5 bar (conversão completa do composto de partida). Após filtração sobre um pequeno tampão de sílica-gel e evaporação, o resíduo foi purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de á-

gua/ACN).

LC/MS (Método LC2): Tr = 1,69 min; m/z = 446,0 [MH^+].

Exemplo 116

Ácido 2-[4-metóxi-3-(3-m-tolil-propil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Metil éster de ácido 3-(1,3-diidróxi-3-m-tolil-propil)-4-metóxi-benzoico

Metil éster de ácido 3-acetil-4-metóxi-benzoico (150 mg, 0,720 mmol) foi dissolvido em THF (3 ml), resfriado para -78°C, e uma solução recentemente preparada de di-isopropilamida de lítio (obtida por adição de n-butil lítio em n-hexano (0,317 ml, solução a 2,5 M) a di-isopropilamina (80,1 mg, 0,792 mmol) em THF (3 ml) a 0°C e agitação durante 10 min) foi lentamente adicionada com agitação. Após 10 min, 3-metilbenzaldeído (86,5 mg, 0,720 mmol) foi adicionado a -78°C. Após 30 min a -78°C, ácido clorídrico a 2 N e EA foram adicionados, o banho de resfriamento foi removido, a mistura foi trazida para a temperatura ambiente. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída três vezes com EA, os extratos orgânicos combinados foram secados sobre cloreto de sódio, decantados e evaporados até a secura. O resíduo foi dissolvido em metanol (5 ml), boroidreto de sódio (28,7 mg, 0,761 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min. A mistura foi evaporada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (gradiente de HEP/EA) para fornecer 140 mg do composto do título como uma mistura de diastereômeros.

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,32 min; m/z = 353,1 [MNa^+], 683,2 [$2MNa^+$].

Etapa 2: Metil éster de ácido 4-metóxi-3-(3-m-tolil-propil)-benzoico

O composto da etapa 1 (140 mg, 0,424 mmol) foi dissolvido em

etanol (10 ml) e ácido clorídrico a 12 N (0,2 ml), paládio sobre carvão vegetal (10 %) foi adicionado, e a mistura foi hidrogenada em uma pressão de hidrogênio de 6 bar em temperatura ambiente durante a noite. Após filtração e evaporação, o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (gradiente de HEP/EA) para fornecer 80 mg do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 7,83 (dd, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,16 (dd, 1H); 7,06 (d, 1H); 7,03-6,96 (m, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 2,65-2,53 (m, 4H); 2,27 (s, 3H); 1,82 (m, 2H).

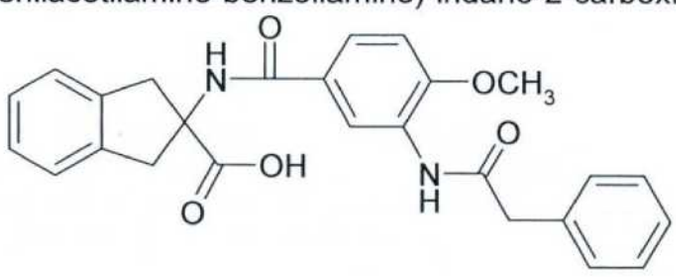
Etapa 3: Ácido 2-[4-metóxi-3-(3-m-tolil-propil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

A partir do composto da etapa 2, o composto do título foi obtido por hidrólise do grupo éster em analogia ao exemplo 2, reação do ácido obtido com cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico em analogia à etapa 1 do exemplo 15, e hidrólise do grupo éster em analogia ao exemplo 2.

^{1}H-RMN: δ = 12,3 (br s, 1H); 8,61 (s, 1H); 7,73 (dd, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,25-7,20 (m, 2H); 7,19-7,12 (m, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,57 (d, 2H); 3,38 (d, 2H); 2,61-2,52 (m, 4H); 2,26 (s, 3H); 1,86-1,78 (m, 2H).

Exemplo 117

Ácido 2-(4-metóxi-3-fenilacetilamino-benzoilamino)-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Metil éster de ácido 2-(4-metóxi-3-nitro-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

Ao cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico (0,40 g, 1,77 mmol) e ácido 4-metóxi-3-nitrobenzoico (0,35 g, 1,77 mmol) em 4 ml de DMF foram adicionados NMM (0,59 ml, 5,32 mmols), HOBT (0,31 g, 2,31 mmols) e EDC (0,44 g, 2,31 mmols). A mistura foi agitada a 60°C até a análise de LC/MS ter mostrado a conversão completa. O

produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel (gradiente de HEP/EA) para fornecer 0,43 g do composto do título.

Etapa 2: Metil éster de ácido 2-(3-amino-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 1 (0,43 g, 1,16 mmol) foi dissolvido em metanol (30 ml), paládio sobre carvão vegetal a 10 % (200 mg) foi adicionado, e o frasco estimulado com argônio. Um balão carregado com hidrogênio foi conectado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O balão foi removido, o frasco estimulado com argônio, o catalisador filtrado sobre celita, e o filtrado foi evaporado em vácuo para fornecer 0,38 g do composto do título.

Etapa 3: Metil éster de ácido 2-(4-metóxi-3-fenilacetilamino-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 2 (0,042 g, 0,12 mmol) e ácido fenilacético (0,013 g, 0,092 mmol) foram dissolvidos em DCM (3 ml) e DMF (1 ml), NMM (0,031 ml, 0,28 mmol), HOBT (0,016 g, 0,12 mmol) e EDC (0,021 g, 0,12 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada durante a noite. Análise de LC/MS mostrou a conversão completa. A mistura foi filtrada, o filtrado submetido a RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN), e as frações contendo o composto do título secadas por congelamento. Produção: 0,042 g.

Etapa 4: Ácido 2-(4-metóxi-3-fenilacetilamino-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

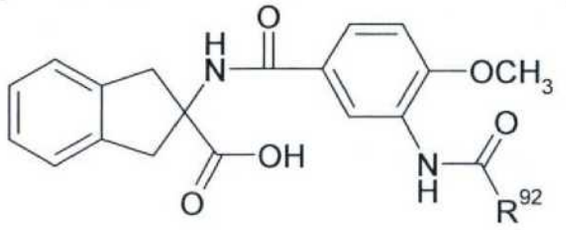
O composto da etapa 3 (42 mg, 0,091 mmol) foi dissolvido em metanol (3 ml) e água (1 ml), hidrato de hidróxido de lítio (5,3 mg, 0,12 mmol) foi adicionado, e a mistura foi reagida em temperatura ambiente durante a noite. Análise de LC/MS mostrou a conversão completa. A mistura foi filtrada, o filtrado submetido a RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN), e as frações contendo o composto do título secadas por congelamento. Produção: 27 mg.

LC/MS (Método LC5): Tr = 1,95 min; m/z = 445,48 [MH^+].

^{1}H-RMN: δ = 12,4 (br s, 1H); 9,39 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 8,31 (s,

1H); 7,62 (d, 1H); 7,38-7,30 (m, 4H); 7,28-7,20 (m, 3H); 7,18-7,12 (m, 2H); 7,08 (d, 1H); 3,87 (s, 3H); 3,72 (s, 2H); 3,55 (d, 2H); 3,35 (d, 2H).

Em analogia ao exemplo 117, os compostos de exemplo da fórmula Ip listados na tabela 3 foram preparados. Os compostos podem ser chamados como ácido 2-[3-(R^{92}-carbonil-amino)-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico, por exemplo como ácido 2-[3-[3-fluoro-benzoilamino)-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico no caso do exemplo 120.



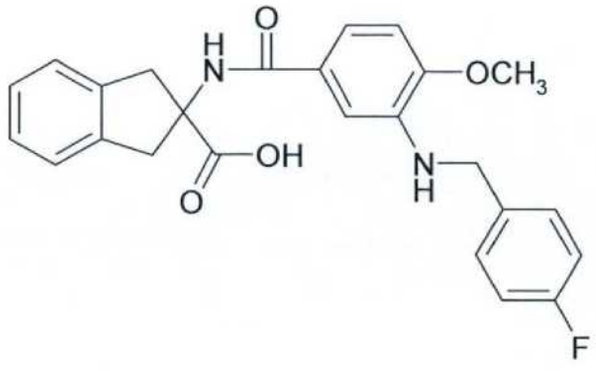
Ip

Tabela 3. Compostos de exemplo da fórmula Ip

Exemplo	R^{92}	Método de LC/MS	m/z [MH^+]	Tempo de retenção [min]
118	3-bromo-benzila	LC6	523,04	1,75
119	3-cloro-benzila	LC6	479,08	1,72
120	3-fluoro-fenila	LC6	449,12	1,66

Exemplo 121

Ácido 2-[3-(4-fluoro-benzilamino)-4-metóxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Metil éster de ácido 2-[3-(4-fluoro-benzilamino)-4-metóxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

O composto do exemplo 117, etapa 2 (0,042 g, 0,12 mmol) e 4-fluorobenzaldeído (0,0115 g, 0,092 mmol) foram dissolvidos em THF (3 ml) e ácido acético (0,5 ml). Cianoboroidreto de sódio ligado à resina (0,2 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente até a análise

de LC/MS ter mostrado a conversão completa. A resina foi filtrada, o filtrado foi submetido a RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN), e as frações contendo o composto do título secadas por congelamento para fornecer 33 mg do composto do título.

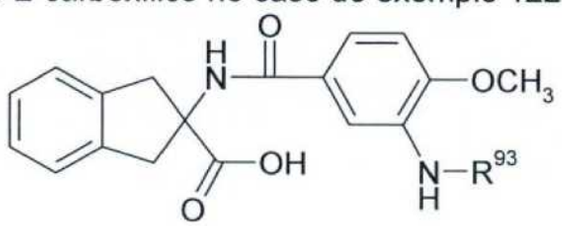
Etapa 2: Ácido 2-[3-(4-fluoro-benzilamino)-4-metóxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 1 (30 mg, 0,053 mmol) foi dissolvido em metanol (3 ml) e água (1 ml). Hidrato de hidróxido de lítio (3,8 mg, 0,09 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente até análise de LC/MS ter mostrado a conversão completa. A mistura foi filtrada, o filtrado submetido a RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN), e as frações contendo o composto do título secadas por congelamento para fornecer 19 mg do composto do título.

LC/MS (Método LC6): Tr = 1,66 min; m/z = 435,19 [MH^+].

^{1}H-RMN: δ = 12,2 (br s, 1H); 8,45 (s, 1H); 7,38-7,32 (m, 2H); 7,22-7,20 (m, 2H); 7,20-7,14 (m, 3H); 7,14-7,09 (m, 2H); 6,92 (s, 1H); 6,81 (d, 1H); 4,32 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,72 (s, 2H); 3,53 (d, 2H); 3,32 (d, 2H).

Em analogia ao exemplo 121, os compostos de exemplo da fórmula Ir listados na tabela 4 foram preparados. Os compostos podem ser chamados como ácido 2-[3-(R^{93}-amino)-4-metóxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico, por exemplo, como ácido 2-[3-[2-fenil-etilamino)-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico no caso do exemplo 122.



Ir

Tabela 4. Compostos de exemplo da fórmula Ir

Exemplo	R^{93}	Método de LC/MS	m/z [MH^+]	Tempo de retenção [min]
122	2-fenil-etila	LC6	431,13	1,61
123	3-cloro-benzila	LC6	451,07	1,79
124	2-fenil-propila	LC6	445,13	1,76

Exemplo 125

Procedimento geral para síntese de fase sólida

0,5 g de resina Polystyrene AM RAM com ligador protegido por FMOC (0,5 mmol/g ou 0,75 mmol/g, respectivamente; Rapp Polymere GmbH, Tübingen, Alemanha) foram tratados com uma solução a 50 % de piperidina em DMF durante 20 min e lavados extensivamente com DMF. O respectivo ácido 2-amino-indano-2-carboxílico protegido por FMOC (5 equivalentes), HOBT (5 equivalentes) e DIC (5 equivalentes) foram dissolvidos em DMF (5 ml) e adicionados à resina. A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A resina foi repetidamente lavada com DMF e o grupo de proteção FMOC foi removido por tratamento da resina com uma solução a 50 % de piperidina em DMF durante 20 min. A resina foi repetidamente lavada com DMF.

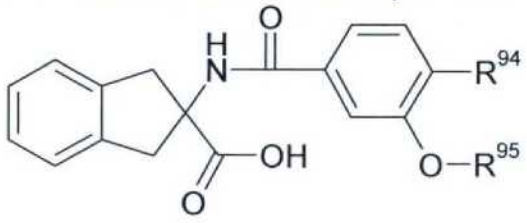
Para acilação do grupo amino, uma solução do respectivo ácido benzoico substituído por hidróxi (5 equivalentes), HOBT (5 equivalentes) e DIC (5 equivalentes) em DMF (5 ml) foi adicionada à resina e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A resina foi lavada com DMF e tratada com uma solução a 2 N de dimetilamina em THF durante a noite, ou em alguns casos com uma solução a 50 % de piperidina em DMF durante 2 h, para hidrolisar o éster formado por acilação do grupo hidróxi. A resina foi lavada extensivamente com DMF, DCM e THF.

Para a reação Mitsunobu sobre o grupo hidróxi, trifenilfosfina (10 equivalentes) e o respectivo álcool (10 equivalentes) foram dissolvidos em 5 ml de THF seco e adicionados à resina. A suspensão foi resfriada para 0°C e DIAD (10 equivalentes) foi adicionado à mistura resfriada que foi deixada reagir durante a noite em temperatura ambiente. A resina foi lavada repetidamente com DCM.

Para clivagem do composto obtido, a resina foi tratada com TFA puro durante 2 h. TFA foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN). Na maioria dos casos o ácido carboxílico foi isolado após a clivagem de TFA. Em alguns casos a amida de ácido carboxílico foi isolada a qual foi convertida no ácido carboxílico por

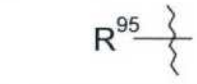
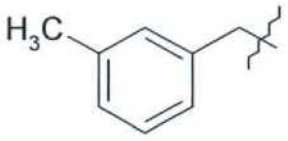
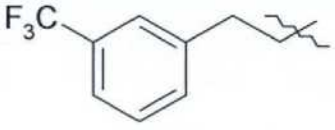
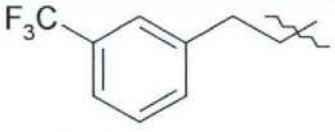
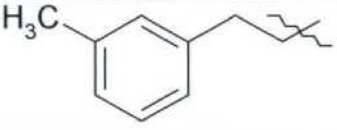
hidrólise em TFA aquoso a 50 % a 60°C durante a noite, remoção parcial do TFA em vácuo e liofilização da solução aquosa.

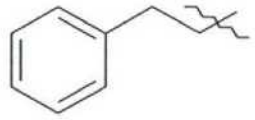
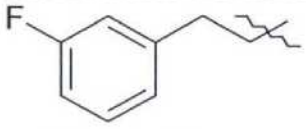
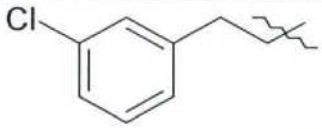
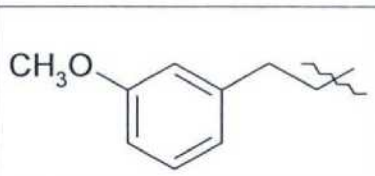
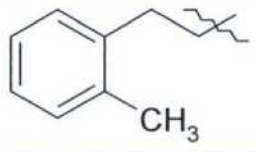
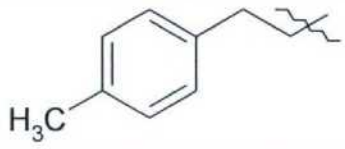
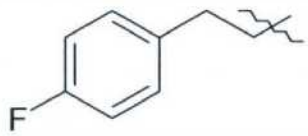
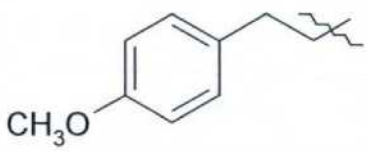
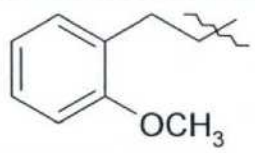
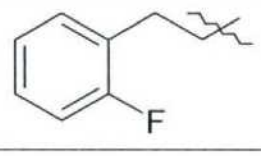
De acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 125, os compostos da fórmula Is listados na tabela 5 foram sintetizados. Nas fórmulas dos grupos R^{95} na tabela 5 a linha cruzada com o símbolo ~~~ representa a ligação livre por meio da qual o grupo R^{95} é ligado ao átomo de oxigênio que é ligado à posição 3 do grupo benzoíla representado na fórmula Is. Isto é, na fórmula da molécula completa a extremidade terminal da linha cruzada com o referido símbolo termina no átomo de oxigênio ligado à posição 3 do grupo benzoíla. Os compostos podem ser chamados como ácido 2-[3-(R^{95}-óxi)-4-R^{94}-benzoilamino]-indano-2-carboxílico, por exemplo, como ácido 2-{4-metóxi-3-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etóxi]-benzoilamino}-indano-2-carboxílico no caso do exemplo 127.

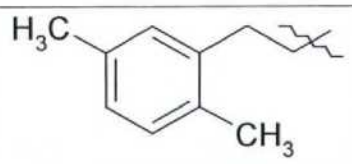
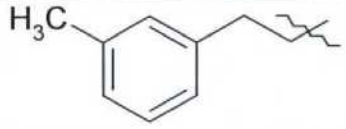
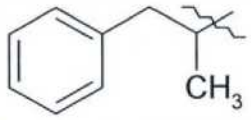
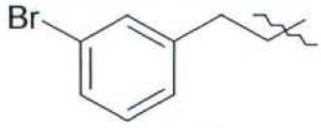
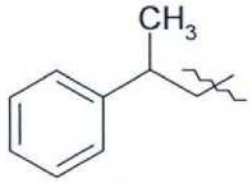
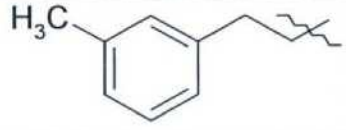
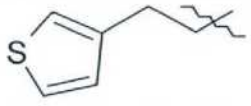
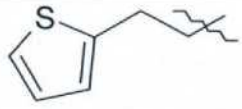
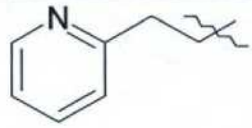
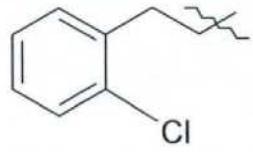
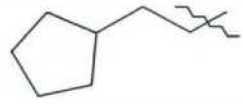


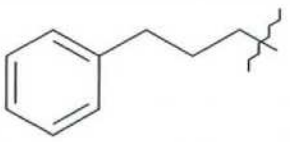
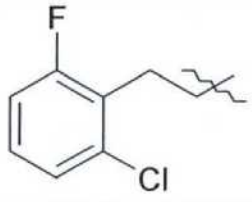
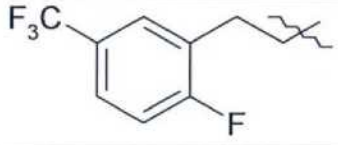
Is

Tabela 5. Compostos de exemplo da fórmula Is

Exemplo	R^{94}-		Método de LC/MS	m/z [MH^+]	Tempo de retenção [min]
126	CH_3O-		LC9	432,2	4,32
127	CH_3O-		LC8	500,2	4,39
128	Cl-		LC8	504,1/ 506,1	4,80
129	CH_3-		LC9	430,2	5,14

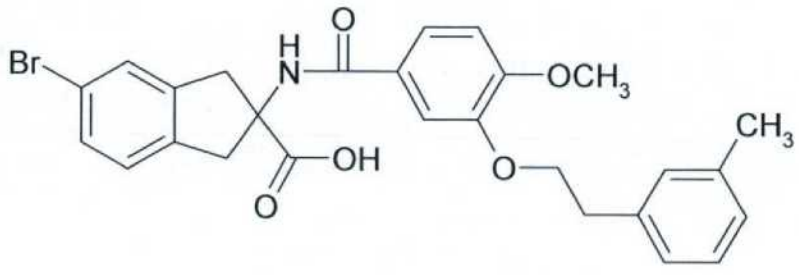
Exemplo	R^{94}-	R^{95}	Método de LC/MS	m/z [MH^+]	Tempo de retenção [min]
130	CH_3O-		LC9	432,2	4,51
131	CH_3O-		LC9	450,2	4,58
132	CH_3O-		LC9	466,1/ 468,1	4,74
133	CH_3O-		LC9	462,2	4,48
134	CH_3O-		LC9	446,2	4,65
135	CH_3O-		LC9	446,2	4,69
136	CH_3O-		LC9	450,2	4,55
137	CH_3O-		LC9	462,2	4,48
138	CH_3O-		LC9	462,2	4,57
139	CH_3O-		LC9	450,2	4,55

Exemplo	R^{94}-	R^{95}	Método de LC/MS	m/z [MH^+]	Tempo de retenção [min]
140	CH_3O-		LC9	460,2	4,91
141	H-		LC7	416,2	4,50
142	CH_3O-		LC7	446,2	4,56
143	CH_3O-		LC7	510,1/ 512,1	5,28
144	CH_3O-		LC7	446,2	5,14
145	F-		LC7	434,2	4,89
146	CH_3O-		LC7	438,1	4,35
147	CH_3O-		LC7	438,1	4,34
148	CH_3O-		LC7	433,2	2,56
149	CH_3O-		LC7	466,1/ 468,1	4,64
150	CH_3O-		LC7	424,2	4,72

Exemplo	R^{94}-	R^{95}	Método de LC/MS	m/z [MH^+]	Tempo de retenção [min]
151	CH_3O-		LC7	446,2	4,58
152	CH_3O-		LC9	484,1/ 486,1	4,71
153	CH_3O-		LC9	484,1/ 486,1	4,77
154	CH_3O-		LC9	518,2	4,86
155	CH_3O-		LC9	518,2	8,87

Exemplo 156

Ácido 5-bromo-2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

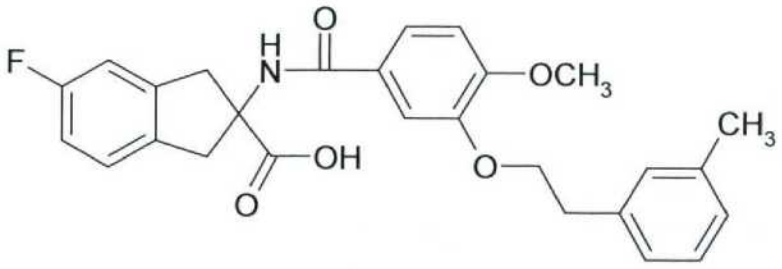


O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 125.

LC/MS (Método LC7): Tr = 5,06 min; m/z = 524,1/526,1 [MH^+].

Exemplo 157

Ácido 5-fluoro-2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

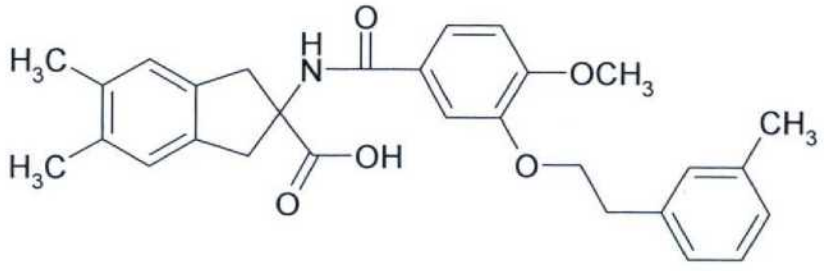


O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 125.

LC/MS (Método LC7): Tr = 4,74 min; m/z = 464,2 [MH^+]

Exemplo 158

Ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-5,6-dimetil-indano-2-carboxílico

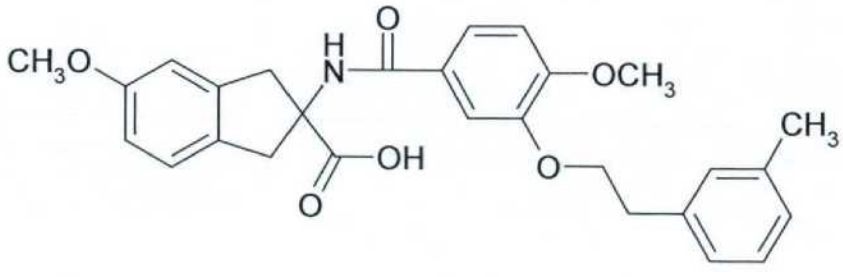


O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 125.

LC/MS (Método LC7): Tr = 5,03 min; m/z = 474,2 [MH^+]

Exemplo 159

Ácido 5-metóxi-2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



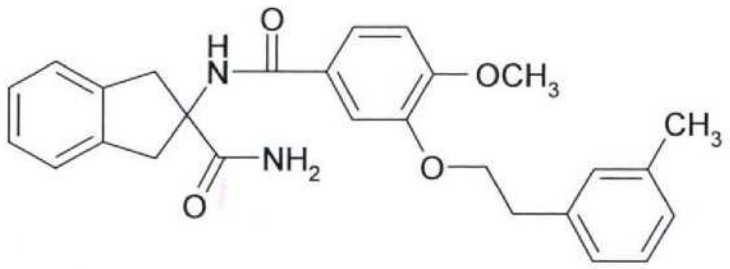
O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 125.

LC/MS (Método LC7): Tr = 4,60 min; m/z = 476,2 [MH^+]

Exemplo 160

Amida de ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carbo-

xílico

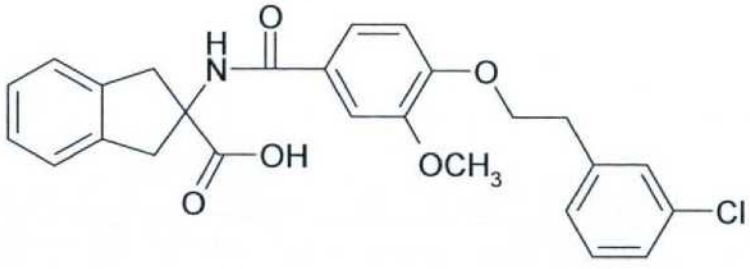


O composto do exemplo 14 (100 mg, 0,224 mmol) foi adicionado ao cloreto de tionila (0,5 ml) e agitado durante 30 min a 60°C. Os voláteis foram evaporados, dioxano (1 ml) foi adicionado e a mistura foi evaporada até a secura novamente. O cloreto ácido bruto obtido foi dissolvido em DCM e adicionado a uma mistura agitada de EA, uma solução de hidrogenocarbonato de sódio saturada e amônia (30 % em água, 0,015 ml). Após agitar em temperatura ambiente durante 90 min, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EA. Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio e evaporados até a secura. O resíduo foi purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN).

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,55 min; m/z = 445,1 [MH^+]

Exemplo 161

Ácido 12-{4-[2-(3-cloro-fenil)-etóxi]-3-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

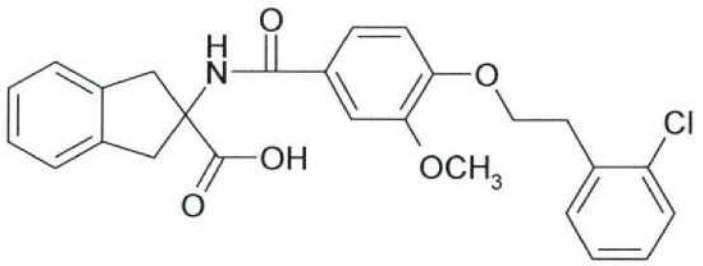


O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 125.

LC/MS (Método LC7): Tr = 4,70 min; m/z = 466,1/468,1 [MH^+]

Exemplo 162

Ácido 2-{4-[2-(2-cloro-fenil)-etóxi]-3-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

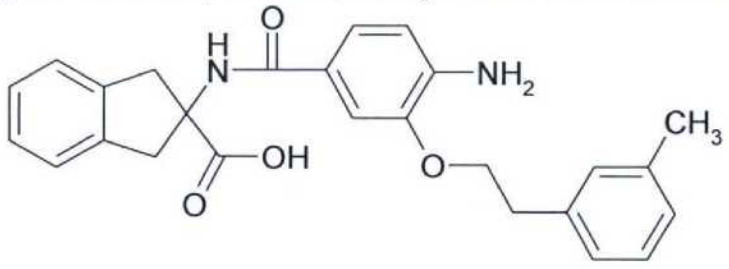


O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 125.

LC/MS (Método LC7): Tr = 4,69 min; m/z = 466,1/468,1 [MH^+]

Exemplo 163

Ácido 2-[4-amino-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



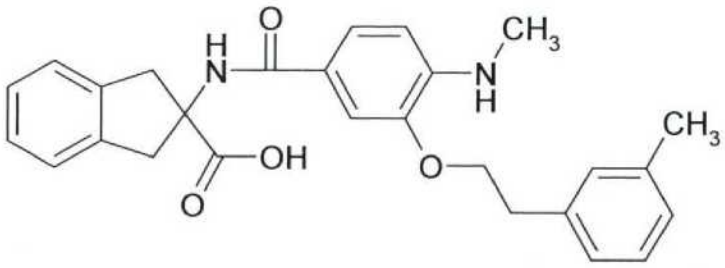
O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 125 usando 0,1 g de resina (0,5 mmol/g). Na etapa de acilação, ácido 3-hidróxi-4-nitro-benzoico foi empregado. Na etapa final o grupo nitro foi reduzido com uma solução a 1 M de diidrato de cloreto de estanho(II) em DMF durante a noite em temperatura ambiente. A resina foi lavada extensivamente com DMF, metanol, e DCM, e o produto foi clivado da resina por tratamento com TFA durante 2 h. TFA foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN). Produção: 12,4 mg.

LC/MS (Método LC9): Tr = 4,33 min; m/z = 431,2 [MH^+].

^{1}H-RMN (300 MHz, D_6-DMSO + TFA a 2 %): δ = 2,29 (s, 3H); 3,06 (t, J = 6,97 Hz, 2H); 3,30-3,43 (m, 2H); 3,54-3,65 (m, 2H); 4,28 (t, J = 7,06 Hz, 2H); 7,04 (d, J = 7,35 Hz, 1H); 7,09-7,26 (m, 8H); 7,43-7,54 (m, 2H); 8,71 (s, 1H).

Exemplo 164

Ácido 2-[4-metilamino-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



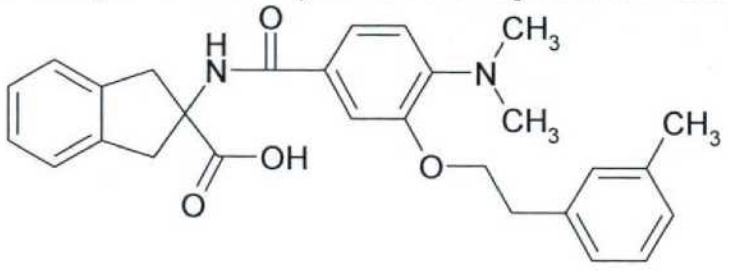
O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 163 usando 0,12 g de resina (0,5 mmol/g). Após redução do grupo nitro, o grupo amino foi metilado usando uma solução de formaldeído aquosa a 37 % (10 equivalentes) e cianoboroidreto de sódio (8 equivalentes, solução a 1 M em THF) em uma mistura de DCM e ACN (3:1) contendo 2 % de ácido acético. A mistura foi agitada durante a noite, em seguida a resina foi lavada e o procedimento foi repetido com reagentes frescos. Para clivagem, a resina foi tratada com TFA durante 2 h, TFA foi removido em vácuo e o resíduo foi dissolvido em TFA aquoso a 50 %. A solução foi aquecida para 50°C durante 48 h, TFA foi parcialmente removido em vácuo e a solução aquosa foi liofilizada. O resíduo foi purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN). Produção: 9,8 mg.

LC/MS (Método LC7): Tr = 4,41 min; m/z = 445,2 [MH^+].

^{1}H-RMN (300 MHz, D_6-DMSO + TFA a 2 %): δ = 2,28 (s, 3H); 2,75 (s, 3H); 3,04 (t, J = 6,78 Hz, 2H); 3,30-3,41 (m, 2H); 3,52-3,63 (m, 2H); 4,21 (t, J = 6,88 Hz, 2H); 6,61-6,71 (m, 1H); 7,03 (d, J = 7,16 Hz, 1H); 7,10-7,25 (m, 7H); 7,37 (d, J = 1,70 Hz, 1H); 7,47 (dd, J = 8,19/1,79 Hz, 1H); 8,49 (br s, 1H).

Exemplo 165

Ácido 2-[4-dimetilamino-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 164 usando 0,12 g de resina (0,5 mmol/g) e repetindo o procedimento de metila-

ção mais três vezes com reagentes frescos para a conversão completa do composto de metilamino intermediário no composto de dimetilamino. Produção: 6,6 mg.

LC/MS (Método LC7): Tr = 3,37 min; m/z = 459,2 [MH^+].

^{1}H-RMN (300 MHz, D_6-DMSO + TFA a 2 %): δ = 2,28 (s, 3H); 3,04 (s, 6H); 3,12 (t, J = 6,50 Hz, 2H); 3,33-3,44 (m, 2H); 3,62 (d, J = 16,77 Hz, 2H); 4,43 (t, J = 6,69 Hz, 2H); 7,04 (d, J = 6,97 Hz, 1H); 7,11-7,27 (m, 7H); 7,55-7,71 (m, 3H); 8,93 (s, 1H).

Exemplo 166

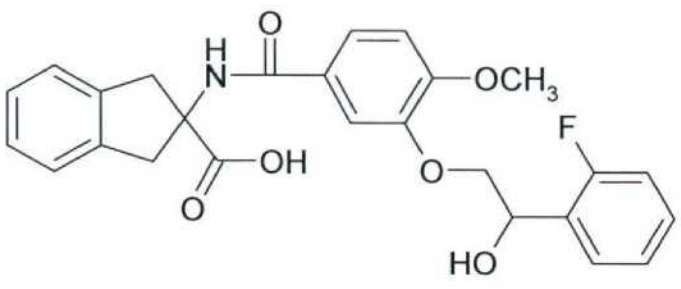
Ácido 2-[4-isopropilamino-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 163 usando 0,25 g de resina (0,5 mmol/g). Após redução do grupo nitro, o grupo amino foi alquilado usando 2-metoxipropeno (10 equivalentes) em 2 ml de uma mistura de DCM e ACN (3:1) contendo 2 % de ácido acético e 1 ml de uma solução a 1 M de cianoboroidreto de sódio em THF. A alquilação foi repetida três vezes com reagentes frescos. Clivagem e preparação foram realizadas em analogia ao exemplo 164. Produção: 13,4 mg.

LC/MS (Método LC7): Tr = 4,19 min; m/z = 473,2 [MH^+].

Exemplo 167

Ácido 2-{3-[2-(2-fluoro-fenil)-2-hidróxi-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

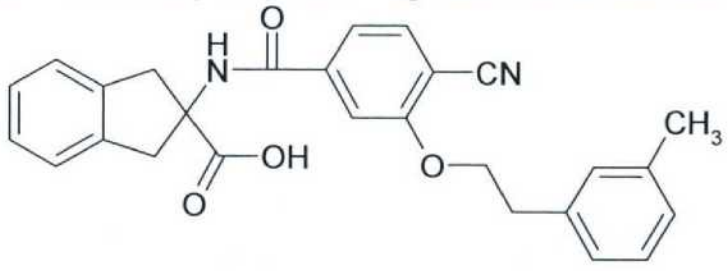


O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 125 usando 0,25 g de resina (0,5 mmol/g). Ligação da porção de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico à resina foi seguida por acilação com ácido 3-hidróxi-4-metóxi-benzoico e tratamento com piperidina a 50 % em DMF durante 2 h. Após lavagem extensiva com DMF e DCM a resina foi reagida com 2-bromo-1-(2-fluoro-fenil)-etanona (3 equivalentes) na presença de 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU; 3 equivalentes) em 3 ml de DCM durante a noite em temperatura ambiente. O composto foi clivado da resina com TFA puro durante 2 h, e TFA foi evaporado em vácuo. O produto intermediário bruto foi dissolvido em 4 ml de THF, 10 mg de boroidreto de lítio foram adicionados e a mistura reacional foi agitada durante 3 h. Em seguida a mistura reacional foi saciada com ácido acético, evaporada até a secura, e o resíduo foi purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN). Produção: 3,7 mg.

LC/MS (Método LC7): Tr = 4,01 min; m/z = 466,2 [MH^+].

Exemplo 168

Ácido 2-[4-ciano-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 125 usando 0,3 g de resina (0,75 mmol/g). Ácido 3-hidróxi-4-iodo-benzoico foi usado na etapa de acilação. Finalmente, a resina com o composto de iodo foi tratada com cianeto de zinco e tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) em 5 ml de DMF/EDIA (2:1) em um reator de micro-ondas (90 W) a 150°C durante 10 min. A resina foi decantada com DCM, em seguida extensivamente lavada com DMF e DCM, e o produto foi clivado com TFA puro durante 2 h. TFA foi removido em vácuo, e o resíduo foi dissolvido em TFA aquoso a 50 % e aquecido a 50°C durante a noite. O TFA foi parcialmente evaporado e a solução aquosa foi liofilizada. O composto foi

purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN). Produção: 11,4 mg.

LC/MS (Método LC7): Tr = 4,78 min; m/z = 441,2 [MH^+].

^{1}H-RMN (300 MHz, D_6-DMSO + TFA a 2 %): δ = 2,28 (s, 3H); 3,05 (t, J = 6,69 Hz, 2H); 3,33-3,43 (m, 2H); 3,55-3,65 (m, 2H); 4,36 (t, J = 6,59 Hz, 2H); 7,03 (d, J = 7,16 Hz, 1H); 7,09-7,26 (m, 7H); 7,49-7,58 (m, 2H); 7,80 (d, J = 7,91 Hz, 1H); 9,04 (s, 1H).

Exemplo 169

Ácido 2-[4-metóxi-3-(3-fenil-propil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 125 usando 0,3 g de resina (0,75 mmol/g). Ácido 3-iodo-4-metóxi-benzoico foi usado como o agente de acilação em vez do ácido benzoico substituído por hidróxi. Finalmente, a resina com o composto de iodo foi reagida sob condições Sonogashira com 3-fenil-1-propina (10 equivalentes) dissolvido em 4 ml de DMF juntamente com trietilamina (20 equivalentes), iodeto de cobre(I) (0,1 equivalente) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (0,1 equivalente). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 48 h. A resina foi lavada com DMF, DCM e o produto intermediário foi clivado com TFA puro durante 2 h. TFA foi removido em vácuo, e resíduo foi dissolvido em água/ACN (3:2) e liofilizado. O produto intermediário isolado foi dissolvido em 6 ml de metanol, 100 mg de paládio sobre carvão vegetal a 10 % foram adicionados, e a mistura foi hidrogenada em um reator Parr em cerca de 3,5 bar durante 2 h. Após filtração, metanol foi evaporado e o resíduo foi purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN). Produção: 13,7 mg.

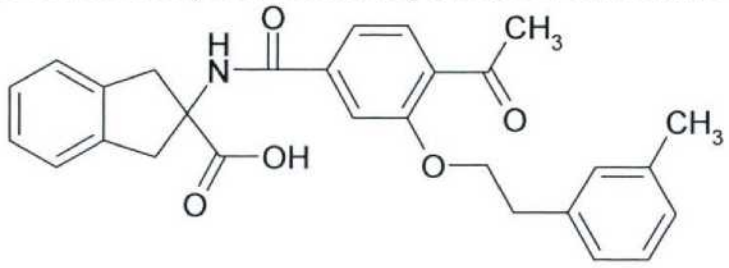
LC/MS (Método LC7): Tr = 4,97 min; m/z = 430,2 [MH^+].

^{1}H-RMN (300 MHz, D_6-DMSO + TFA a 2 %): δ = 1,83 (dq, J =

7,91, 7,66 Hz, 2H); 2,59 (q, J = 7,72 Hz, 4H); 3,31-3,45 (m, 2H); 3,52-3,63 (m, 2H); 3,81 (s, 3H); 6,98 (d, J = 8,67 Hz, 1H); 7,08-7,32 (m, 10H); 7,66 (d, J = 2,26 Hz, 1H); 7,74 (dd, J = 8,48/2,26 Hz, 1H); 8,62 (s, 1H).

Exemplo 170

Ácido 2-[4-acetil-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

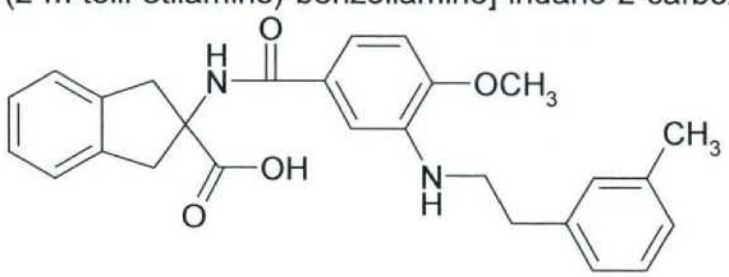


O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 125 usando 0,3 g de resina (0,75 mmol/g). Ácido 3-hidróxi-4-iodo-benzoico foi usado na etapa de acilação. Finalmente, a resina com o composto de iodo foi reagida com trimetilsililacetileno (10 equivalentes) dissolvido em 4 ml de DMF juntamente com trietilamina (20 equivalentes), iodeto de cobre(I) (0,1 equivalente) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (0,1 equivalente) durante a noite em temperatura ambiente. A resina foi lavada com DMF e THF e tratada com uma solução a 1 M de fluoreto de tetrabutilamônio em THF durante 30 min. Após lavagem extensiva com DCM, ácido acético a 10 % em DCM e DCM, o composto foi clivado da resina com TFA puro durante 2 h. A amida de ácido carboxílico foi convertida no ácido carboxílico como descrito no procedimento geral no Exemplo 125 e o composto do título purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN). Produção: 5,8 mg.

LC/MS (Método LC7): Tr = 4,77 min; m/z = 458,2 [MH^+].

Exemplo 171

Ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etilamino)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



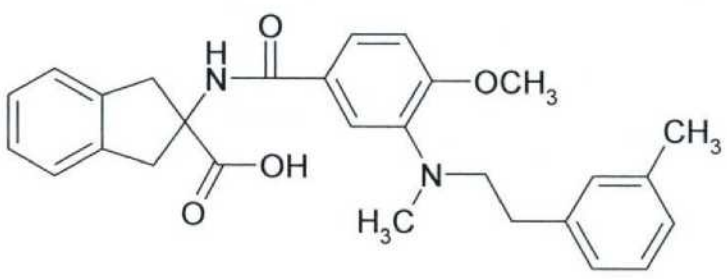
O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 125 usando 0,5 g de resina (0,75 mmol/g). Ácido 4-metóxi-3-nitro-benzoico em vez do ácido benzoico substituído por hidróxi foi usado na etapa de acilação, e o grupo nitro foi subsequentemente reduzido com uma solução a 1 M de diidrato de cloreto de estanho(II) em DMF durante a noite. A resina foi lavada com DMF, DCM e reagida com cloreto de 2,4-dinitro-benzenossulfonila (5 equivalentes) e 2,6-lutidina (10 equivalentes) dissolvida em 5 ml de DCM durante 5 h. Após lavagem com DCM e THF, uma solução de trifenilfosfina (10 equivalentes) e 2-(3-metilfenil)-etanol (10 equivalentes) em THF foi adicionada à resina e a suspensão foi resfriada para 0°C. DIAD foi adicionado à mistura resfriada e a mistura reacional foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A resina foi lavada com DCM e tratada com ácido mercaptoacético (5 equivalentes) e trietilamina (10 equivalentes) em DCM durante 10 min. A etapa foi repetida com uma solução fresca. A resina foi lavada com DMF e DCM. O composto foi clivado da resina com TFA puro durante 2 h, a amida de ácido carboxílico foi convertida no ácido carboxílico como descrito no procedimento geral no Exemplo 125 e o composto do título purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN). Produção: 36,4 mg.

LC/MS (Método LC7): Tr = 3,80 min; m/z = 445,2 [MH^+].

^{1}H-RMN (300 MHz, D_6-DMSO + TFA a 2 %): δ = 2,27 (s, 3H); 2,83-2,92 (m, 2H); 3,33-3,48 (m, 4H); 3,53-3,64 (m, 2H); 3,90 (s, 3H); 6,99-7,25 (m, 10H); 7,56 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 8,72 (s, 1H).

Exemplo 172

Ácido 2-{4-metóxi-3-[metil-(2-m-tolil-etil)-amino]-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



Primeiro, a síntese foi realizada como descrito no Exemplo 171

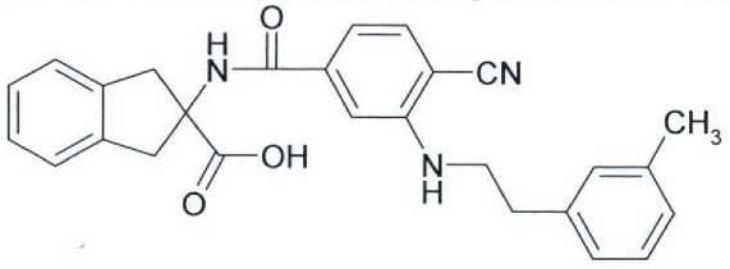
usando 0,25 g de resina (0,75 mmol/g). Subsequentemente, para a N-metilação, a resina foi tratada com uma solução aquosa a 37 % de formaldeído (10 equivalentes) em DCM/ACN (3:1) contendo 2 % de ácido acético e 1,5 ml de uma solução de cianoboroidreto de sódio a 1 M em THF durante a noite. A reação de metilação foi repetida três vezes com reagentes frescos. A clivagem, isolamento e purificação do composto foram realizados como descrito no Exemplo 171. Produção: 21,4 mg.

LC/MS (Método LC7): Tr = 3,19 min; m/z = 459,2 [MH^+].

^{1}H-RMN (300 MHz, D_6-DMSO + TFA a 2 %): δ = 2,22 (s, 3H); 2,72 (t, J = 7,82 Hz, 2H); 3,23 (s, 3H); 3,34-3,45 (m, 2H); 3,63 (d, J = 16,95 Hz, 2H); 3,78 (t, J = 8,67 Hz, 2H); 3,99 (s, 3H); 6,89-6,96 (m, 2H); 7,00 (d, J = 7,91 Hz, 1H); 7,10-7,29 (m, 6H); 7,33 (d, J = 8,85 Hz, 1H); 8,04 (dd, J = 8,67/1,70 Hz, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,84 (s, 1H).

Exemplo 173

Ácido 2-[4-ciano-3-(2-m-tolil-etilamino)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



0,1 g de resina PL Wang (Polymer Laboratories, Amherst, MA, Estados Unidos; 1,7 mmol/g) foi acilado com ácido 2-amino-indano-2-carboxílico protegido por FMOC (3 equivalentes) na presença de DIC (3 equivalentes), HOBT (3 equivalentes) e 1-metilimidazol em DMF durante a noite. O grupo de proteção FMOC foi removido por tratamento com piperidina a 50 % em DMF, e o aminoácido obtido foi acilado com ácido 4-ciano-3-fluorobenzoico (3 equivalentes) na presença de DIC (3 equivalentes) e HOBT (3 equivalentes) em DMF. A resina foi tratada com uma solução a 1 M de 2-(3-metil-fenil)-etilamina em DMF durante a noite em temperatura ambiente. A reação foi repetida com solução de amina fresca. A resina foi lavada com DMF e DCM e o composto foi clivado da resina com TFA puro durante 1,5 h. TFA foi removido em vácuo e o composto foi purificado por RP HPLC

preparativa (gradiente de água/ACN). Produção: 9,7 mg.

LC/MS (Método LC7): Tr = 4,66 min; m/z = 440,2 [MH^+].

^{1}H-RMN (300 MHz, D_6-DMSO + TFA a 2 %): δ = 2,27 (s, 3H); 2,83 (t, J = 7,44 Hz, 2H); 3,33-3,47 (m, 4H); 3,54-3,65 (m, 2H); 6,98-7,11 (m, 4H); 7,11-7,26 (m, 7H); 7,54 (d, J = 8,10 Hz, 1H); 8,95 (s, 1H).

Exemplo 174

Ácido 2-[4-ciano-3-[3-fenil-pirrolidin-1-il)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

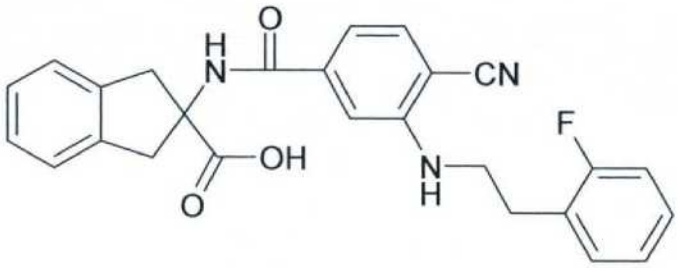
A síntese foi realizada como descrito no Exemplo 174 usando 0,15 g de resina PL Wang (1,7 mmol/g). Em vez de ser reagida com 2-(3-metil-fenil)-etilamina, na última etapa a resina foi reagida com 3-fenil-pirrolidina (8 equivalentes) em dimetilacetamida a 90°C durante a noite. O composto foi clivado, isolado e purificado como descrito no Exemplo 173.

Produção: 11,3 mg.

LC/MS (Método LC7): Tr = 4,82 min; m/z = 452,2 [MH^+].

Exemplo 175

Ácido 2-{4-ciano-3-[2-(2-fluoro-fenil)-etilamino]-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



A síntese foi realizada como descrito no Exemplo 173 usando 0,1 g de resina PL Wang (1,7 mmol/g). Em vez de ser reagida com 2-(3-metil-fenil)-etilamina, na última etapa a resina foi reagida com 2-(2-fluorofenil)-etilamina (10 equivalentes) em dimetilacetamida em um reator de

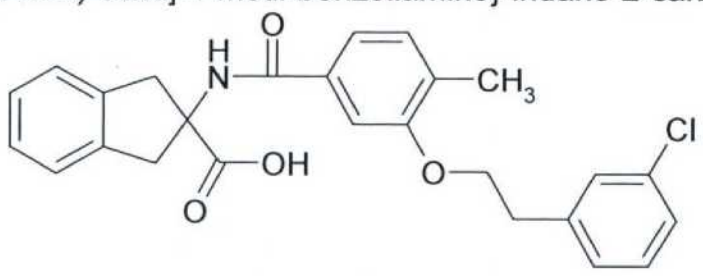
micro-ondas a 150°C durante 1 h. O composto foi clivado, isolado e purificado como descrito no Exemplo 173.

Produção: 1,7 mg.

LC/MS (Método LC7): Tr = 4,51 min; m/z = 444,2 [MH^+].

Exemplo 176

Ácido 2-{3-[2-(3-cloro-fenil)-etóxi]-4-metil-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

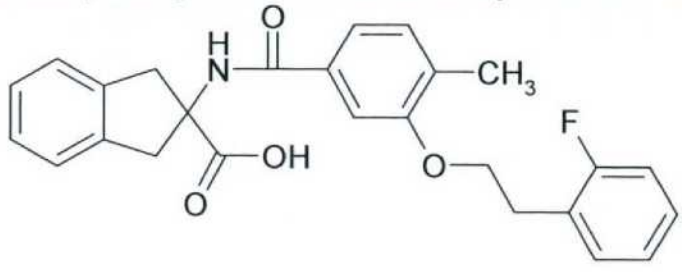


A síntese foi realizada em 0,15 g de resina PL Wang (1,7 mmol/g). A ligação de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico e a acilação com ácido 3-hidróxi-4-metilbenzoico foram realizadas como descrito no Exemplo 173. Após a etapa de acilação, a resina foi lavada com THF e uma solução de trifenilfosfina (10 equivalentes) e 2-(3-clorofenil)-etanol (10 equivalentes) em THF foi adicionado à resina. A suspensão foi resfriada para 0°C, DIAD (10 equivalentes) foi adicionado à mistura resfriada, e a mistura reacional foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A resina foi lavada com DCM. O composto foi clivado, isolado e purificado como descrito no Exemplo 173. Produção: 2,3 mg.

LC/MS (Método LC7): Tr = 5,11 min; m/z = 450,2 [MH^+].

Exemplo 177

Ácido 2-{3-[2-(2-fluoro-fenil)-etóxi]-4-metil-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

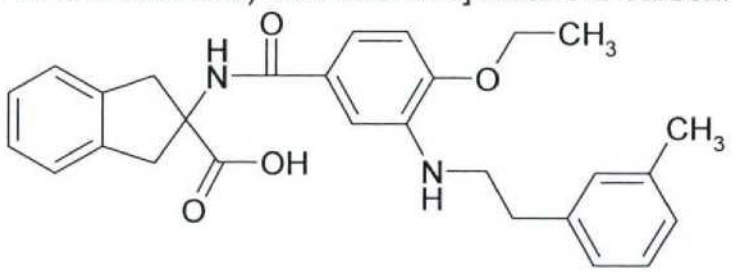


O composto do título foi preparado como descrito no Exemplo 176. Produção: 3,8 mg.

LC/MS (Método LC7): Tr = 4,87 min; m/z = 434,2 [MH^+].

Exemplo 178

Ácido 2-[4-etóxi-3-(2-m-tolil-etilamino)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

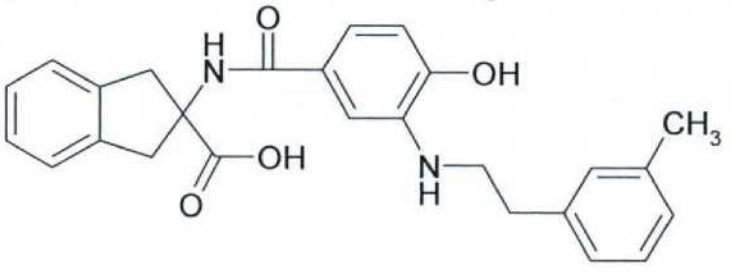


A síntese foi realizada em 0,15 g de resina PL Wang (1,7 mmol/g). A ligação de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico e a etapa de acilação usando ácido 4-fluoro-3-nitro-benzoico foram realizadas como descrito no Exemplo 173. Após a etapa de acilação, a resina foi agitada com etanol (5 equivalentes) na presença de bis(trimetilsilil)amida de sódio (5 equivalentes) em 3 ml de dimetilacetamida. A resina foi lavada com DMF, ácido acético a 10 %/DMF, DMF e finalmente com DCM. A redução do grupo nitro com cloreto de estanho(II), sulfonilação com cloreto de 2,4-dinitrobenzenossulfonila, alquilação com 2-(3-metilfenil)-etanol e remoção do grupo sulfonila foram realizadas como descrito no Exemplo 171 e o composto purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN). Produção: 2,4 mg.

LC/MS (Método LC7): Tr = 3,73 min; m/z = 459,2 [MH^+].

Exemplo 179

Ácido 2-[4-hidróxi-3-(2-m-tolil-etilamino)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



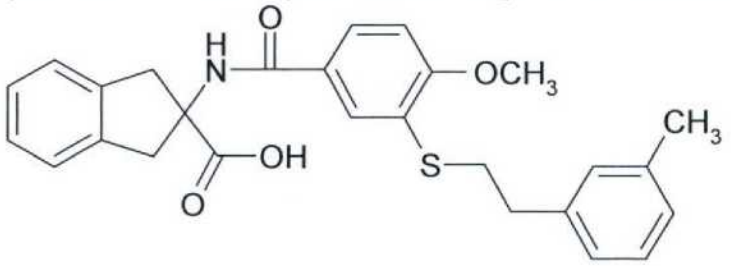
10 mg do composto do exemplo 171 foram dissolvidos em DCM e tratados com 200 µl de uma solução a 1 M de tribrometo de boro em DCM durante 5 h. Uma solução a 2 M de carbonato de sódio foi adicionada, e a mistura foi evaporada em vácuo. O produto foi purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN).

LC/MS (Método LC7): Tr = 3,34; m/z = 431,2 [MH^+].

^{1}H-RMN (300 MHz, D_6-DMSO + TFA a 2 %): δ = 2,21 (s, 3H); 2,81-2,92 (m, 2H); 3,24-3,37 (m, 2H); 3,37-3,48 (m, 2H); 3,48-3,60 (m, 2H); 6,88-7,04 (m, 5H); 7,04-7,21 (m, 6H); 7,66-7,79 (m, 2H); 8,66 (s, 1H).

Exemplo 180

Ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etilsulfanil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Ácido 3-(5-carbóxi-2-metóxi-fenildisulfanil)-4-metóxi-benzoico

45 g (179,5 mmols) de ácido 3-clorossulfonil-4-metóxi-benzoico foram suspensos em 200 ml de ácido acético e aquecidos para 40°C. Em seguida uma solução de 85,1 g (448,8 mmols) de cloreto de estanho(II) em 100 ml de ácido clorídrico foi adicionada dentro de 15 min e a mistura foi agitada durante 2 h sob refluxo. A solução quente foi adicionada gota a gota a 2000 ml de gelo/água. O precipitado formado foi coletado por sucção, lavado com água e secado. 32,8 g do composto do título foram obtidos.

Etapa 2: Ácido 4-metóxi-3-(2-m-tolil-etilsulfanil)-benzoico

732,8 mg (2 mmols) do composto da etapa 1 foram dissolvidos em 30 ml de metanol absoluto e 151,3 mg (4 mmol) de boroidreto de sódio foram adicionados lentamente em porções. Após agitar durante a noite, uma solução de 796,4 mg (4 mmols) de 1-(2-bromo-etil)-3-metil-benzeno em 10 ml de DCM foi adicionada e a mistura foi agitada durante a noite. Em seguida 202,4 mg (4 mmols) de trietilamina foram adicionados e a agitação foi continuada durante 2 h em temperatura ambiente e durante 2 h a 40°C. Após resfriamento, a mistura foi extraída com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio e a fase orgânica foi secada e evaporada. O resíduo foi usado na etapa subsequente sem outra purificação.

Etapa 3: Ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etilsulfanil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

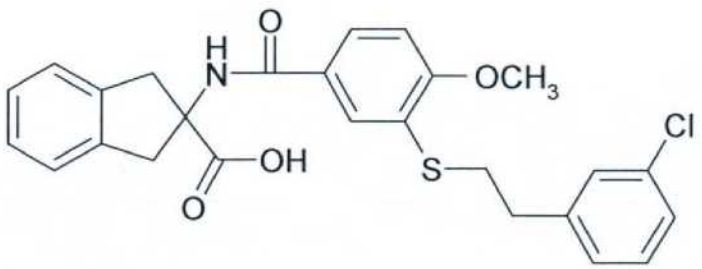
700 mg do composto bruto da etapa 2 foram dissolvidos em 5 ml de DMF e 598 mg (4,63 mmols) de EDIA e 968 mg (2,55 mmols) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio foram adicionados. Em seguida uma solução de 527 mg (2,32 mmols) de cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico em 5 ml de DMF foi adicionada. Após agitar durante a noite, EA e uma solução aquosa de cloreto de lítio (4 %) foram adicionados, a fase orgânica foi separada, lavada uma vez com uma solução de cloreto de lítio e duas vezes com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio, secada e evaporada. O resíduo sólido foi dissolvido em 10 ml de uma mistura 9:1 de THF e água, e 131 mg (5,47 mmols) de hidróxido de lítio foram adicionados. Após agitar durante a noite, a mistura foi evaporada até a secura. O resíduo foi purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN) para fornecer 222 mg do composto do título.

LC/MS (Método LC3): Tr = 1,97 min; m/z = 462,23 [MH^+].

^{1}H-RMN: δ = 12,45 (br s, 1H); 8,87 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,20-7,26 (m, 2H); 7,13-7,20 (m, 3H); 7,09 (s, 1H); 6,98-7,08 (m, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,60 (d, 2H); 3,18 (d, 2H); 2,82 (t, 2H); 2,29 (s, 3H).

Exemplo 181

Ácido 2-{3-[2-(3-cloro-fenil)-etilsulfanil]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

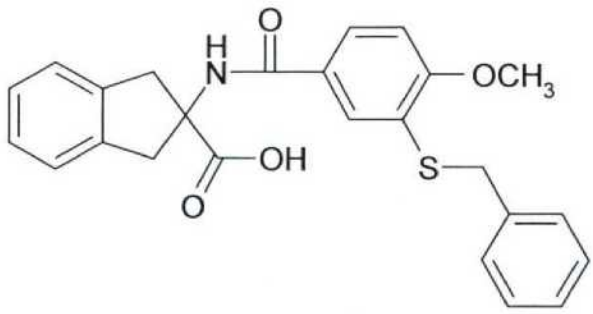


O composto do título foi obtido em analogia ao exemplo 180 usando-se 1-(2-bromo-etil)-3-cloro-benzeno em vez de 1-(2-bromo-etil)-3-metil-benzeno na Etapa 2.

LC/MS (Método LC3): Tr = 1,97 min; m/z = 482,19 [MH^+].

Exemplo 182

Ácido 2-(3-benzilsulfanil-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

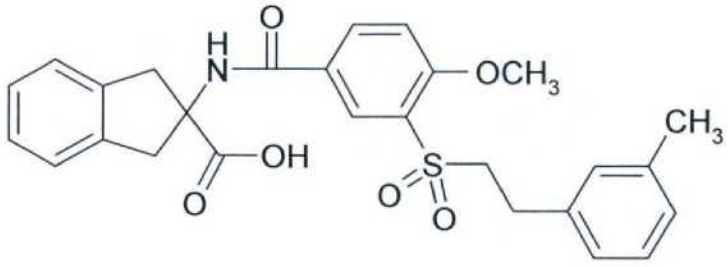


O composto do título foi obtido em analogia ao exemplo 180 usando-se brometo de benzila em vez de 1-(2-bromo-etil)-3-metil-benzeno na Etapa 2.

LC/MS (Método LC3): Tr = 1,80 min; m/z = 434,26 [MH^+].

Exemplo 183

Ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etanossulfonil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



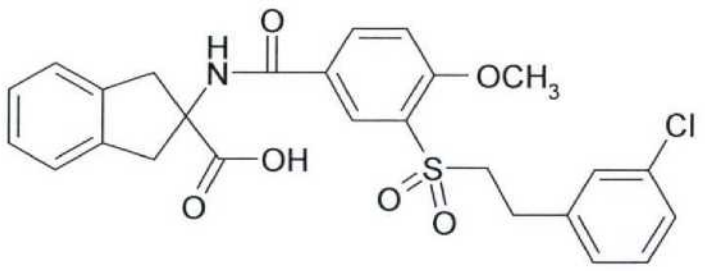
55 mg (119,2 mmols) do composto do exemplo 180 foram dissolvidos em 5 ml de DCM e tratados com uma solução de 88,2 mg (357,6 mmols) de ácido 3-cloroperbenzoico em 5 ml de DCM. Após agitar em temperatura ambiente durante a noite, o solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN) para fornecer 28 mg do composto do título.

LC/MS (Método LC3): Tr = 1,68 min; m/z = 494,25 [MH^+].

^{1}H-RMN: δ = 12,45 (br s, 1H); 9,00 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 7,21-7,28 (m, 3H); 7,13-7,20 (m, 2H); 7,08 (t, 1H); 6,90-6,95 (m, 2H); 6,88 (s, 1H); 3,94 (s, 3H); 3,70 (t, 2H); 3,60 (d, 2H); 3,42 (d, 2H); 2,82 (t, 2H); 2,18 (s, 3H).

Exemplo 184

Ácido 2-{3-[2-(3-cloro-fenil)-etanossulfonil]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

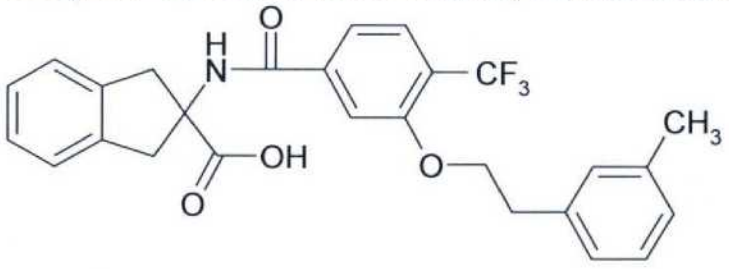


O composto do título foi obtido em analogia ao exemplo 183, iniciando do composto do exemplo 181.

LC/MS (Método LC3): Tr = 1,69 min; m/z = 514,20 [MH^+].

Exemplo 185

Ácido 2-[3-(2-m-tolil-etóxi)-4-trifluorometil-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Ácido 3-acetóxi-4-trifluorometil-benzoico

3,5 g (17 mmols) de ácido 3-hidróxi-4-trifluorometil-benzoico (preparado como descrito no WO 2006/128184) foram dissolvidos em 35 ml de anidrido de ácido acético e aquecidos ao refluxo durante 3 h. 60 ml de água foram adicionados e o aquecimento ao refluxo foi continuado durante 10 min. Após resfriamento e agitação durante a noite, o precipitado formado foi coletado por sucção e secado para fornecer 3,0 g do composto do título.

Etapa 2: Metil éster de ácido 2-(3-acetóxi-4-trifluorometil-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

A uma solução de 2,7 g (10,9 mmols) do composto da etapa 1 em 16,3 ml de uma solução a 2 M de cloreto de oxalila em DCM (32,6 mmols), 80 mg de DMF foram adicionados e a mistura foi agitada durante 30 min em temperatura ambiente. O solvente foi evaporado, 20 ml de DCM foram adicionados e a mistura foi evaporada novamente. O resíduo foi dissolvido em 20 ml de DCM e a solução adicionada dentro de 5 min a 0°C a uma solução de 2,48 g (10,9 mmols) de cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico em 50 ml de DCM e 30 ml de uma solução de

hidrogenocarbonato de sódio saturada. Após agitar durante a noite, as fases foram separadas, a fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, evaporada, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (gradiente de HEP/EA). 1,1 g do composto do título foi obtido.

Etapa 3: Metil éster de ácido 2-[3-(2-m-tolil-etóxi)-4-trifluorometil-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

200 mg (0,48 mmol) do composto da etapa 2 foram dissolvidos em 5 ml de metanol, 13,1 mg (0,1 mmol) de carbonato de potássio foram adicionados e a mistura foi agitada durante 30 min. A mistura foi acidificada com ácido clorídrico a 1 N e extraída três vezes com porções de 20 ml de EA. As fases orgânicas combinadas foram secadas e evaporadas. O resíduo foi dissolvido em 5 ml de THF, 96,9 mg (0,71 mmol) de 2-(3-metilfenil)-etanol e 186,7 mg (0,71 mmol) de trifenilfosfina foram adicionados, a mistura foi resfriada em um banho gelado, e 191,9 mg (0,95 mmol) de DIAD foram adicionados. Após agitar durante a noite, a mistura foi evaporada até a secura e o resíduo foi purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN). 104 mg do composto do título foram obtidos.

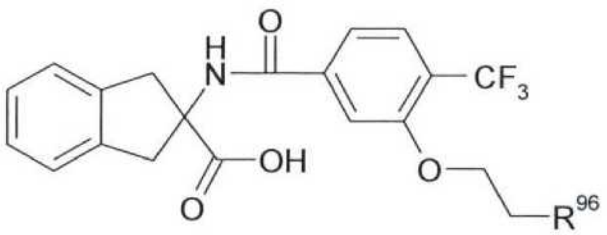
Etapa 4: Ácido 2-[3-(2-m-tolil-etóxi)-4-trifluorometil-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

O composto do título foi obtido a partir do composto da etapa 3 por hidrólise com hidróxido de lítio em analogia ao exemplo 180, etapa 3.

LC/MS (Método LC3): Tr = 2,15 min; m/z = 484,19 [MH^+].

^{1}H-RMN: δ = 12,50 (br s, 1H); 9,00 (s, 1H); 7,69 (d, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,20-7,26 (m, 2H); 7,13-7,20 (m, 4H); 7,11 (d, 1H); 7,03 (d, 1H); 4,35 (t, 2H); 3,60 (d, 2H); 3,39 (d, 2H); 3,02 (t, 2H); 2,29 (s, 3H).

Em analogia ao exemplo 185, os compostos de exemplo da fórmula It listados na tabela 6 foram preparados usando-se o respectivo 2-(fenil substituído)-etanol em vez de 2-(3-metilfenil)-etanol na Etapa 3. Os compostos podem ser chamados como ácido 2-{3-[2-(R^{96})-etóxi]-4-trifluorometil-benzoilamino}-indano-2-carboxílico, por exemplo, como ácido 2-{3-[2-(3-cloro-fenil)-etóxi]-4-trifluorometil-benzoilamino}-indano-2-carboxílico no caso do exemplo 186.



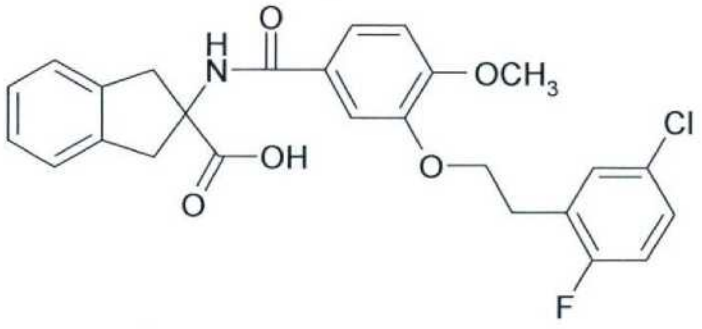
It

Tabela 6. Compostos de exemplo da fórmula It

Exemplo	R^{96}	Método de LC/MS	m/z [MH^+]	Tempo de retenção [min]
186	3-cloro-fenila	LC3	504,24	2,15
187	2-cloro-6-fluoro-fenila	LC3	522,04	2,10
188	2,5-difluoro-fenila	LC3	506,07	2,03
189	5-cloro-2-fluoro-fenila	LC3	522,06	2,12
190	3-metil-pirazin-2-ila	LC3	486,23	1,67
191	2-fluoro-5-trifluorometil-fenila	LC3	556,26	2,14
192	2-fluoro-5-metil-fenila	LC4	502,17	2,67

Exemplo 193

Ácido 2-{3-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



Etapa 1: 2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-etanol

Uma solução de 5 g (26,51 mmols) de ácido 5-cloro-2-fluoro-fenilacético em 60 ml de THF foi adicionada por gotejamento a uma suspensão de 2,012 g (53,02 mmols) de hidreto de alumínio de lítio em 26,5 ml de THF. 30 ml de THF foram adicionados, e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 3 h. Após resfriar para 0°C, uma solução de 929,7 mg (16,57 mmols) de hidróxido de potássio em 4 ml de água foi cautelosamente adicionada e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. O precipitado formado foi filtrado com sucção e lavado com THF. Os filtrados combinados foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (DCM/metanol 98:2)

para fornecer 3,8 g do composto do título.

Etapa 2: Ácido 2-{3-[2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

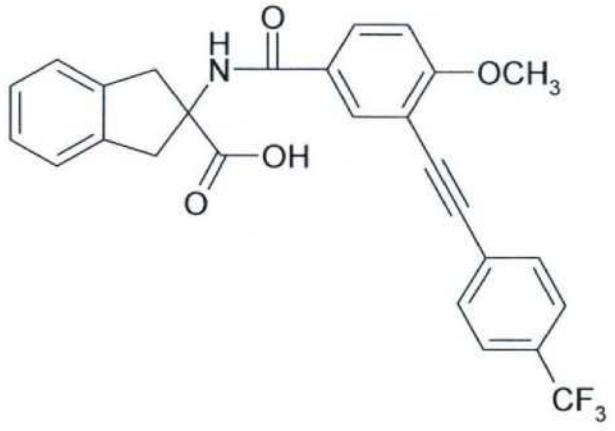
O composto do título foi obtido em analogia ao exemplo 185 usando-se 2-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-etanol em vez de 2-(3-metilfenil)-etanol na Etapa 3.

LC/MS (Método LC4): Tr = 2,35 min; m/z = 484,13 [MH^+].

^{1}H-RMN: δ = 12,45 (br s, 1H); 8,61 (s, 1H); 7,55 (m, 1H) 7,50 (d, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,30-7,37 (m, 1H); 7,18-7,26 (m, 3H); 7,11-7,19 (m, 2H); 7,00 (d, 1H); 4,21 (t, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,59 (d, 2H); 3,35 (d, 2H); 3,06 (t, 2H).

Exemplo 194

Ácido 2-[4-metóxi-3-(4-trifluorometil-feniletinil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Metil éster de ácido 2-(3-bromo-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

Ácido 3-bromo-4-metoxibenzoico (22,8 g, 98,8 mmols) foi dissolvido em cloreto de tionila (42 ml) e agitado a 60°C durante 30 min. Os voláteis foram evaporados em vácuo e o resíduo foi extraído com dioxano. O cloreto ácido obtido foi dissolvido em DCM (50 ml). Cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico (15,0 g, 65,9 mmols) foi suspenso em DCM (100 ml), EDIA (10,2 g, 79,1 mmols) foi adicionado, a mistura foi resfriada em um banho gelado, e a solução do cloreto ácido foi lentamente adicionada. A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente e evaporada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (gradiente de DCM/metanol) e subsequente cristalização de EA para for-

necer 21,8 g do composto do título.

LC/MS (Método LC3): Tr = 1,495 min; m/z = 404,0/406,0 [MH^+].

Etapa 2: Metil éster de ácido 2-[4-metóxi-3-(4-trifluorometil-feniletinil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

300 mg (0,74 mmol) do composto da etapa 1 e 90,1 mg (0,89 mmol) de trietilamina foram dissolvidos em 10 ml de tolueno seco. 171,5 mg (148 µmols) de tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) e 14,1 mg (74 µmols) de iodeto de cobre(I) foram adicionados, e a mistura foi agitada durante 30 min. Subsequentemente, 126,2 mg (0,74 mmol) de 1-etinil-4-trifluorometil-benzeno foram adicionados e a mistura foi aquecida para 100°C durante 10 h. A mistura foi filtrada, o solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN) para fornecer 40 mg do composto do título.

Etapa 3: Ácido 2-[4-metóxi-3-(4-trifluorometil-feniletinil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

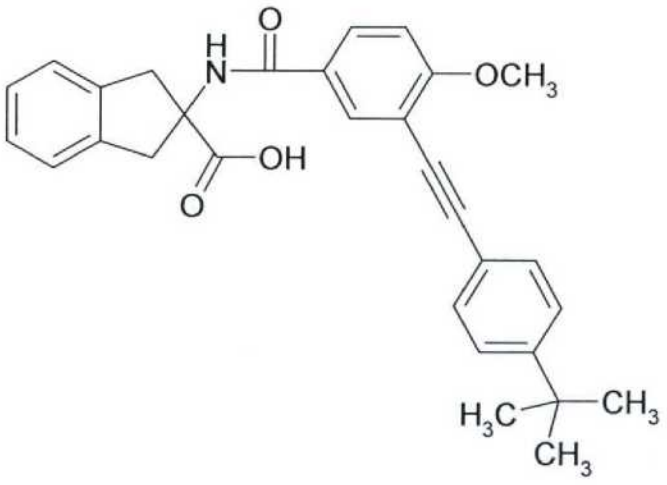
A partir do composto da etapa 2, o composto do título foi obtido por hidrólise com hidróxido de lítio em analogia ao exemplo 180, etapa 3, e purificação por cromatografia de sílica-gel (DCM/metanol 98:2). Produção: 32 mg.

LC/MS (Método LC4): Tr = 2,57 min; m/z = 480,17 [MH^+].

^{1}H-RMN: δ = 12,45 (br s, 1H); 8,80 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,94 (d, 1H); 7,80 (d, 2H); 7,74 (d, 2H); 7,60-7,65 (m, 1H); 7,13-7,25 (m, 4H); 3,91 (s, 3H); 3,57 (d, 2H); 3,40 (d, 2H).

Exemplo 195

Ácido 2-[3-(4-terc-butil-feniletinil)-4-metóxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

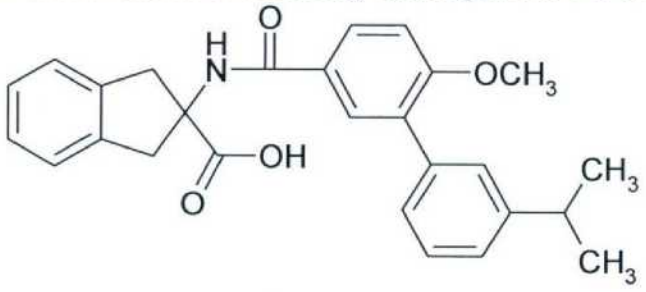


O composto do título foi obtido em analogia ao exemplo 194 usando-se 1-terc-butil-4-etinil-benzeno em vez de 1-etinil-4-trifluorometil-benzeno.

LC/MS (Método LC4): Tr = 2,79 min; m/z = 486,24 [MH^+].

Exemplo 196

Ácido 2-[(3'-isopropil-6-metóxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico

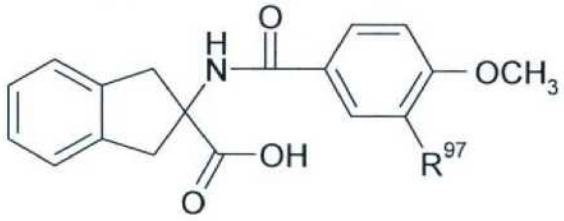


250 mg (0,62 mmol) do composto do exemplo 194, etapa 1, e 152,1 mg (0,93 mmol) de ácido 3-isopropilfenilborônico foram dissolvidos em 5 ml de DMF e 5 ml de tolueno sob uma atmosfera de argônio. 187,9 mg (1,24 mmol) de fluoreto de césio e 35,73 mg (0,05 mmol) de tetra-cis(trifenilfosfina)paládio(0) foram adicionados, e a mistura foi agitada durante a noite a 100°C. Após resfriamento, a mistura foi filtrada e o solvente foi evaporado. O metil éster de ácido 2-[(3'-isopropil-6-metóxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico obtido foi dissolvido em 10 ml de uma mistura de THF e água (9:1), 42,2 mg (1,80 mmol) de hidróxido de lítio foram adicionados e a mistura foi agitada durante a noite. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN). 71 mg do composto do título foram obtidos.

LC/MS (Método LC4): Tr = 2,50 min; m/z = 430,30 [MH^+].

^{1}H-RMN: δ = 12,5 (br s, 1H); 8,72 (s, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,13-7,37 (m, 9H); 3,81 (s, 3H); 3,60 (d, 2H); 2,92 (m, 1H); 1,24 (d, 6H).

Em analogia ao exemplo 196, os compostos de exemplo da fórmula Iu listados na tabela 7 foram preparados usando-se o respectivo ácido fenilborônico substituído em vez de ácido 3-isopropilfenilborônico. No caso dos exemplos 198 e 199, o metil éster de ácido 2-[(bifenil-3-carbonila substituída)-amino]-indano-2-carboxílico intermediário foi purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN) antes da hidrólise. Os compostos podem ser chamados como ácido 2-[(bifenil-3-carbonila substituída)-amino]-indano-2-carboxílico, por exemplo, como ácido 2-[(3'-cianometil-6-metóxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico no caso do exemplo 199 em que o grupo R^{97} é 3-cianometil-fenila e, em vista das normas de nomenclatura, o grupo 3-(R^{97})-4-metóxi-fenil-C(O) representado na fórmula Iu desse modo é denominado 3'-cianometil-6-metóxi-bifenil-3-carbonila.



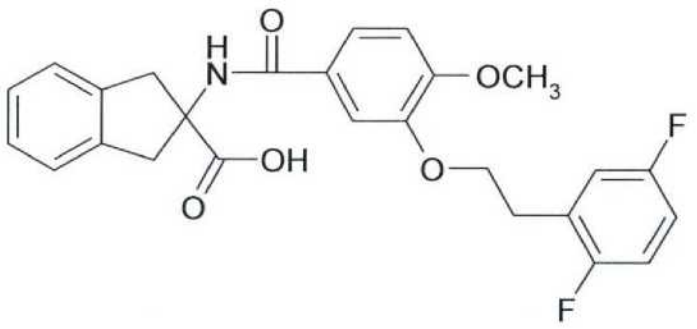
Iu

Tabela 7. Compostos de exemplo da fórmula Iu

Exemplo	R^{97}	Método de LC/MS	m/z [MH^+]	Tempo de retenção [min]
197	4-isobutil-fenila	LC4	444,32	2,70
198	3-cloro-fenila	LC4	422,22	2,32
199	3-cianometil-fenila	LC4	427,27	1,99
200	3-trifluorometil-fenila	LC4	456,24	2,38
201	4-terc-butil-fenila	LC4	444,32	2,63
202	3-etil-fenila	LC3	416,32	1,95
203	3-dimetilaminossulfonil-amino-fenila	LC10	510,22	2,30

Exemplo 204

Ácido 2-{3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Metil éster de ácido 2-{3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

300,1 mg (0,88 mmol) de metil éster de ácido 2-(3-hidróxi-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico, 208,6 mg (1,32 mmol) de 2-(2,5-difluoro-fenil)-etanol e 346 mg (1,32 mmol) de trifenilfosfina foram dissolvidos em 10 ml de THF. A mistura foi resfriada em um banho gelado, e 355,5 mg (1,76 mmol) de DIAD foram adicionados. Após agitar durante a noite, a mistura foi evaporada até a secura e o resíduo foi purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN). 340 mg do composto do título foram obtidos.

Etapa 2: Ácido 2-{3-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

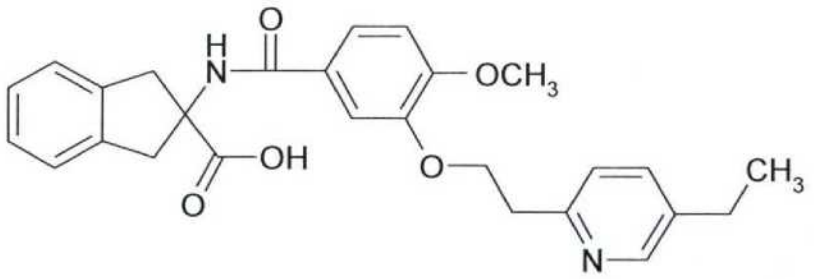
A partir do composto da etapa 1, o composto do título foi obtido por hidrólise com hidróxido de lítio em analogia ao exemplo 180, etapa 3, e purificação por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN). Produção: 260 mg.

LC/MS (Método LC3): Tr = 1,81 min; m/z = 468,11 [MH^+].

^{1}H-RMN: δ = 12,5 (br s, 1H); 8,63 (s, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,30-7,10 (m, 6H); 7,00 (d, 1H); 4,22 (t, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,59 (d, 2H); 3,38 (d, 2H); 3,08 (t, 2H).

Exemplo 205

Ácido 2-{3-[2-(5-etil-piridin-2-il)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

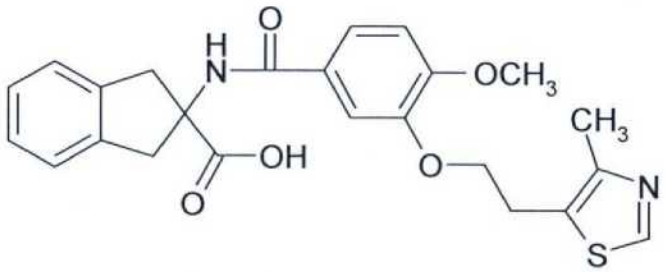


O composto do título foi obtido em analogia ao exemplo 204 usando-se 2-(5-etil-piridin-2-il)-etanol em vez de 2-(2,5-difluoro-fenil)-etanol na Etapa 1.

LC/MS (Método LC3): Tr = 1,22 min; m/z = 461,34 [MH^+].

Exemplo 206

Ácido 2-{4-metóxi-3-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etóxi]-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

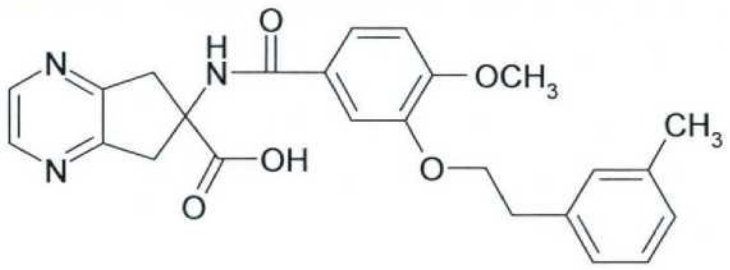


O composto do título foi obtido em analogia ao exemplo 204 usando 2-(4-metil-tiazol-5-il)-etanol em vez de 2-(2,5-difluoro-fenil)-etanol na Etapa 1.

LC/MS (Método LC4): Tr = 2,70 min; m/z = 453,11 [MH^+].

Exemplo 207

Ácido 6-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-6,7-di-hidro-5H-ciclopentapirazina-6-carboxílico



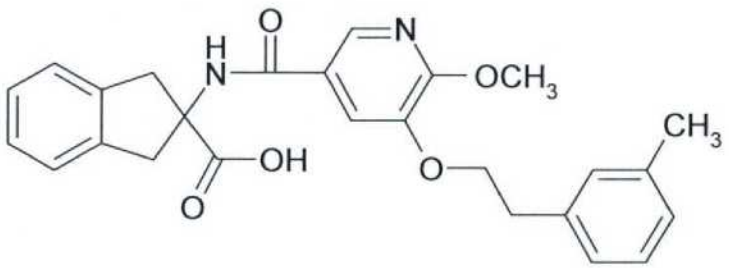
O composto do título foi obtido de 2,3-bis-clorometil-pirazina (K. Yoshiizumi e outro, Bioorg. Med. Chem. 11 (2003), 433-450) em analogia aos exemplos 97 e 98, usando N-metilpirrolidona em vez de DMF como sol-

vente na etapa de ciclização inicial. O éster de aminoácido intermediário não foi purificado, porém usado como material bruto.

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,32 min; m/z = 448,0 [MH^+].

Exemplo 208

Ácido 2-{[6-metóxi-5-(2-m-tolil-etóxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico

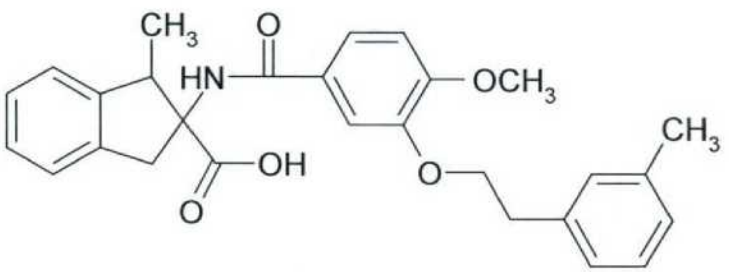


Metil éster de ácido 6-cloro-5-nitro-nicotínico foi preparado de acordo com o procedimento descrito no WO 2005/021544 e transformado em metil éster de ácido 5-hidróxi-6-metóxi-nicotínico de acordo com o procedimento descrito no WO 95/04045, que foi em seguida transformado no composto do título por eterificação com 2-m-tolil-etanol em analogia à etapa 1 do exemplo 1, hidrólise do grupo éster em analogia ao exemplo 2, reação do ácido obtido com cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico em analogia à etapa 1 do exemplo 15, e hidrólise do grupo éster em analogia ao exemplo 2.

^{1}H-RMN: δ = 12,5 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 8,21 (d, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,75-7,13 (m, 6H); 7,11 (d, 1H); 7,02 (d, 1H); 4,21 (t, 2H); 3,91 (s, 3H); 3,61 (d, 2H); 3,37 (d, 2H); 3,01 (t, 2H); 2,28 (s, 3H).

Exemplo 209

Ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-1-metil-indano-2-carboxílico



Etapa 1: 1-(1-Cloro-etil)-2-clorometil-benzeno

1-(2-Hidroximetil-fenil)-etanol (preparado de acordo com o procedimento descrito em P. Canonne e outro, Tetrahedron 44 (1988), 2903-2912) (0,376 g, 2,47 mmols) foi dissolvido em DCM. Cloreto de tionila (2,94 g, 24 mmols) foi adicionado e deixado reagir durante 1 h. A mistura foi dividida entre EA e um excesso de uma solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa. Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados até a secura em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel com HEP para produzir 0,228 g do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 7,68 (dd, 1H); 7,46-7,41 (m, 2H); 7,35 (dd, 1H); 5,66 (q, 1H); 4,95 (d, 1H); 4,90 (d, 1H); 1,82 (d, 3H).

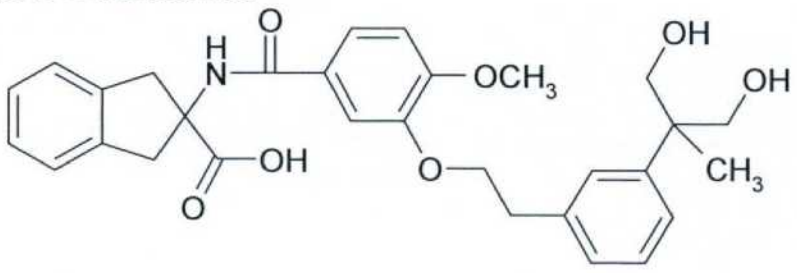
Etapa 2: Ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-1-metil-indano-2-carboxílico

O composto do título foi obtido a partir do composto da etapa 1 em analogia aos exemplos 97 e 98, usando N-metilpirrolidona em vez de DMF como solvente na etapa de ciclização inicial. O éster de aminoácido intermediário não foi purificado, porém usado como material bruto.

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,66 min; m/z = 460,2 [MH^+].

Exemplo 210

Ácido 2-(3-{2-[3-(2-hidróxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-fenil]-etóxi}-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Dimetil éster de ácido 2-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-malônico

Tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (0,104 g, 0,113 mmol), tetrafluoroborato de tri-(terc-butil)fosfônio (65,8 mg, 0,227 mmol) e hidreto de sódio (295 mg, dispersão a 60 % em óleo mineral) foram carregados em um frasco sob uma atmosfera de argônio. Metil éster de ácido (3-bromofenil)acético (1,30 g, 5,67 mmols) foi dissolvido em THF (10 ml) e adicionado à

mistura. Subsequentemente, malonato de dimetila (0,995 g, 7,37 mmols) foi adicionado e a mistura agitada sob refluxo durante a noite. A mistura foi filtrada sobre um pequeno tampão de sílica-gel, evaporada até a secura e o resíduo purificado por cromatografia de sílica-gel (gradiente de HEP/EA) para produzir 0,704 g do composto do título.

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,28 min; m/z = 281,1 [MH^+].

Etapa 2: Dimetil éster de ácido 2-(3-metoxicarbonilmetil-fenil)-2-metil-malônico

O composto da etapa 1 (0,353 g, 1,26 mmol) foi dissolvido em DMF (1,5 ml), terc-butóxido de potássio (151 mg, 1,32 mmol) foi adicionado, a mistura agitada em temperatura ambiente durante 10 min, e em seguida iodometano (0,542 g, 3,78 mmols) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h e dividida entre EA e ácido clorídrico a 2 N. Os extratos combinados foram lavados com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secados sobre sulfato de sódio e evaporados até a secura. O resíduo foi purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN) para produzir 0,128 g do composto do título.

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,36 min; m/z = 295,0 [MH^+].

Etapa 3: 2-[3-(2-Hidróxi-etil)-fenil]-2-metil-propano-1,3-diol

O composto da etapa 2 (0,128 g, 0,435 mmol) foi dissolvido em 2 ml de THF e cautelosamente adicionado a uma suspensão gelada de hidreto de alumínio de lítio (174 mg, 4,35 mmols) em THF. Após alguns minutos, dietil éter (12 ml) foi adicionado e depois disso 200 µl de EA. Subsequentemente, água foi adicionada lentamente e cautelosamente até os sais de alumina formarem uma massa cinza-clara na base do frasco. O sobrenadante foi decantado e o resíduo lavado com EA. Os extratos combinados foram secados sobre sulfato de sódio e evaporados até a secura. O resíduo foi usado na próxima etapa sem outra purificação.

LC/MS (Método LC1): Tr = 0,69 min; m/z = 228,1 [MNH_4^+].

Etapa 4: Ácido 2-(3-{2-[3-(2-hidróxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-fenil]-etóxi}-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

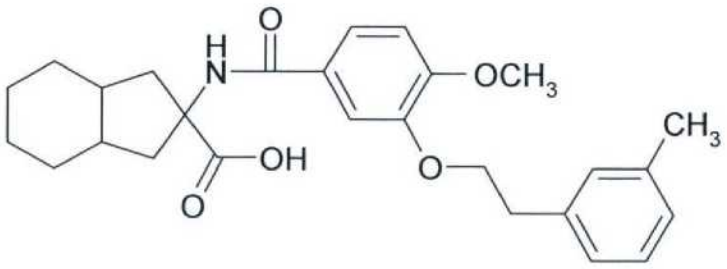
O composto da etapa 3 foi reagido com 3-hidróxi-4-metoxibenzo-

ato de metila em analogia à etapa 1 do exemplo 94. A partir do intermediário obtido o composto do título foi preparado em analogia à etapa 1 do exemplo 15.

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,28 min; m/z = 520,1 [MH^+].

Exemplo 211

Ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-octa-hidro-indeno-2-carboxílico

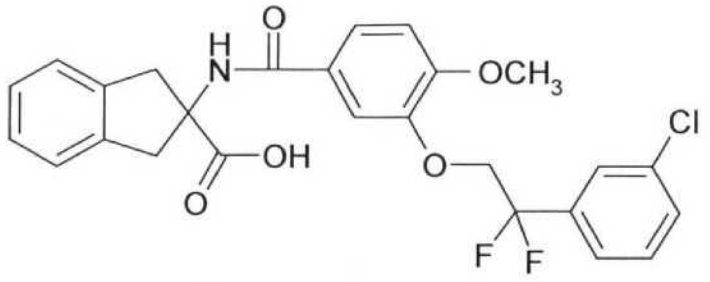


Cloreto de acetila (22 mg, 0,282 mmol) foi cautelosamente dissolvido em etanol (2 ml). Ácido 2-amino-indano-2-carboxílico (50 mg, 0,282 mmol) e dióxido de platina (25 mg) foram adicionados, e a mistura foi hidrogenada em temperatura ambiente em uma pressão de hidrogênio de 5 bar durante 5 h. A solução foi filtrada sobre um pequeno tampão de celita e evaporada até a secura. Para conversão em metil éster de ácido 2-amino-octa-hidroindeno-2-carboxílico, o resíduo foi suspenso em metanol (2 ml), cloreto de tionila (0,5 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura foi evaporada até a secura para produzir 99 mg de material bruto que foi usado na próxima etapa sem outra purificação. A partir do intermediário obtido, o composto do título foi preparado em analogia à etapa 1 do exemplo 15 e hidrólise do grupo éster em analogia ao exemplo 2.

^{1}H-RMN: δ = 12,0 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 7,48 (dd, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,22-7,16 (m, 2H); 7,11 (d, 1H); 7,04 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 4,18 (t, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,01 (t, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,20-2,00 (m, 6H); 1,53-1,40 (m, 6H); 1,32-1,20 (m, 2H).

Exemplo 212

Ácido 2-{3-[2-(3-cloro-fenil)-2,2-difluoro-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



Etapa 1: 2-(3-Cloro-fenil)-2,2-difluoro-etanol

1,00 g de etil éster de ácido (4,26 mmols) (3-cloro-fenil)-difluoro-acético (preparado de acordo com o procedimento descrito no WO 2006/122788) foi dissolvido em 100 ml de metanol e tratado em um banho gelado com 120 mg (0,75 mmol) de boroidreto de sódio. Após agitar durante a noite a mistura foi evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (DCM/metanol 98:2) para fornecer 700 mg do composto do título.

Etapa 2: 2-(3-cloro-fenil)-2,2-difluoro-etil éster de ácido trifluorometanossulfônico

700 mg (3,64 mmols) do composto da etapa 1 foram dissolvidos em 10 ml de DCM e tratados a 0°C com 78 µl (4,36 mmol) de EDIA e 1,23 g (4,36 mmols) de anidrido de ácido trifluorometanossulfônico. Após conclusão da reação (monitorada por cromatografia de camada fina (DCM/metanol 98:2), a mistura foi vertida em água e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada uma vez com uma solução de cloreto de sódio saturada, secada sobre sulfato de sódio e evaporada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (DCM) para fornecer 450 mg do composto do título.

Etapa 3: Metil éster de ácido 2-{3-[2-(3-cloro-fenil)-2,2-difluoro-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

A uma mistura de 230 mg (0,67 mmol) de metil éster de ácido 2-(3-hidróxi-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico e 227 mg (1,62 mmol) de carbonato de potássio em 6 ml de acetona e 1,7 ml de DMF foi adicionada lentamente uma solução de 437 mg (1,65 mmol) do composto da etapa 2. A mistura reacional foi agitada durante 3 dias em temperatura ambiente e em seguida evaporada. O resíduo foi purificado por RP HPLC preparativa

(gradiente de água/ACN) para fornecer 20 mg do composto do título.

Etapa 4: Ácido 2-{3-[2-(3-cloro-fenil)-2,2-difluoro-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

20 mg do composto da etapa 3 foram dissolvidos em 5 ml de uma mistura de THF e água (9:1), e 1,9 mg (77,5 µmols) de hidróxido de lítio foi adicionado. Após agitar em temperatura ambiente durante 3 d, a mistura foi acidificada com ácido clorídrico a 1 M e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (DCM/metanol 95:5) e RP HPLC (gradiente de água/ACN) para fornecer 8 mg do composto do título. LC/MS (Método LC1): Tr = 1,64 min; m/z = 502,10 [MH^+]

^{1}H-RMN: δ = 12,45 (br s, 1H); 8,62 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,50-7,65 (m, 4H); 7,48 (s, 1H); 7,23 (m, 2H) 7,17 (m, 2H); 7,04 (d, 1H); 4,65 (t, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,59 (d, 2H); 3,38 (d, 2H).

Exemplo 213

Ácido 2-[3-(2,2-difluoro-2-fenil-etóxi)-4-metóxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

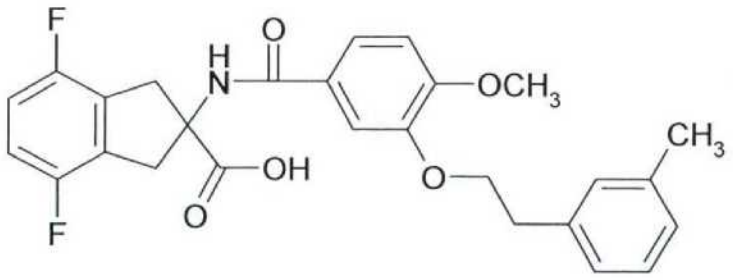
O composto do título foi obtido em analogia ao exemplo 212, iniciando de 2,2-difluoro-2-fenil-etanol.

LC/MS (Método LC1): Tr = 1,53 min; m/z = 468,15 [MH^+].

^{1}H-RMN: δ = 12,45 (br s, 1H); 8,62 (s, 1H); 7,64 (d, 2H); 7,46-7,59 (m, 5H); 7,22 (m, 2H) 7,17 (m, 2H); 7,04 (d, 1H); 4,60 (t, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,58 (d, 2H); 3,38 (d, 2H).

Exemplo 214

Ácido 4,7-difluoro-2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: (3,6-Difluoro-2-hidroximetil-fenil)-metanol

Hidreto de alumínio de lítio (792 mg, 19,8 mmols) foi suspenso em THF (6 ml) e resfriado em um banho gelado. Uma solução de 4,7-difluoro-isobenzofuran-1,3-diona (730 mg, 3,97 mmols) em THF (6 ml) foi adicionada durante 5 min. Após conclusão da reação (5 min), dietil éter (30 ml) foi adicionado. Subsequentemente, 2 ml de EA foram adicionados a fim de decompor o excesso de hidreto de alumínio de lítio, e depois disso água foi lentamente adicionada até os sais de alumina precipitarem. O sobrenadante foi decantado e o precipitado lavado duas vezes com EA. Os extratos combinados foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados até a secura para produzir 360 mg do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 7,16 (t, 2H); 5,13 (t, 2H); 4,60 (d, 4H).

Etapa 2: 2,3-Bis-clorometil-1,4-difluoro-benzeno

O composto da etapa 1 (360 mg, 2,07 mmols) foi dissolvido em cloreto de acetila (2,3 ml) em um frasconete. Após 10 min, cloreto de zinco (843 mg, 6,21 mmols) foi adicionado e a mistura foi aquecida para 130°C em um reator de micro-ondas durante 30 min. Após resfriamento, a mistura foi dividida entre dietil éter e solução de hidrogenocarbonato de sódio saturada e a fase aquosa extraída com dietil éter. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas até a secura para produzir 200 mg do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 7,40 (t, 2H); 4,90 (s, 4H).

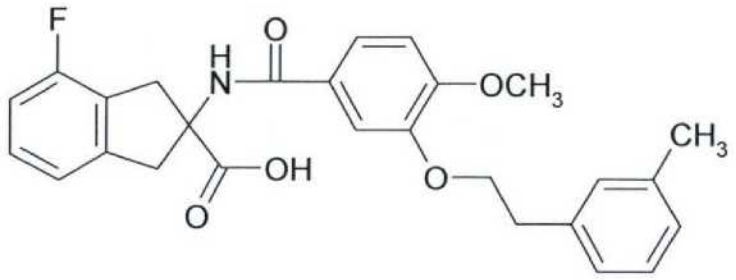
Etapa 3: Ácido 4,7-difluoro-2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 2 foi transformado no composto do título em analogia aos exemplos 97 e 98.

LC/MS (Método LC13): Tr = 2,60 min; m/z = 482,2 [MH^+].

Exemplo 215

Ácido 4-fluoro-2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

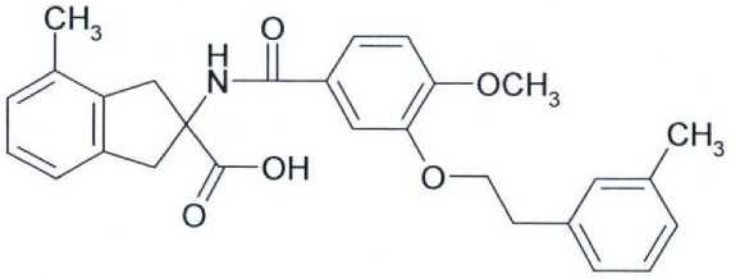


O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 214, iniciando de (3-fluoro-2-hidroximetil-fenil)-metanol.

LC/MS (Método LC11): Tr = 1,91 min; m/z = 464,2 [MH^+].

Exemplo 216

Ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-4-metil-indano-2-carboxílico

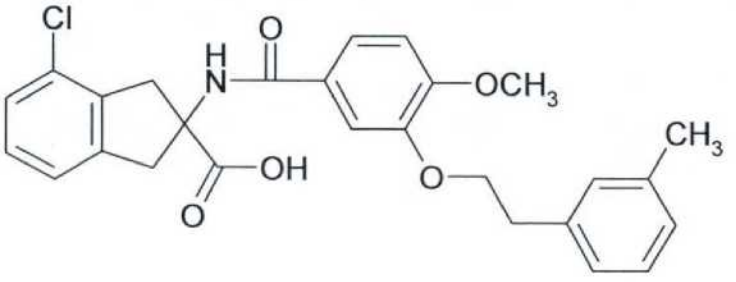


O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 214, iniciando de 4-metil-isobenzofuran-1,3-diona.

LC/MS (Método LC12): Tr = 3,74 min; m/z = 460,2 [MH^+].

Exemplo 217

Ácido 4-cloro-2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 214, iniciando de 4-cloro-isobenzofuran-1,3-diona.

LC/MS (Método LC13): Tr = 2,67 min; m/z = 480,2 [MH^+].

Exemplo 218

Ácido 5-ciano-2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

Etapa 1: Etil éster de ácido 5-bromo-2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

Iniciando de 5-bromo-3H-isobenzofuran-1-ona, o intermediário 4-bromo-1,2-bis-clorometil-benzeno foi preparado em analogia às etapas 1 e 2 do exemplo 214. Este intermediário foi transformado no composto do título em analogia ao exemplo 97.

LC/MS (Método LC13): Tr = 3,03 min; m/z = 552,2 [MH^+].

Etapa 2: Etil éster de ácido 5-ciano-2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 1 (50 mg, 0,091 mmol) foi adicionado a uma mistura de cianeto de zinco (10,6 mg, 0,091 mmol) e tetra-cis(trifenilfosfina)paládio(0) (5,2 mg, 0,004 mmol) em DMF (0,16 ml) a 150°C e agitado durante 2 h. Após resfriamento, terc-butil metil éter foi adicionado e a mistura foi filtrada sobre celite. O filtrado foi lavado com água, a fase orgânica secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada até a secura para produzir o composto do título que foi usado sem outra purificação.

Etapa 3: Ácido 5-ciano-2-[4-metil-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

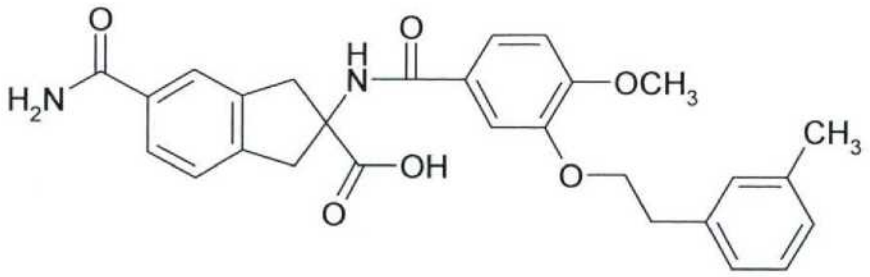
O composto da etapa 2 foi transformado no composto do título por hidrólise em analogia à etapa 3 do exemplo 94.

LC/MS (Método LC13): Tr = 2,54 min; m/z = 471,3 [MH^+].

Exemplo 219

Ácido 5-carbamoil-2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-

carboxílico

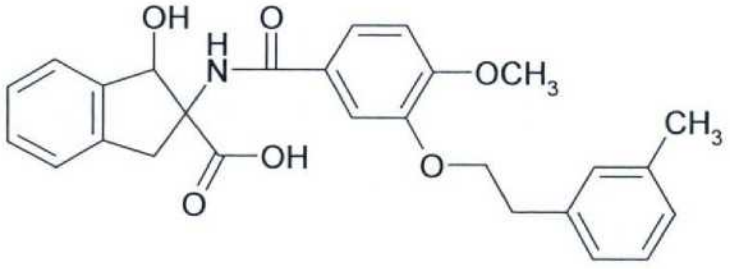


O composto da etapa 2 do exemplo 218 foi transformado no composto do título por hidrólise em analogia ao exemplo 98 (tempo de hidrólise de 3 h).

LC/MS (Método LC14): Tr = 3,68 min; m/z = 489,3 [MH^+].

Exemplo 220

Ácido 1-hidróxi-2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Etil éster de ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-1-oxo-indano-2-carboxílico

Etil éster de ácido 2-amino-1-oxo-indano-2-carboxílico (L. Benati e outro, J. Org. Chem. 64 (1999), 7836-7841) (460 mg, 2,10 mmols) foi reagido com ácido 4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoico em analogia à etapa 2 do exemplo 13 para produzir 0,331 g do composto do título.

LC/MS (Método LC12): Tr = 4,09 min; m/z = 488,2 [MH^+].

Etapa 2: Etil éster de ácido 1-hidróxi-2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 1 (0,439 g, 0,900 mmol) foi dissolvido em THF (4 ml). A mistura foi resfriada para -30°C e boroidreto de sódio (35 mg, 0,90 mmol) foi adicionado seguido por adição gota a gota de metanol. Após 30 min, a mistura foi dividida entre dietil éter e ácido clorídrico a 2 N, a fase aquosa foi extraída com dietil éter, as fases orgânicas combinadas foram

secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (gradiente de HEP/EA) para produzir o composto do título como uma mistura de estereoisômeros.

LC/MS (Método LC12): Tr = 3,77 min; m/z = 490,3 [MH^+].

Etapa 3: Ácido 1-hidróxi-2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 2 foi hidrolisado em analogia ao exemplo 2. Purificação por RP HPLC (gradiente de água/ACN) forneceu um dos diastereômeros (diastereômero A) do composto do título na forma pura (como o racemato) e uma mistura do outro diastereômero com diastereômero A (estereoquímica relativa dos diastereômeros desconhecida).

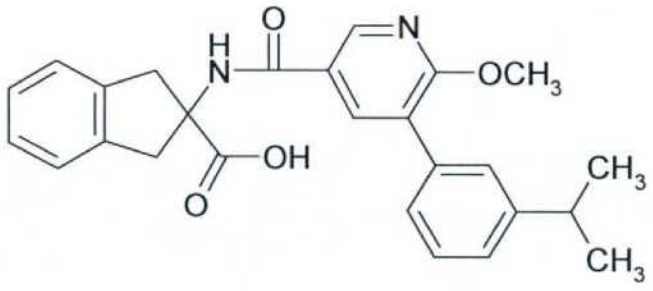
Diastereômero A:

LC/MS (Método LC12): Tr = 3,43 min; m/z = 462,2 [MH^+].

^{1}H-RMN: δ = 12,1 (br s, 1H); 8,43 (s, 1H); 7,48 (dd, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,32 (dd, 1H); 7,28-7,13 (m, 5H); 7,10 (d, 1H); 7,02(d, 1H); 7,00 (d, 1H); 5,70 (br s, 1H); 5,40 (s, 1H); 4,16 (t, 2H); 3,90 (d, 1H); 3,09 (d, 1H); 3,00 (t, 2H); 2,28 (s, 3H).

Exemplo 221

Ácido 2-{[5-(3-isopropil-fenil)-6-metóxi-piridina-3-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Metil éster de ácido 5-(3-isopropil-fenil)-6-metóxi-nicotínico

Sob uma atmosfera de argônio, uma mistura de metil éster de ácido 5-bromo-6-metóxi-nicotínico (W. J. Thompson e J. Gaudino, J. Org. Chem. 49 (1984), 5237-5243) (100 mg, 0,406 mmol), ácido 3-isopropilfenilborônico (73 mg, 0,447 mmol), tetrafluoroborato de tri-(terc-butil)fosfônio (7 mg, 0,024 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (11 mg, 0,012 mmol) e fluoreto de potássio (78 mg, 1,34 mmol) em um frasco foi

suspensa em dioxano (1,5 ml) e aquecida para 45°C durante 3 h. Após resfriamento, ela foi filtrada sobre um pequeno tampão de sílica-gel e evaporada até a secura. Purificação do resíduo por cromatografia de sílica-gel (gradiente de HEP/EA) e subsequente RP HPLC (gradiente de água/ACN) produziu 63 mg do composto do título.

LC/MS (Método LC13): Tr = 2,95 min; m/z = 286,1 [MH^+].

Etapa 2: Ácido 5-(3-isopropil-fenil)-6-metóxi-nicotínico

O composto da etapa 1 (60 mg, 0,63 mmol) foi hidrolisado em analogia à etapa 3 do exemplo 94 para produzir 57 mg do composto do título.

LC/MS (Método LC13): Tr = 2,48 min; m/z = 272,1 [MH^+].

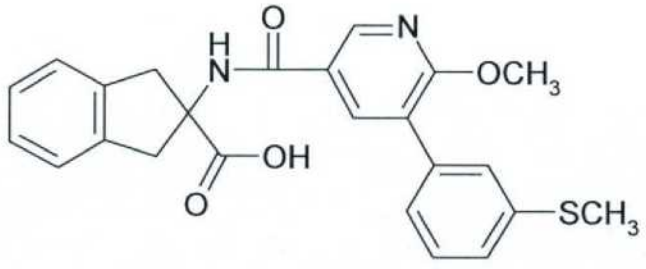
Etapa 3: Ácido 2-{[5-(3-isopropil-fenil)-6-metóxi-piridina-3-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 2 foi reagido com cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico em analogia à etapa 2 do exemplo 13, e o éster obtido hidrolisado em analogia ao exemplo 2.

LC/MS (Método LC14): Tr = 3,52 min; m/z = 431,2 [MH^+].

Exemplo 222

Ácido 2-{[6-metóxi-5-(3-metilsulfanil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Metil éster de ácido 2-[(5-bromo-6-metóxi-piridina-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico

Metil éster de ácido 5-bromo-6-metóxi-nicotínico (W. J. Thompson e J. Gaudino, J. Org. Chem. 49 (1984), 5237-5243) (2,00 g, 8,13 mmols) foi hidrolisado em analogia ao exemplo 2. O ácido obtido foi reagido com cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico em analogia à etapa 2 do exemplo 13.

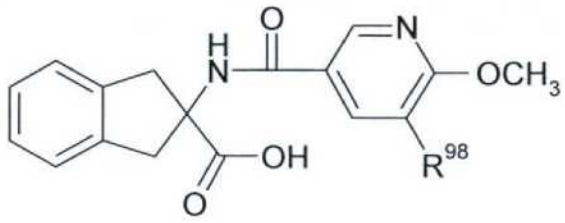
LC/MS (Método LC14): Tr = 3,28 min; m/z = 405,0 [MH^+].

Etapa 2: Ácido 2-{[6-metóxi-5-(3-metilsulfanil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 1 foi reagido com ácido 3-metilsulfanil-fenilborônico em analogia à etapa 1 do exemplo 221. O éster intermediário foi hidrolisado em analogia ao exemplo 2.

LC/MS (Método LC14): Tr = 3,30 min; m/z = 435,1 [MH^+].

Em analogia ao exemplo 221 e exemplo 222, respectivamente, os compostos de exemplo da fórmula Iv listados na tabela 8 foram preparados usando-se o respectivo ácido fenilborônico substituído. Se a reação de acoplamento de paládio inicial na preparação analogamente ao exemplo 221 não prosseguiu satisfatoriamente, ela foi repetida mais uma vez. Os compostos podem ser chamados como ácido 2-{[5-(fenila substituída)-6-metóxi-piridina-3-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico, por exemplo, como ácido 2-{[6-metóxi-5-(3-metil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico no caso do exemplo 224.



Iv

Tabela 8. Compostos de exemplo da fórmula Iv

Exemplo	R^{98}	Preparação	Método de LC/MS	m/z [MH^+]	Tempo de retenção [min]
223	3-cloro-fenila	(a)	LC14	423,1	3,00
224	3-metil-fenila	(a)	LC12	403,1	3,57
225	2-cloro-fenila	(a)	LC12	423,0	3,49
226	4-cloro-fenila	(a)	LC17	423,3	4,79
227	2-cloro-3-trifluorometil-fenila	(a)	LC14	457,1	3,43
228	2,3-dicloro-fenila	(a)	LC12	457,1	3,65
229	3,4,5-trifluoro-fenila	(b)	LC12	443,2	3,68
230	2-fluoro-3-trifluorometil-fenila	(b)	LC14	475,1	3,46
231	3-dimetilaminossulfonilamino-fenila	(b)	LC14	511,2	2,94
232	3-cloro-4-trifluorometil-fenila	(b)	LC16	978,9 (c)	4,99
233	3-etilsulfanil-fenila	(b)	LC12	449,2	3,70
234	3-trifluorometóxi-fenila	(b)	LC17	473,2	4,89
235	3-cloro-5-trifluorometil-fenila	(b)	LC14	491,2	3,71
236	3-ciano-fenila	(b)	LC12	414,2	3,30

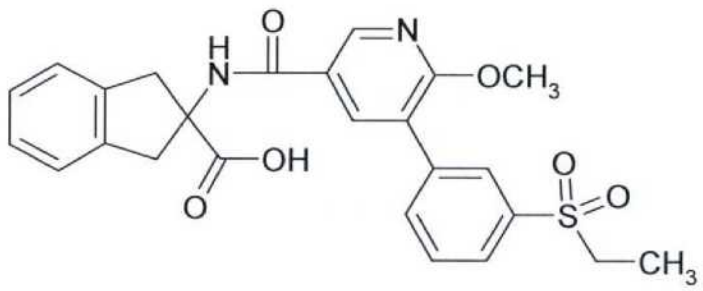
(a) preparação em analogia ao exemplo 221

(b) preparação em analogia ao exemplo 222

(c) $[(2M-H)^-]$ em vez de $[MH^+]$

Exemplo 237

Ácido 2-{[5-(3-etanossulfonil-fenil)-6-metóxi-piridina-3-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico

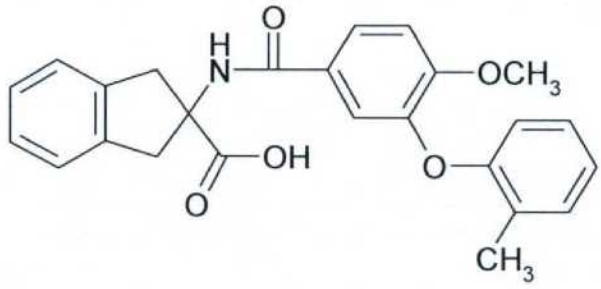


O composto do exemplo 233 (50 mg, 0,11 mmol) foi dissolvido em ácido acético (3,8 ml). Peróxido de hidrogênio (solução a 30 % em água, 0,034 ml, 0,33 mmol) foi adicionado e a mistura foi reagida em temperatura ambiente durante 72 h. A mistura foi dividida entre EA e uma solução aquosa de sulfito de sódio (cerca de 1 % de itensidade). A fase orgânica foi seca-da sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada até a secura. O resíduo foi purificado por RP HPLC (gradiente de água/ACN). Após a evaporação da fração de produto, o resíduo foi agitado com uma mistura de dietil éter/HEP, filtrado e secado em vácuo.

LC/MS (Método LC14): Tr = 3,88 min; m/z = 481,2 [MH^+].

Exemplo 238

Ácido 2-(4-metóxi-3-o-tolilóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Ácido 4-metóxi-3-o-tolilóxi-benzoico

Carbonato de potássio (1,20 g, 8,66 mmols), o-cresol (468 mg, 4,33 mmols), pó de cobre (28 mg, 0,43 mmol) e ácido 3-bromo-4-metoxibenzoico (1,00 g, 4,33 mmols) foram suspensos em DMF (5 ml) e a-quecidos para 165°C durante a noite. Carbonato de potássio (1,20 g, 8,66 mmol) e o-cresol (468 mg, 4,33 mmols) foram adicionados novamente uma vez e o aquecimento foi continuado durante mais 2 h. A mistura bruta foi di-

vidida entre EA e ácido clorídrico a 2 N, a fase aquosa extraída com EA, e as fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (gradiente de HEP/EA) para produzir 600 mg do composto do título.

LC/MS (Método LC14): Tr = 3,00 min; m/z = 300,1 $[(M+CH_3CN+H)^+]$.

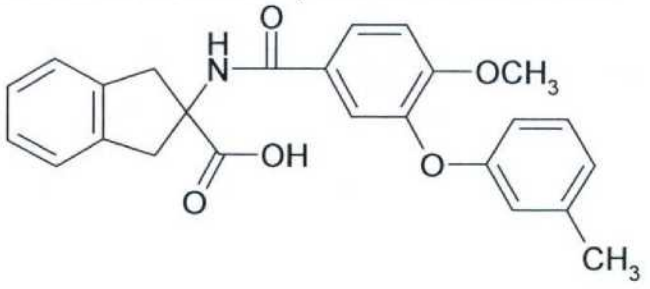
Etapa 2: Ácido 2-(4-metóxi-3-o-tolilóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 1 foi reagido com cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico em analogia à etapa 2 do exemplo 13. O éster obtido foi hidrolisado em analogia ao exemplo 2.

LC/MS (Método LC12): Tr = 3,57 min; m/z = 418,1 $[MH^+]$.

Exemplo 239

Ácido 2-(4-metóxi-3-m-tolilóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

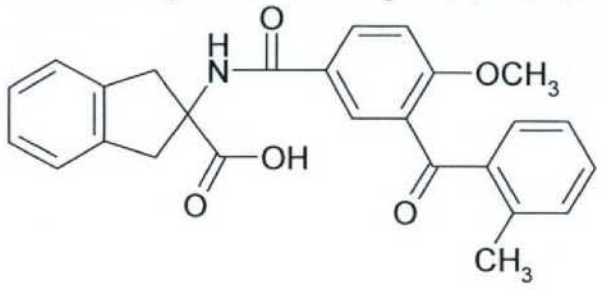


O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 238 usando m-cresol em vez de o-cresol.

LC/MS (Método LC12): Tr = 3,54 min; m/z = 418,1 $[MH^+]$.

Exemplo 240

Ácido 2-[4-metóxi-3-(2-metil-benzoil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Metil éster de ácido 4-metóxi-3-(2-metil-benzoil)-benzoico

Metil éster de ácido 4-metoxibenzoico (5,00 g, 30,1 mmols) e cloreto de 2-metilbenzoíla (4,88 g, 31,6 mmols) foram dissolvidos em cloro-

benzeno (10 ml), cloreto de estanho (IV) (9,41 g, 36,1 mmols) foi adicionado cautelosamente, e a mistura foi aquecida para 140°C durante 3 h. A adição do cloreto ácido e tetracloreto de estanho foi repetida duas vezes, e a mistura subsequentemente aquecida para 140°C durante 3 h cada vez. A mistura foi vertida em 300 ml de gelo/água e extraída com DCM. Os extratos combinados foram secados sobre sulfato de magnésio, filtrados e evaporados até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (gradiente de HEP/EA) e subsequentemente por RP HPLC (gradiente de água/ACN) para produzir 200 mg do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 8,12 (dd, 1H); 7,91 (d, 1H); 7,71 (d, 1H); 7,50-7,41 (m, 1H); 7,31-7,22 (m, 2H); 7,06 (d, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 2,42 (s, 3H).

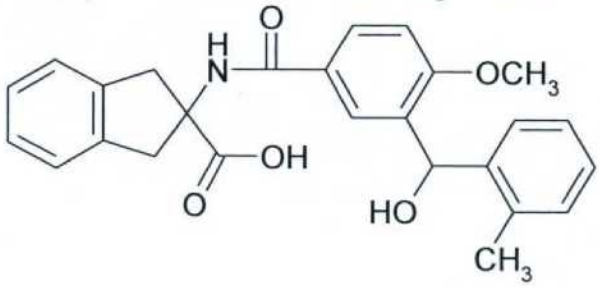
Etapa 2: Ácido 2-[4-metóxi-3-(2-metil-benzoil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 1 foi hidrolisado em analogia ao exemplo 2 e o ácido obtido reagido com cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico em analogia à etapa 2 do exemplo 13. O éster obtido foi hidrolisado em analogia ao exemplo 2.

LC/MS (Método LC14): Tr = 3,16 min; m/z = 430,1 [MH^+].

Exemplo 241

Ácido 2-[3-(hidróxi-o-tolil-metil)-4-metóxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



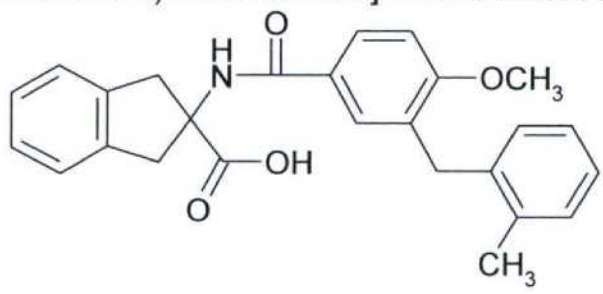
O composto do exemplo 240 (70 mg, 0,163 mmol) foi dissolvido em uma mistura de metanol (1,5 ml) e etanol (1,5 ml) e resfriado em um banho gelado. Boroidreto de sódio (18,9 mg, 0,49 mmol) foi adicionado em duas bateladas e a mistura reagida com resfriamento por gelo até a conclusão (3 h). Os voláteis foram evaporados e o resíduo foi dividido entre dietil éter e ácido clorídrico a 1 N. A fase aquosa foi extraída com dietil éter, e as fases

orgânicas combinadas foram secadas e evaporadas. O resíduo foi purificado por RP HPLC (gradiente de água/ACN) para produzir 13 mg do composto do título.

LC/MS (Método LC12): Tr = 3,22 min; m/z = 432,2 [MH^+].

Exemplo 242

Ácido 2-[4-metóxi-3-(2-metil-benzil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

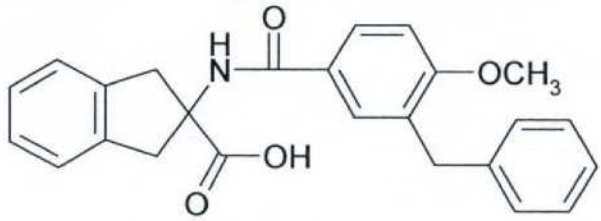


O composto do exemplo 241 (32 mg, 0,074 mmol) foi dissolvido em etanol (10 ml), paládio (10 %) sobre carvão vegetal (10 mg) foi adicionado, e a mistura foi hidrogenada em temperatura ambiente durante 1 h a uma pressão de hidrogênio de 0,5MPa(5 bar). Após a conclusão da reação, a mistura foi filtrada sobre sílica-gel e evaporada até a secura. O resíduo foi triturado com dietil éter, filtrado e secado em vácuo para produzir 25 mg do composto do título.

LC/MS (Método LC14): Tr = 3,45 min; m/z = 416,3 [MH^+].

Exemplo 243

Ácido 2-[4-metóxi-3-benzil-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

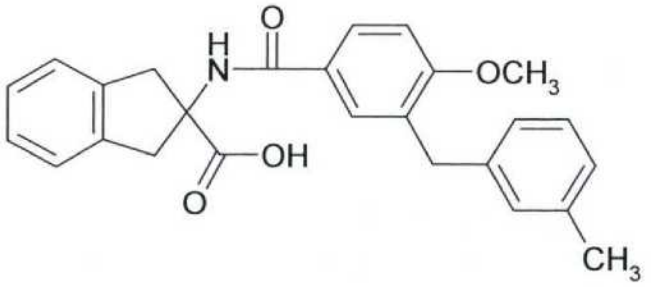


O composto do título foi preparado em analogia aos exemplos 240, 241 e 242.

LC/MS (Método LC14): Tr = 3,33 min; m/z = 402,2 [MH^+].

Exemplo 244

Ácido 2-[4-metóxi-3-(3-metil-benzil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

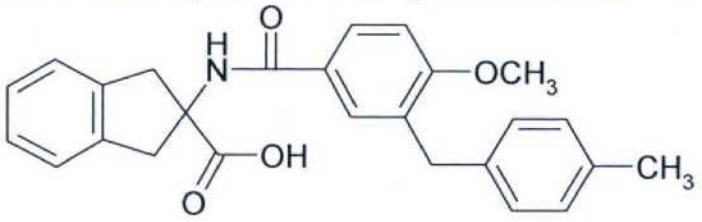


O composto do título foi preparado em analogia aos exemplos 240, 241 e 242.

LC/MS (Método LC12): Tr = 3,74 min; m/z = 416,1 [MH^+].

Exemplo 245

Ácido 2-[4-metóxi-3-(4-metil-benzil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

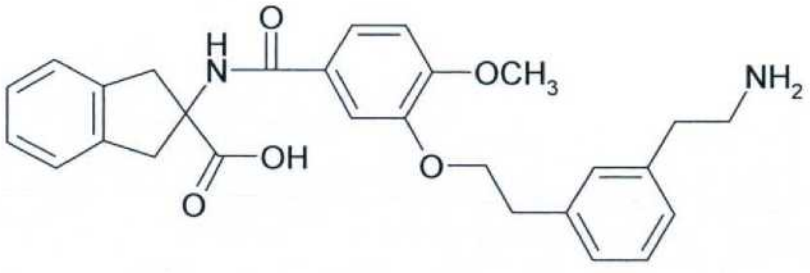


O composto do título foi preparado em analogia aos exemplos 240, 241 e 242.

LC/MS (Método LC12): Tr = 3,68 min; m/z = 416,2 [MH^+].

Exemplo 246

Ácido 2-(3-{2-[3-(2-amino-etil)-fenil]-etóxi}-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Metil éster de ácido 2-(3-{2-[3-(2-azido-etil)-fenil]-etóxi}-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

300 mg (0,613 mmol) de metil éster de ácido 2-(3-{2-[3-(2-hidróxi-etil)-fenil]-etóxi}-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico (intermediário metil éster do exemplo 27) e trifenilfosfina (0,241 g, 0,920 mmol) foram dissolvidos em THF (5 ml) e resfriados em um banho gelado. Azida de difenilfosforila (0,258 g, 0,920 mmol) e DIAD (0,198 g, 0,920 mmol) foram

adicionados sequencialmente, o banho gelado foi removido e a mistura foi agitada durante 2 h em temperatura ambiente. A mistura foi evaporada até a secura e purificada por cromatografia de sílica-gel (gradiente de HEP/EA) para produzir 0,188 g do composto do título.

LC/MS (Método LC14): Tr = 3,68 min; m/z = 515,3 [MH^+].

Etapa 2: Metil éster de ácido 2-(3-{2-[3-(2-amino-etil)-fenil]-etóxi}-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 1 (0,185 g, 0,360 mmol) e trifenilfosfina (0,149 g, 0,539 mmol) foram dissolvidos em uma mistura de 3 ml de THF e 3 ml de água, e a solução foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura foi evaporada até a secura e purificada por cromatografia de sílica-gel (gradiente de DCM/metanol/ amônia a 28 %, 70:30:0 a 0:100:0 a 0:90:10) para produzir 0,17 g do composto do título.

LC/MS (Método LC14): Tr = 2,68 min; m/z = 489,2 [MH^+].

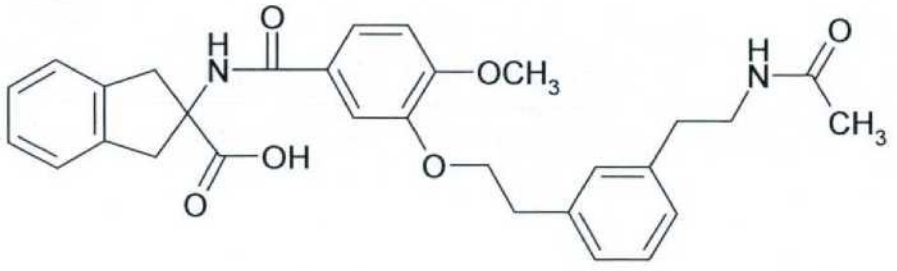
Etapa 3: Ácido 2-(3-{2-[3-(2-amino-etil)-fenil]-etóxi}-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 2 (85 mg, 0,174 mmol) foi hidrolisado em analogia ao exemplo 2 para produzir 31 mg do composto do título.

LC/MS (Método LC12): Tr = 2,68 min; m/z = 475,2 [MH^+].

Exemplo 247

Ácido 2-(3-{2-[3-(2-acetilamino-etil)-fenil]-etóxi}-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico



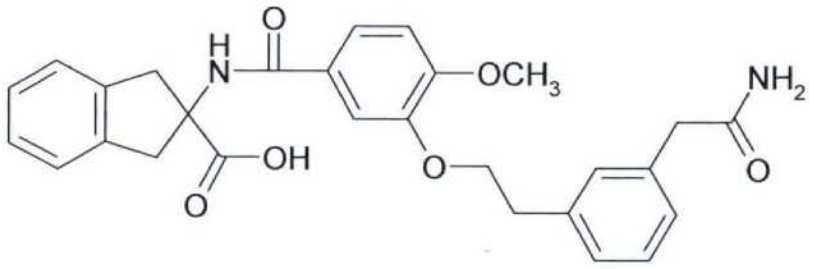
O composto da etapa 2 do exemplo 246 (85 mg, 0,174 mmol) foi dissolvido em anidrido acético e agitado sob refluxo durante 30 min. Água foi adicionada em excesso e a mistura foi refluxada durante 10 min. Após resfriamento, a mistura foi extraída com EA, os extratos combinados foram secados sobre sulfato de sódio e evaporados até a secura. O resíduo foi purifica-

do por RP HPLC (gradiente de água/ACN) para produzir o metil éster do composto do título. Hidrólise deste éster em analogia ao exemplo 2 produziu 17 mg do composto do título.

LC/MS (Método LC16): Tr = 3,95 min; m/z = 1031,2 [(2M-H)$^-$].

Exemplo 248

Ácido 2-{3-[2-(3-carbamoilmetil-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Ácido (3-metoxicarbonilmetil-fenil)-acético

Ácido (3-carboximetil-fenil)-acético (7,4 g, 38,1 mmols) foi suspenso em metanol (20 ml). Cloreto de tionila (4,5 g, 38 mmols) foi adicionado em cerca de -30°C (reação vigorosa), e a mistura subsequentemente agitada em temperatura ambiente durante 90 min. Após a conclusão da reação, a mistura foi evaporada até a secura para produzir o diéster como um óleo amarelo. Este material foi dissolvido em metanol (20 ml), hidróxido de lítio sólido (0,948 g, 1 equivalente) foi adicionado e a mistura agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Após evaporação do metanol, o resíduo foi dividido entre ácido clorídrico a 2 N e EA e a fase aquosa extraída com EA. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas até a secura. A mistura bruta de diéster, monoéster e ácido dicarboxílico foi purificada por RP HPLC (gradiente de água/ACN) para produzir 3,1 g do composto do título.

LC/MS (Método LC16): Tr = 3,18 min; m/z = 415,3 [(2M-H)$^-$].

Etapa 2: Metil éster de ácido (3-carbamoilmetil-fenil)-acético

O composto da etapa 1 (0,4 g, 1,92 mmol) foi dissolvido em cloreto de tionila (2,7 ml) e agitado a 60°C durante 1 h. Os voláteis foram evaporados, e o resíduo foi dissolvido em DCM e adicionado a uma mistura agitada de EA e amônia aquosa a 28 %. Após a conclusão da reação, a mistura

foi dividida entre água e EA e a fase aquosa extraída com EA. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas até a secura para produzir 0,278 g do composto do título.

LC/MS (Método LC16): Tr = 2,56 min; m/z = 252,0 [(M+HCOOH-H)$^-$].

Etapa 3: 2-[3-(2-Hidróxi-etil)-fenil]-acetamida

O composto da etapa 2 (0,151 g, 0,729 mmol) foi dissolvido em 0,5 ml de THF e adicionado a uma suspensão de hidreto de alumínio de lítio (58 mg, 1,46 mmol) em THF (1,5 ml) a -78°C. Após 2 min, dietil éter (6 ml) foi adicionado, seguido por EA (0,2 ml). Após aquecer para a temperatura ambiente, água foi adicionada lentamente até os sais de alumina formarem uma suspensão espessa da qual o sobrenadante pode ser decantado facilmente. A suspensão foi lavada repetidamente com EA. Os extratos combinados foram secados com sulfato de sódio e evaporados até a secura para produzir 0,101 g do composto do título.

LC/MS (Método LC15): Tr = 2,40 min; m/z = 180,2 [MH$^+$].

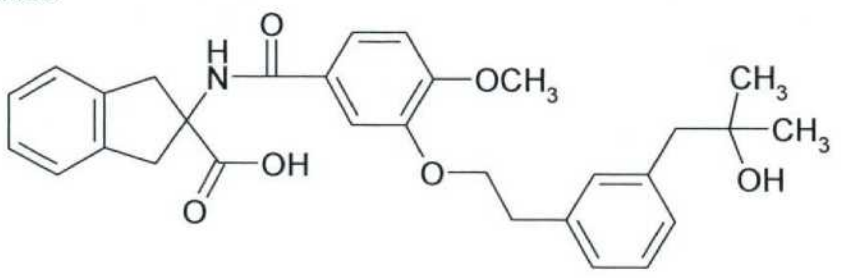
Etapa 4: Ácido 2-{3-[2-(3-carbamoilmetil-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 3 foi transformado no composto do título em analogia à etapa 3 do exemplo 15, seguido por hidrólise em analogia ao exemplo 2.

LC/MS (Método LC12): Tr = 2,93 min; m/z = 489,3 [MH$^+$].

Exemplo 249

Ácido 2-(3-{2-[3-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenil]-etóxi}-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Ácido [3-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenil]-acético

Ácido (3-metoxicarbonilmetil-fenil)-acético (500 mg, 2,40 mmols)

foi dissolvido em THF (3,5 ml) e cloreto de metilmagnésio (2,8 ml, solução a 3 M em THF) foi adicionado lentamente em temperatura ambiente. Após agitar durante 30 min a reação foi concluída. Água foi adicionada cautelosamente e a mistura foi dividida entre EA e ácido clorídrico a 2 N. A fase aquosa foi extraída com EA e as fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas até a secura. O resíduo foi purificado por RP HPLC (gradiente de água/ACN) para produzir 0,34 g do composto do título.

LC/MS (Método LC16): Tr = 2,92 min; m/z = 415,2 [(2M-H)$^-$].

Etapa 2: 1-[3-(2-Hidróxi-etil)-fenil]-2-metil-propan-2-ol

O composto da etapa 1 (0,132 g, 0,634 mmol) foi dissolvido em THF (0,5 ml) e adicionado a uma suspensão em refluxo de hidreto de alumínio de lítio (122 mg, 3,1 mmols) em THF (1 ml). A mistura foi agitada durante 1 h sob refluxo e resfriada para a temperatura ambiente. Dietil éter (6 ml) foi adicionado, seguido por EA (0,4 ml). Subsequentemente, água foi adicionada lentamente até os sais de alumina formarem uma suspensão espessa da qual o sobrenadante pode ser decantado facilmente. A suspensão foi repetidamente lavada com EA, os extratos combinados foram secados com sulfato de sódio e evaporados até a secura. O resíduo foi purificado por RP HPLC (gradiente de água/ACN) para produzir 49 mg do composto do título.

^{1}H-RMN: δ = 7,15 (t, 1H); 7,06-7,00 (m, 3H); 4,59 (t, 1H); 4,23 (s, 1H); 3,58 (dt, 2H); 2,69 (t, 2H); 2,60 (s, 2H); 1,04 (s, 6H).

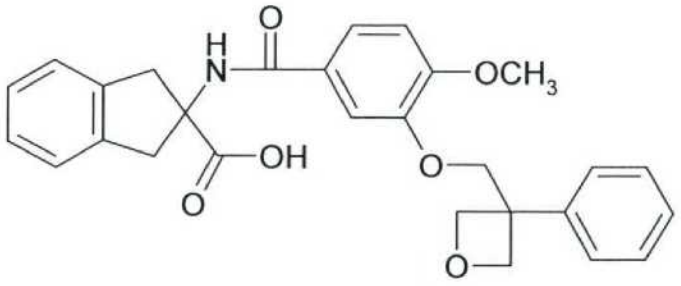
Etapa 3: Ácido 2-(3-{2-[3-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenil]-etóxi}-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 2 foi transformado no composto do título em analogia à etapa 3 do exemplo 15, seguido por hidrólise em analogia ao exemplo 2.

LC/MS (Método LC14): Tr = 3,05 min; m/z = 504,2 [MH$^+$].

Exemplo 250

Ácido 2-[4-metóxi-3-(3-fenil-oxetan-3-ilmetóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

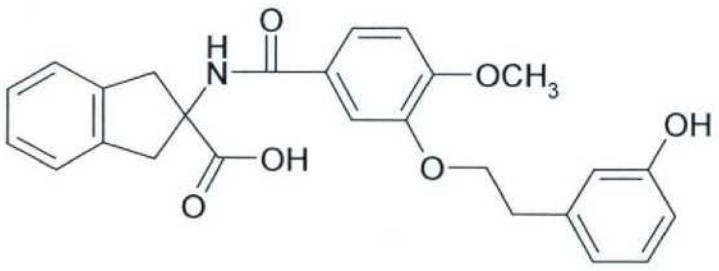


O composto da etapa 2 do exemplo 15 e (3-fenil-oxetan-3-il)-metanol (S. Kanoh e outro, Tetrahedron 58 (2002), 7065-7074) foram reagidos em analogia à etapa 3 do exemplo 15, e o metil éster obtido foi hidrolisado em analogia ao exemplo 16.

LC/MS (Método LC14): Tr = 3,10 min; m/z = 474,4 [MH^+].

Exemplo 251

Ácido 2-{3-[2-(3-hidróxi-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



Etapa 1: 3-(2-Hidróxi-etil)-fenil éster de ácido acético

2-(3-Hidroxifenil)etanol (400 mg, 2,90 mmols) foi dissolvido em uma mistura de 4 ml de dioxano e 4 ml de água, e hidrogenocarbonato de sódio (2,43 g, 29 mmols) foi adicionado seguido por anidrido acético (2,96 g, 29 mmol) com resfriamento por gelo. A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente e em seguida dividida entre ácido clorídrico a 2 N e EA. A fase aquosa foi extraída com EA, as fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas até a secura para produzir o composto do título bruto que foi usado sem outra purificação.

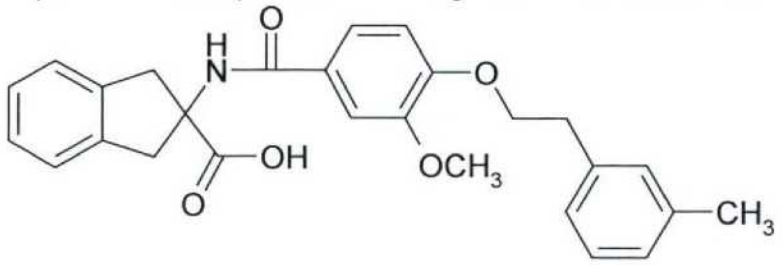
Etapa 2: Ácido 2-{3-[2-(3-hidróxi-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 1 e o composto da etapa 2 do exemplo 15 foram reagidos em analogia à etapa 3 do exemplo 15 e o éster obtido hidrolisado em analogia ao exemplo 16.

LC/MS (Método LC12): Tr = 3,17 min; m/z = 448,2 [MH^+].

Exemplo 252

Ácido 2-[3-metóxi-4-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Etil éster de ácido 3-acetóxi-4-hidróxi-benzoico

Etil éster de ácido 3,4-diidróxi-benzoico (550 mg, 3,02 mmols) foi dissolvido em DMF (5 ml), terc-butóxido de potássio (210 mg, 2,87 mmols) foi adicionado e a mistura agitada durante 10 min. Anidrido acético (339 mg, 3,32 mmols) foi adicionado e a agitação continuada durante 10 min. A mistura foi dividida entre EA e ácido clorídrico a 2 N, e a fase aquosa extraída com EA. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre cloreto de sódio, decantadas e evaporadas até a secura. O resíduo foi purificado por RP HPLC (gradiente de água/ACN).

LC/MS (Método LC15): Tr = 3,97 min; m/z = 225,2 [MH^+].

Etapa 2: Etil éster de ácido 3-acetóxi-4-(2-m-tolil-etóxi)-benzoico

O composto da etapa 1 (350 mg, 1,56 mmol) foi reagido com 2-m-tolil-etanol em analogia à etapa 3 do exemplo 15 para produzir 450 mg do composto do título.

LC/MS (Método LC14): Tr = 3,86 min; m/z = 343,2 [MH^+].

Etapa 3: Metil éster de ácido 3-metóxi-4-(2-m-tolil-etóxi)-benzoico

O composto da etapa 2 (150 mg, 0,438 mmol) foi dissolvido em metanol (3 ml), terc-butóxido de potássio (73 mg, 0,657 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite sob refluxo. Carbonato de potássio (60 mg, 0,44 mmol) e iodometano (124 mg, 0,876 mmol) foram em seguida adicionados repetidamente, em intervalos de 1 h, com agitação sob refluxo até a conclusão da reação. Os voláteis foram evaporados em vácuo, o resíduo foi dividido entre EA e ácido clorídrico a 2 N, e a fase aquosa foi extraída com EA. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre cloreto de

sódio, decantadas e evaporadas até a secura para produzir o composto do título.

LC/MS (Método LC15): Tr = 5,27 min; m/z = 301,2 [MH^+].

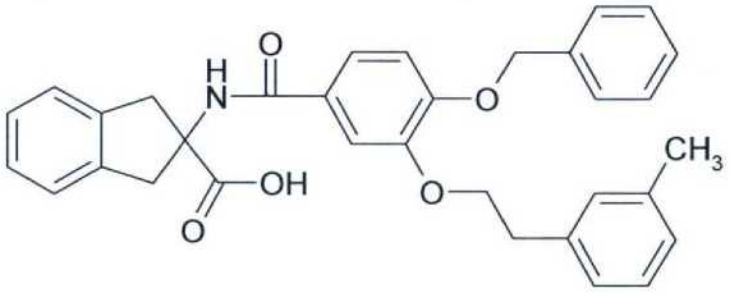
Etapa 4: Ácido 2-[3-metóxi-4-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 3 foi hidrolisado em analogia ao exemplo 2, o ácido carboxílico obtido reagido com metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico em analogia à etapa 1 do exemplo 15, e o éster obtido hidrolisado em analogia ao exemplo 2.

LC/MS (Método LC14): Tr = 3,41 min; m/z = 446,1 [MH^+].

Exemplo 253

Ácido 2-[4-benzilóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Etil éster de ácido 3-acetóxi-4-benzilóxi-benzoico

O composto da etapa 1 do exemplo 252 (20 g, 89,2 mmols) foi dissolvido em DMF (100 ml) e resfriado em um banho gelado. Carbonato de potássio (18,4 g, 134 mmols) e, imediatamente depois disso, brometo de benzila (15,2 g, 89,2 mmols) foram adicionados. A mistura foi agitada durante 30 min em temperatura ambiente, filtrada em uma mistura de ácido clorídrico a 2 N e dietil éter. O sólido foi lavado repetidamente com dietil éter. As fases etéreas combinadas foram lavadas com água, secadas sobre cloreto de sódio, decantadas e evaporadas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (gradiente de HEP/EA) para produzir 21 g do composto do título.

LC/MS (Método LC14): Tr = 3,68 min; m/z = 315,1 [MH^+].

Etapa 2: Etil éster de ácido 4-benzilóxi-3-hidróxi-benzoico

O composto da etapa 1 (10 g, 31,8 mmols) foi dissolvido em metanol, carbonato de potássio (88 mg, 0,636 mmol) foi adicionado e a mistura

foi agitada durante 2 h sob refluxo. Após evaporação até a secura, o resíduo foi usado sem outra purificação na etapa subsequente.

LC/MS (Método LC14): Tr = 3,32 min; m/z = 273,1 [MH^+].

Etapa 3: Metil éster de ácido 2-[4-benzilóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 2 foi reagido com 2-m-tolil-etanol em analogia à etapa 1 do exemplo 1, e o éster obtido foi hidrolisado em analogia ao exemplo 2. O ácido carboxílico obtido foi reagido com metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico em analogia à etapa 2 do exemplo 13.

LC/MS (Método LC14): Tr = 4,05 min; m/z = 536,3 [MH^+].

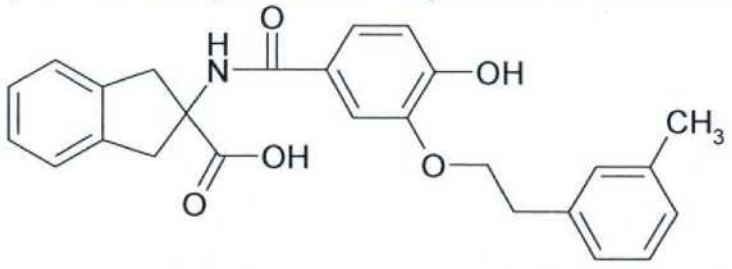
Etapa 4: Ácido 2-[4-benzilóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 3 foi hidrolisado em analogia ao exemplo 2.

LC/MS (Método LC14): Tr = 3,79 min; m/z = 522,2 [MH^+].

Exemplo 254

Ácido 2-[4-hidróxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Metil éster de ácido 2-[4-hidróxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 3 do exemplo 253 (800 mg, 1,49 mmol) foi dissolvido em EA (15 ml) e hidrogenado na presença de paládio (10 %) sobre carvão vegetal (200 mg) em uma pressão de hidrogênio de 5 bar e temperatura ambiente durante 6 h. A mistura foi filtrada sobre sílica-gel e evaporada até a secura. O resíduo foi purificado por RP HPLC (gradiente de água/ACN) para produzir 300 mg do composto do título.

LC/MS (Método LC14): Tr = 3,47 min; m/z = 446,2 [MH^+].

Etapa 2: Ácido 2-[4-hidróxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-

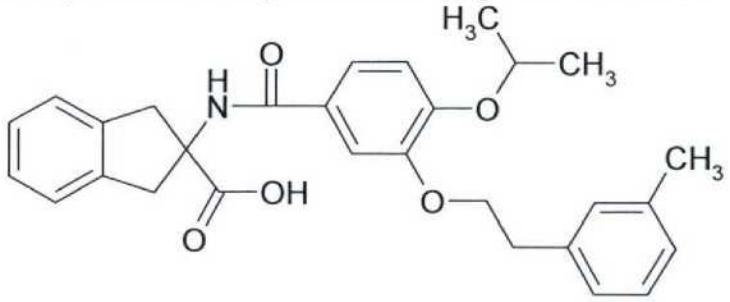
carboxílico

O composto da etapa 1 foi hidrolisado em analogia ao exemplo 2.

LC/MS (Método LC14): Tr = 3,22 min; m/z = 432,2 [MH^+].

Exemplo 255

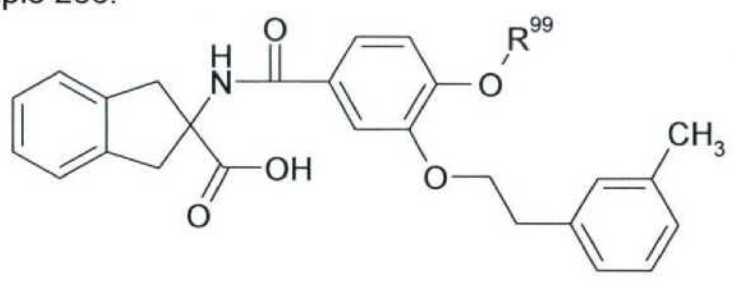
Ácido 2-[4-isopropóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



O composto da etapa 1 do exemplo 254 foi reagido com 2-propanol em analogia à etapa 1 do exemplo 1 e o éster obtido hidrolisado em analogia ao exemplo 2.

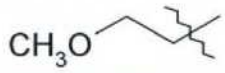
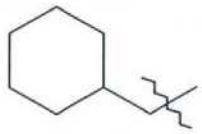
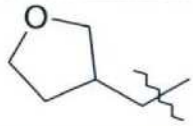
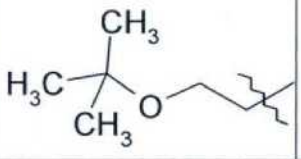
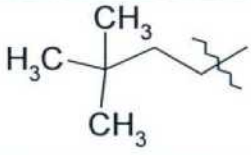
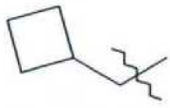
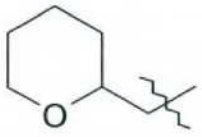
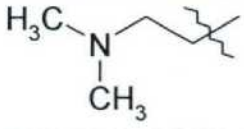
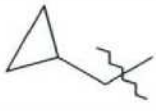
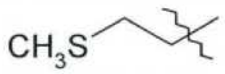
LC/MS (Método LC14): Tr = 3,71 min; m/z = 474,2 [MH^+].

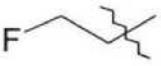
Em analogia ao exemplo 255, os seguintes compostos de exemplo da fórmula Iw listados na tabela 9 foram preparados usando-se o respectivo álcool em vez de 2-propanol. Nas fórmulas dos grupos R^{99} na tabela 9 a linha cruzada com o símbolo ~~~ representa a ligação livre por meio da qual o grupo R^{99} é ligado ao átomo de oxigênio que é ligado à posição 4 do grupo benzoíla representado na fórmula Iw. Isto é, na fórmula da molécula completa a extremidade terminal da linha cruzada com o referido símbolo termina no átomo de oxigênio ligado à posição 4 do grupo benzoíla. Os compostos podem ser chamados como ácido 2-[4-(R^{99}-óxi)-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico, por exemplo, como ácido 2-[4-ciclopropilmetóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico no caso do exemplo 266.



Iw

Tabela 9. Compostos de exemplo da fórmula Iw

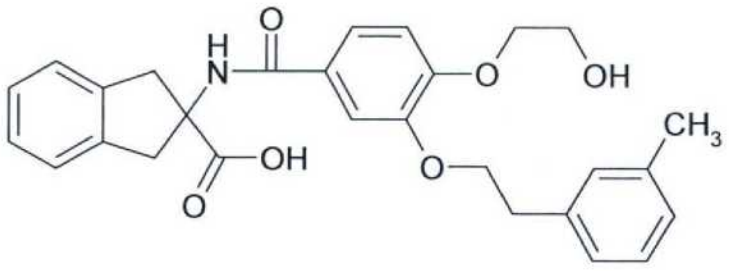
Exemplo	R^{99}	Método de LC/MS	m/z [MH^+]	Tempo de retenção [min]
256		LC21	488,3 (a)	4,67
257		LC21	526,4 (a)	5,15
258		LC21	514,3 (a)	4,69
259		LC21	530,3 (a)	4,88
260		LC21	526,2 (a)	4,82
261		LC2	516,2	4,42
262		LC2	500,2	4,29
263		LC12	502,2	4,35
264		LC12	530,2	3,95
265		LC12	503,2	2,87
266		LC12	486,2	3,93
267		LC12	506,2	3,97

Exemplo	R^{99}	Método de LC/MS	m/z [MH^+]	Tempo de retenção [min]
268		LC20	478,2	11,26
269		LC12	472,2	3,93

(a) [$(M-H)^-$] em vez de [MH^+]

Exemplo 270

Ácido 2-[4-(2-hidróxi-etóxi)-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Ácido 2-[4-(2-acetóxi-etóxi)-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 1 do exemplo 254 (70 mg, 0,157 mmol) foi dissolvido em DMF (1 ml). Carbonato de potássio (108 mg, 0,786 mmol) foi adicionado e subsequentemente acetato de 2-bromoetila (39 mg, 0,235 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h e em seguida dividida entre EA e água. A fase aquosa foi extraída com EA, e as fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas até a secura. O resíduo foi purificado por RP HPLC (gradiente de água/ACN).

LC/MS (Método LC18): Tr = 2,59 min; m/z = 532,2 [MH^+].

Etapa 2: Ácido 2-[4-(2-hidróxi-etóxi)-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

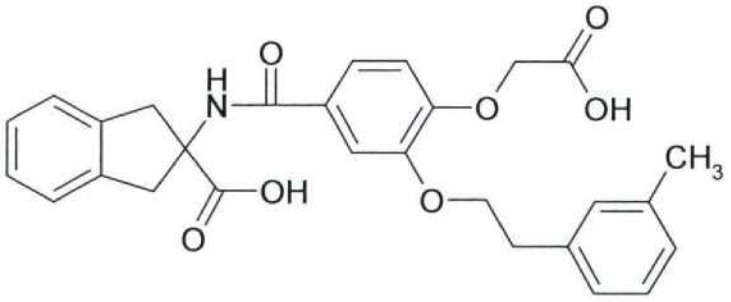
O composto da etapa 1 foi hidrolisado em analogia ao exemplo 2 usando 6 equivalentes de hidróxido de lítio.

LC/MS (Método LC18): Tr = 2,21 min; m/z = 476,2 [MH^+].

Exemplo 271

Ácido 2-[4-carboximetóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-

carboxílico

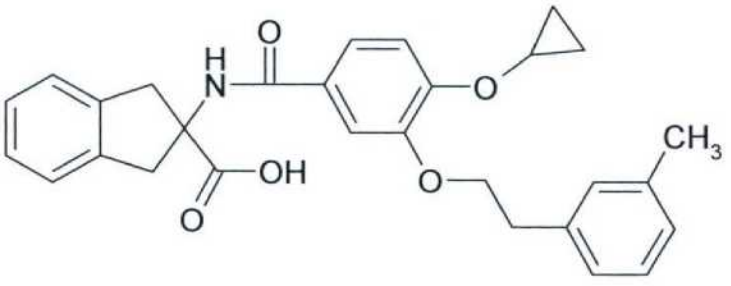


O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 270 a partir do composto da etapa 1 do exemplo 254 e 2-bromo-acetamida. Na etapa de hidrólise final, 6 equivalentes de hidróxido de lítio foram usados, resultante na hidrólise da porção éster e da porção acetamida.

LC/MS (Método LC18): Tr = 2,23 min; m/z = 490,1 [MH^+].

Exemplo 272

Ácido 2-[4-ciclopropóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Ácido 2-[4-(1-fenilsulfanil-ciclopropóxi)-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 1 do exemplo 254 (50 mg, 0,116 mmol), (1-iodo-ciclopropilsulfanil)-benzeno (G. J. Hollingworth e outro, Tetrahedron Lett. 40 (1999), 2633-2636) (64 mg, 0,232 mmol) e carbonato de prata (64 mg, 0,232 mmol) em tolueno (1 ml) foram agitados durante a noite a 50°C. A mistura foi filtrada, o filtrado evaporado até a secura e o resíduo purificado por cromatografia de sílica-gel (gradiente de HEP/EA) para produzir 44 mg do composto do título.

LC/MS (Método LC14): Tr = 4,23 min; m/z = 594,2 [MH^+].

Etapa 2: Ácido 2-[4-ciclopropóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

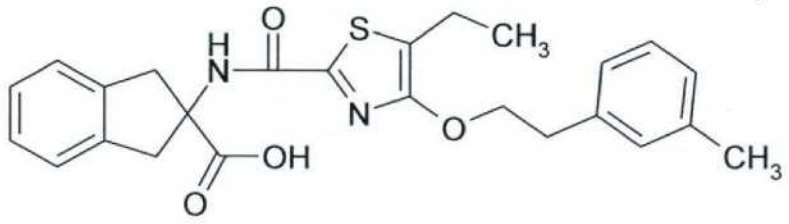
Ácido 3-cloroperbenzoico (43 mg, 0,177 mmol) foi adicionado ao

composto da etapa 1 (35 mg, 0,059 mmol) em DCM (2 ml) e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada (2 ml). A mistura foi agitada durante 30 min em temperatura ambiente e em seguida dividida entre EA e uma solução de carbonato de sódio. A fase aquosa foi extraída com EA e as fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas até a secura. O resíduo (44 mg) foi dissolvido em uma mistura de 0,5 ml de THF e 1 ml de metanol. Hidrogenofosfato de dissódio (40 mg, 0,28 mmol) e amálgama de mercúrio de sódio (sódio a 5 %) (250 mg) foram adicionados e a mistura foi agitada durante 30 min em temperatura ambiente e armazenada durante 6 dias a 5°C. Em seguida a mistura foi dividida entre ácido clorídrico a 2 N e EA, a fase aquosa extraída com EA, e os extratos orgânicos combinados foram secados sobre cloreto de sódio, decantados e evaporados até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (gradiente de DCM/metanol/amônia a 28 %, 90:10:1 a 85:15:1,5). As frações de produto foram evaporadas até a secura e o resíduo dividido entre ácido clorídrico a 2 N e EA. A fase aquosa foi extraída com EA, e os extratos orgânicos combinados foram secados sobre cloreto de sódio, decantados e evaporados até a secura.

LC/MS (Método LC14): Tr = 3,60 min; m/z = 472,2 [MH^+].

Exemplo 273

Ácido 2-{[5-etil-4-(2-m-tolil-etóxi)-tiazol-2-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico



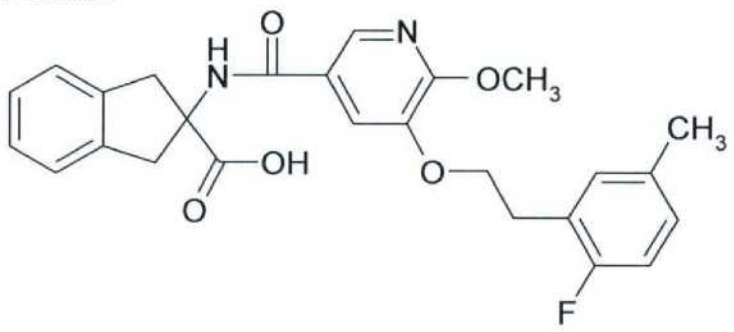
Etil éster de ácido 5-etil-4-hidróxi-tiazol-2-carboxílico (F. A. J. Kerdesky e outro, J. Med. Chem. 34 (1991), 2158-2165) (100 mg, 0,497 mmol) foi reagido com 2-m-tolil-etanol em analogia à etapa 1 do exemplo 1 e subsequentemente a porção éster hidrolisada em analogia ao exemplo 2. O ácido carboxílico obtido foi reagido com cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico em analogia à etapa 2 do exemplo 13 e o éster

obtido hidrolisado em analogia ao exemplo 2.

LC/MS (Método LC12): Tr = 4,17 min; m/z = 451,2 [MH^+].

Exemplo 274

Ácido 2-({5-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-etóxi]-6-metóxi-piridina-3-carbonil}-amino)-indano-2-carboxílico

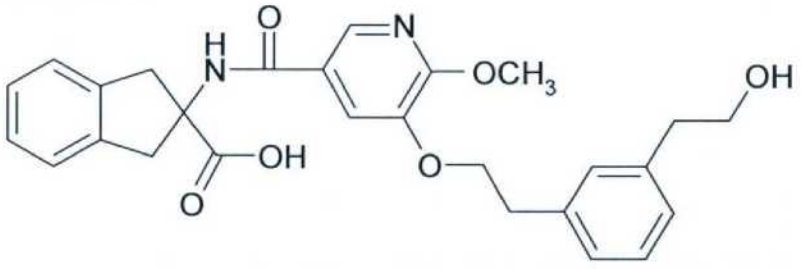


O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 208 usando 2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-etanol em vez de 2-m-tolil-etanol.

LC/MS (Método LC12): Tr = 3,64 min; m/z = 465,2 [MH^+].

Exemplo 275

Ácido 2-[(5-{2-[3-(2-hidróxi-etil)-fenil]-etóxi}-6-metóxi-piridina-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico

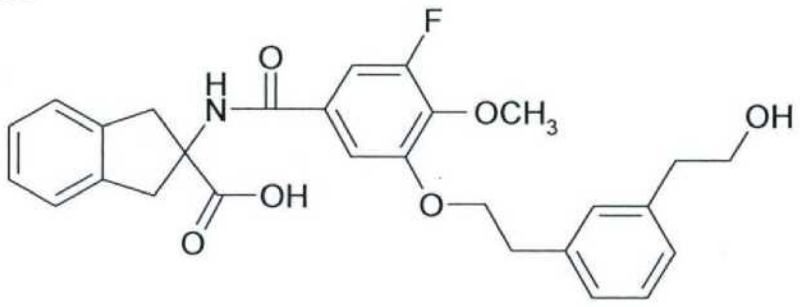


Metil éster de ácido 6-cloro-5-nitro-nicotínico foi preparado de acordo com o procedimento descrito no WO 2005/021544 e transformado em metil éster de ácido 5-hidróxi-6-metóxi-nicotínico de acordo com o procedimento descrito no WO 95/04045. O último composto foi transformado no composto do título por eterificação com 2-[3-(2-hidróxi-etil)-fenil]-etanol em analogia à etapa 1 do exemplo 1, hidrólise do grupo éster em analogia ao exemplo 2, reação do ácido obtido com cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico em analogia à etapa 3 do exemplo 1, e hidrólise do grupo éster em analogia ao exemplo 2.

LC/MS (Método LC14): Tr = 2,90 min; m/z = 477,2 [MH^+].

Exemplo 276

Ácido 2-(3-fluoro-5-{2-[3-(2-hidróxi-etil)-fenil]-etóxi}-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico



Etapa 1: 2-[3-(2-Hidróxi-etil)-fenil]-etil éster de ácido acético

2-[3-(2-Hidróxi-etil)-fenil]-etanol (2,49 g, 15,0 mmols) foi dissolvido em ACN (5 ml) e anidrido acético (3,06 g, 30 mmols) adicionado. A mistura foi agitada sob refluxo durante 1 h e em seguida evaporada até a secura. Cromatografia de sílica-gel (gradiente de HEP/EA) do resíduo produziu 1,30 g do composto do título (produto monoacetilado).

^{1}H-RMN: δ = 7,20 (t, 1H); 7,10-7,05 (m, 3H); 4,61 (t, 1H); 4,19 (t, 2H); 3,59 (dt, 2H); 2,82 (t, 2H); 2,69 (t, 2H); 1,98 (s, 3H).

Etapa 2: Metil éster de ácido 2-fluoro-3-hidróxi-4-metoxibenzoico e metil éster de ácido 3-fluoro-5-hidróxi-4-metoxibenzoico

Metil éster de ácido 3-acetóxi-4-metóxi-benzoico (WO 2005/009389) (3,58 g, 16,0 mmols) e bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2,2,2]octano (Selectfluor®) (14,1 g, 39,9 mmols) em ACN foram batelada a batelada (7 bateladas) aquecidos para 170°C durante 7 min em um reator de micro-ondas. As bateladas combinadas foram divididas entre ácido clorídrico a 2 N e dietil éter. A fase aquosa foi extraída com dietil éter, as fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (gradiente de HEP/EA) para produzir 0,7 g de uma mistura dos compostos fluorados isoméricos com e sem um grupo acetila. Esta mistura foi dissolvida em metanol (5 ml) e, após adição de carbonato de potássio (80 mg), aquecida sob refluxo durante 3 h. Após evaporação até a secura, o resíduo foi dividido entre ácido clorídrico a 2 N e EA, a fase aquosa extraída com EA, e os extratos combinados foram secados sobre sulfato de

sódio e evaporados até a secura. O resíduo foi separado por RP HPLC (gradiente de água/ACN) para produzir 0,14 g de metil éster de ácido 2-fluoro-3-hidróxi-4-metoxibenzoico e 0,27 g de metil éster de ácido 3-fluoro-5-hidróxi-4-metoxibenzoico.

Metil éster de ácido 2-fluoro-3-hidróxi-4-metoxibenzoico:

^{1}H-RMN: δ = 10,55 (s, 1H); 7,61 (dd, 1H); 6,80 (dd, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,88 (s, 3H).

Metil éster de ácido 3-fluoro-5-hidróxi-4-metoxibenzoico:

^{1}H-RMN: δ = 10,25 (s, 1H); 7,30 (br s, 1H); 7,21 (dd, 1H); 3,87 (s, 3H); 3,81 (s, 3H).

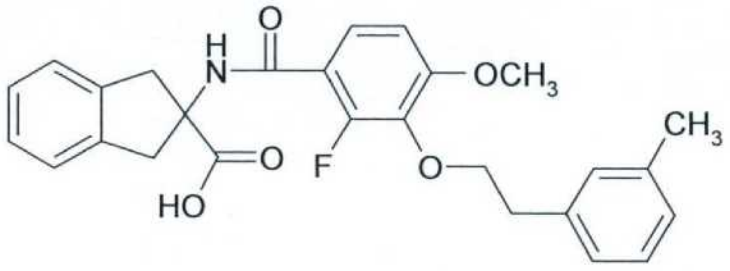
Etapa 3: Ácido 2-(3-fluoro-5-{2-[3-(2-hidróxi-etil)-fenil]-etóxi}-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

O composto do título foi preparado de metil éster de ácido 3-fluoro-5-hidróxi-4-metoxibenzoico por eterificação com o composto da etapa 1 em analogia à etapa 1 do exemplo 1, hidrólise de ambas porções éster do composto obtido com 6 equivalentes de hidróxido de lítio em analogia ao exemplo 2, reação do ácido obtido com cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico em analogia à etapa 3 do exemplo 1, e hidrólise do metil éster em analogia ao exemplo 2.

LC/MS (Método LC14): Tr = 3,11 min; m/z = 494,2 [MH^+].

Exemplo 277

Ácido 2-[2-fluoro-4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



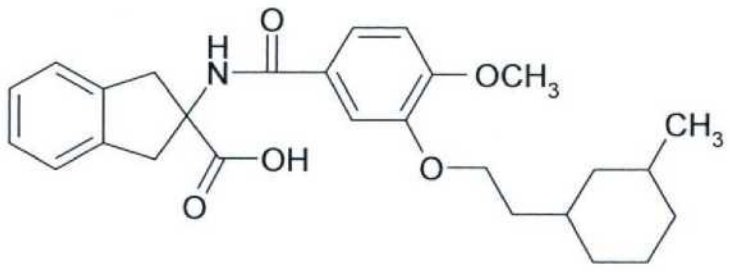
Metil éster de ácido 2-fluoro-3-hidróxi-4-metoxibenzoico foi eterificado com 2-m-tolil-etanol em analogia à etapa 1 do exemplo 1, o éster obtido hidrolisado em analogia ao exemplo 2, o ácido carboxílico obtido reagido com cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico em ana-

logia à etapa 3 do exemplo 1, e o metil éster hidrolisado em analogia ao exemplo 2.

LC/MS (Método LC14): Tr = 3,92 min; m/z = 464,2 [MH^+].

Exemplo 278

Ácido 2-{4-metóxi-3-[2-(3-metil-ciclo-hexil)-etóxi]-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Ácido 4-metóxi-3-[2-(3-metil-ciclo-hexil)-etóxi]-benzoico

O composto da etapa 1 do exemplo 13 (100 mg) foi dissolvido em etanol (5 ml). Óxido de platina (IV) (12 mg) foi adicionado, a mistura foi hidrogenada durante 1 h em temperatura ambiente em uma pressão de hidrogênio de 0,1MPa(1 bar), filtrada sobre celita e evaporada até a secura para produzir 99 mg do composto do título.

LC/MS (Método LC12): Tr = 3,87 min; m/z = 334,2 [$(M+CH_3CN+H)^+$].

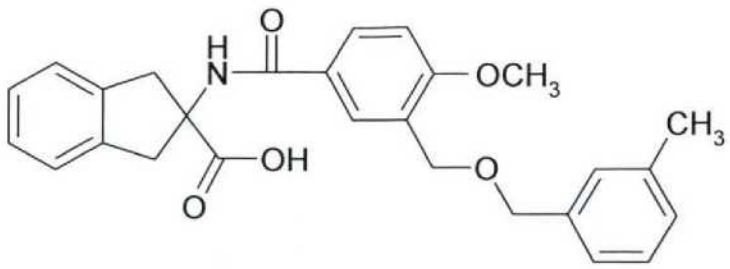
Etapa 2: Ácido 2-{4-metóxi-3-[2-(3-metil-ciclo-hexil)-etóxi]-benzoilamino}-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 1 foi reagido com cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico em analogia à etapa 4 do exemplo 3 e o éster obtido hidrolisado em analogia ao exemplo 2.

LC/MS (Método LC18): Tr = 2,72 min; m/z = 452,2 [MH^+].

Exemplo 279

Ácido 2-[4-metóxi-3-(3-metil-benziloximetil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Metil éster de ácido 2-(3-formil-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

Ácido 3-formil-4-metóxi-benzoico (F. D. Chattaway e F. Calvet, J. Chem. Soc. (1928), 2913-2918) (1,017 g, 5,65 mmols) foi reagido com cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico em analogia à etapa 4 do exemplo 3. O produto obtido (1,895 g) foi dissolvido em ácido acético (20 ml), acetato de sódio (0,57 g, 6,96 mmols) foi adicionado e a mistura foi agitada sob refluxo durante 24 h. Os voláteis foram evaporados em vácuo, o resíduo dividido entre uma solução de hidrogenocarbonato de sódio saturada e EA, e a fase aquosa extraída com EA. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas até a secura para produzir 1,52 g do composto do título.

LC/MS (Método LC14): Tr = 3,00 min; m/z = 354,1 [MH^+].

Etapa 2: Metil éster de ácido 2-(3-hidroximetil-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 1 (0,500 g, 1,42 mmol) foi dissolvido em THF (5 ml) e resfriado em um banho gelado. Boroidreto de sódio (0,164 g, 4,25 mmols) foi adicionado. Subsequentemente metanol (2 ml) foi adicionado gota a gota. Após 1 h, os voláteis foram evaporados, o resíduo foi dividido entre dietil éter e uma solução de hidrogenocarbonato de sódio saturada, e a fase aquosa extraída com dietil éter. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas até a secura.

LC/MS (Método LC14): Tr = 2,74 min; m/z = 356,1 [MH^+].

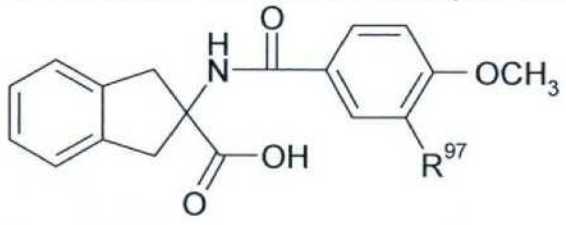
Etapa 3: Ácido 2-[4-metóxi-3-(3-metil-benziloximetil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico

O composto da etapa 2 (50 mg, 0,14 mmol)) foi dissolvido em DMF (3 ml) e hidreto de sódio (dispersão a 60 % em óleo mineral, 6,2 mg,

0,15 mmol) foi adicionado seguido por 1-bromometil-3-metil-benzeno (27 mg, 0,14 mmol). A mistura foi agitada durante a noite. Em seguida hidróxido de lítio (solução a 1 M em água, 0,42 ml) e dioxano (1 ml) foram adicionados e a mistura aquecida para 60°C durante 1 h. O resíduo foi dividido entre ácido clorídrico a 2 N e EA e a fase aquosa foi extraída com EA. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas até a secura. O resíduo foi purificado por RP HPLC (gradiente de água/ACN) para produzir 5 mg do composto do título.

LC/MS (Método LC14): Tr = 3,44 min; m/z = 446,2 [MH^+].

Em analogia ao exemplo 196, os compostos de exemplo da fórmula Iu listados na tabela 10 foram preparados usando-se o respectivo ácido fenilborônico substituído em vez de ácido 3-isopropilfenilborônico. No caso dos exemplos 282, 283 e 284, o metil éster de ácido 2-[3-(R^{97})-4-metóxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico intermediário foi purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN) antes da hidrólise. Os compostos podem ser chamados como ácido 2-[3-(R^{97})-4-metóxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico, por exemplo, como ácido 2-[3-(5-cloro-piridin-3-il)-4-metóxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico no caso do exemplo 282.



Iu

Tabela 10. Compostos de exemplo da fórmula Iu

Exemplo	R^{97}	Método de LC/MS	m/z [MH^+]	Tempo de retenção [min]
280	4-cloro-fenila	LC22	422,22	2,37
281	2-cloro-fenila	LC22	422,22	2,17
282	5-cloro-piridin-3-ila	LC14	423,08	2,93
283	6-ciano-piridin-2-ila	LC12	414,19	3,17
284	5-ciano-piridin-3-ila	LC14	414,15	2,85

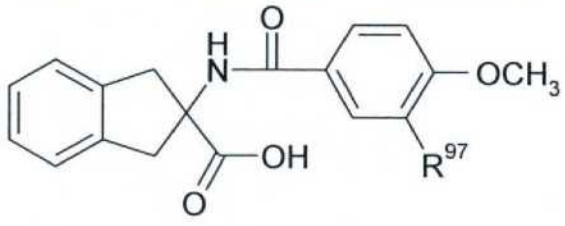
Exemplo 285

Procedimento geral para a preparação de ácidos 2-(3-aril-4-metóxi-

benzoilamino)-indano-2-carboxílicos

0,3 mmol do respectivo ácido borônico foi pesado em um frasconete reacional de micro-ondas. 0,2 mmol de metil éster de ácido 2-(3-bromo-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico em 2 ml de 1,2-dimetoxietano e 0,4 mmol de fluoreto de césio em 1 ml de metanol foram adicionados, seguido por 0,01 mmol de tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) em 0,5 ml de metanol. O frasconete foi fechado com uma tampa plissada e irradiado em um reator de micro-ondas a 130°C durante 5 min. A solução resfriada foi tratada com 0,25 ml de hidróxido de sódio aquoso a 4 N e irradiada durante mais 5 min a 130°C em um reator de micro-ondas. A solução resfriada foi neutralizada com 0,25 ml de ácido clorídrico aquoso a 4 N e evaporada. O resíduo foi dissolvido em 2 ml de DMF, filtrado e submetido a RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN).

De acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 285, Os compostos da fórmula Iu listados na tabela 11 foram preparados. Eles podem ser chamados como ácido 2-[3-(R^{97})-4-metóxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico, por exemplo, como ácido 2-[(3'-etanossulfonil-6-metóxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico no caso do exemplo 312 em que o grupo R^{97} é 3-etanossulfonil-fenila e, em vista das normas de nomenclatura, o grupo 3-(R^{97})-4-metóxi-fenil-C(O) representado na fórmula Iu desse modo é denominado 3'-etanossulfonil-6-metóxi-bifenil-3-carbonila.



Iu

Tabela 11. Compostos de exemplo da fórmula Iu

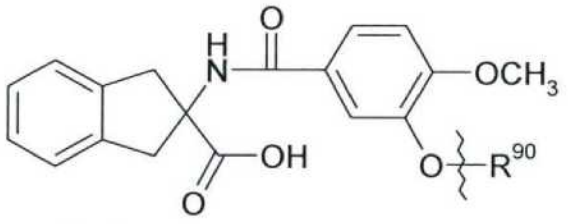
Exemplo	R^{97}	Método de LC/MS	m/z [MH+]	Tempo de retenção [min]
286	3-metil-fenila	LC13	402,21	2,55
287	3-acetilamino-fenila	LC13	445,23	2,14
288	3-etóxi-fenila	LC13	432,21	2,55

Exemplo	R^{97}	Método de LC/MS	m/z [MH+]	Tempo de retenção [min]
289	2-cloro-5-trifluorometil-fenila	LC13	490,12	2,70
290	4-propil-fenila	LC13	430,22	2,80
291	3,4-dimetil-fenila	LC13	416,22	2,63
292	3,4-dicloro-fenila	LC13	456,12	2,75
293	2,3-dicloro-fenila	LC13	456,12	2,61
294	4-metóxi-3,5-dimetil-fenila	LC13	446,22	2,57
295	benzo[b]tiofen-3-ila	LC12	444,2	3,65
296	5-cloro-2-metóxi-fenila	LC13	452,17	2,53
297	3-ciano-fenila	LC13	413,19	2,39
298	3-dimetilamino-fenila	LC13	472,27	1,88
299	2-dimetilaminometil-fenila	LC13	445,22	1,87
300	4-metil-tiofen-2-ila	LC13	408,16	2,54
301	3-metilsulfanil-fenila	LC13	434,18	2,56
302	3-trifluorometóxi-fenila	LC13	472,14	2,70
303	2,5-dicloro-fenila	LC13	456,12	2,64
304	5-fluoro-2-metóxi-fenila	LC13	436,18	2,43
305	3-benzilóxi-fenila	LC13	494,24	2,76
306	3,4,5-trifluoro-fenila	LC13	442,14	2,63
307	3-metanossulfonilamino-fenila	LC13	481,19	2,20
308	3-etilsulfanil-fenila	LC13	448,19	2,67
309	3-metanossulfonil-fenila	LC13	466,18	2,21
310	4-cloro-3-trifluorometil-fenila	LC13	490,12	2,79
311	3-(pirrolidin-1-il)-fenila	LC13	498,27	2,22
312	3-etanossulfonil-fenila	LC13	480,19	2,28

Exemplo	R^{97}	Método de LC/MS	m/z [MH+]	Tempo de retenção [min]
313	3-terc-butil-5-metil-fenila	LC13	458,25	2,91
314	5-cloro-2-metil-fenila	LC12	436,19	3,74
315	3-metoximetil-fenila	LC13	432,21	2,40
316	2-metoximetil-fenila	LC12	432,25	3,34
317	2,4,5-trimetil-fenila	LC13	430,22	2,69
318	3-propóxi-fenila	LC13	446,23	2,68
319	3-isopropóxi-fenila	LC13	446,18	2,58
320	2-fluoro-5-trifluorometil-fenila	LC13	474,01	2,60
321	3-cloro-4-propóxi-fenila	LC13	480,08	2,76
322	3-cloro-4-trifluorometil-fenila	LC13	490,01	2,75
323	3-metilcarbamoil-fenila	LC13	445,12	2,08
324	3-ciclopropilmetóxi-fenila	LC13	458,12	2,61
325	3-cloro-4-metóxi-fenila	LC13	452,12	2,49
326	benzofuran-5-ila	LC13	428,14	2,46
327	3-cloro-2-metil-fenila	LC13	436,12	2,61
328	3-(2-carbóxi-etil)-fenila	LC13	460,22	2,21
329	2-cloro-tiofen-3-ila	LC13	428,09	2,45
330	1-metil-1H-indol-5-ila	LC13	441,21	2,44
331	2-etóxi-naftalen-1-ila	LC13	482,21	2,58
332	5-cloro-2-fluoro-fenila	LC13	440,11	2,53
333	5-cloro-2-fluoro-3-metil-fenila	LC13	454,12	2,63
334	3-(pirazol-1-il)-fenila	LC13	454,16	2,37
335	5-fluoro-2-isopropóxi-fenila	LC13	464,19	2,56
336	2-fluoro-5-isopropóxi-fenila	LC13	464,16	2,57

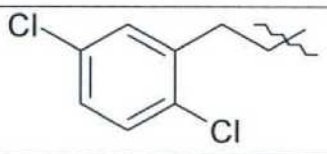
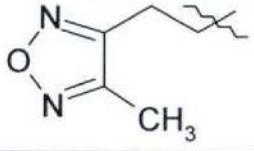
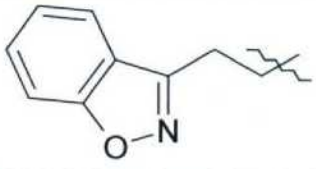
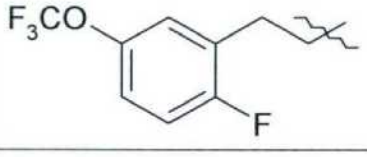
Exemplo	R^{97}	Método de LC/MS	m/z [MH+]	Tempo de retenção [min]
337	5-fluoro-3-trifluorometil-fenila	LC13	474,09	2,68
338	3-dimetilaminometil-fenila	LC13	445,18	1,84
339	3-(acetilamino-metil)-fenila	LC13	459,23	2,11
340	4-etóxi-3-metil-fenila	LC13	446,23	2,69
341	4-isopropóxi-3-metil-fenila	LC13	460,24	2,78
342	3-cloro-5-fluoro-fenila	LC13	440,13	2,66
343	5-fluoro-3-isopropóxi-fenila	LC13	464,21	2,71
344	5-fluoro-3-isobutóxi-fenila	LC13	478,22	2,88
345	4-fluoro-3-trifluorometil-fenila	LC13	474,17	2,68
346	3-(2,2,2-trifluoro-etóxi)-fenila	LC12	486,22	3,68
347	5-cloro-3-trifluorometil-fenila	LC13	490,13	2,83
348	2-fluoro-3-trifluorometil-fenila	LC13	474,13	2,63
349	5-metóxi-3-trifluorometil-fenila	LC13	486,16	2,69
350	3-isobutirilamino-fenila	LC12	473,28	3,30
351	5-cloro-2-trifluorometil-fenila	LC13	490,12	2,68

Em analogia aos exemplos listados na tabela 1, os compostos de exemplo da fórmula Im listados na tabela 12 foram preparados. Nas fórmulas dos grupos R^{90} na tabela 12 a linha cruzada com o símbolo ~~~ representa a ligação livre por meio da qual o grupo R^{90} é ligado ao átomo de oxigênio que é ligado à posição 3 do grupo benzoíla representado na fórmula Im. Isto é, na fórmula da molécula completa a extremidade terminal da linha cruzada com o referido símbolo termina no átomo de oxigênio ligado à posição 3 do grupo benzoíla. Os compostos podem ser chamados como ácido 2-[3-(R^{90}-óxi)-4-metóxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico, por exemplo, como ácido 2-{3-[2-(2-fluoro-5-trifluorometóxi-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico no caso do exemplo 355.



Im

Tabela 12. Compostos de exemplo da fórmula Im

Exemplo	R^{90}	Método de LC/MS	m/z [MH^+]	Tempo de retenção [min]
352		LC13	500,04	2,77
353		LC13	438,13	2,25
354		LC13	473,18	2,37
355		LC12	534,07	3,84

Exemplo 356 (composto de partida)

2-(2-Fluoro-5-trifluorometóxi-fenil)-etanol

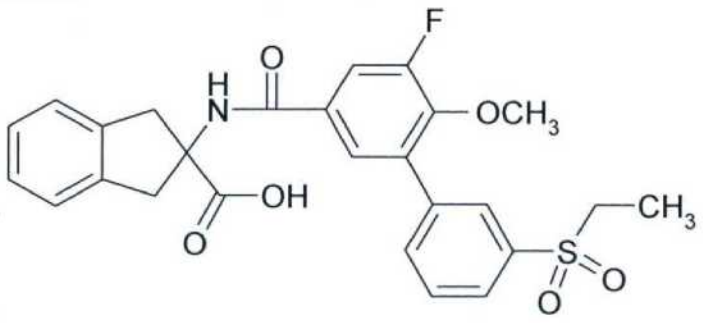
3,00 g (12,6 mmols) de ácido 2-(2-fluoro-5-trifluorometóxi-fenil)-acético foram dissolvidos em 50 ml de THF seco e gotejados a 0°C em uma suspensão de 956 mg (25,2 mmols) de hidreto de alumínio de lítio em 11 ml de THF. Após agitar durante a noite, 150 ml de THF foram adicionados seguidos por 3 ml de EA. 15 ml de água foram adicionados gota a gota e o sobrenadante decantado da suspensão resultante. A suspensão foi extraída três vezes com 20 ml de EA. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas. O óleo remanescente (2,5 g) foi usado para a próxima etapa sem outra purificação.

Em analogia ao exemplo 356, os compostos de partida 2-

(benzo[d]isoxazol-3-il)-etanol e 2-(4-metil-furazan-3-il)-etanol foram preparados de ácido 2-(benzo[d]isoxazol-3-il)-acético e ácido 2-(4-metil-furazan-3-il)-acético, respectivamente.

Exemplo 357

Ácido 2-[(3'-etanossulfonil-5-fluoro-6-metóxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico



Etapa 1: Metil éster de ácido 3-bromo-5-fluoro-4-hidróxi-benzoico

Durante 30 min, 5,64 g (35,27 mmols) de bromo foram adicionados a uma solução de 5,00 g (29,39 mmols) de metil éster de ácido 3-fluoro-4-hidróxi-benzoico em 30 ml de DCM e 30 ml de ácido acético a 0°C. Após agitar durante a noite, 200 ml de acetato de metila foram adicionados. A solução resultante foi extraída com uma solução de 7,56 g (60 mmols) de sulfito de sódio em 50 ml de água, uma solução de cloreto de sódio saturada e água. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O sólido resultante branco (7,2 g) foi usado na próxima etapa sem outra purificação.

Etapa 2: Metil éster de ácido 3-bromo-5-fluoro-4-metóxi-benzoico

6 g (24,09 mmols) do produto obtido na Etapa 1 foram dissolvidos em 60 ml de acetona, 10,13 g (2,270 mmols) de carbonato de potássio e 6,84 g (48,18 mmols) de iodometano foram adicionados, e a mistura foi agitada durante 4 dias. Em seguida foi filtrada e evaporada. O produto resultante (5,8 g) foi usado na próxima etapa sem outra purificação.

Etapa 3: Ácido 3-bromo-5-fluoro-4-metóxi-benzoico

5,8 g do produto obtido na Etapa 2 foram dissolvidos em 100 ml de uma mistura de THF e água (9:1), 1,06 g (44,1 mmols) de hidróxido de lítio foi adicionado e a mistura foi agitada durante 3 dias. O solvente foi eva-

porado e o resíduo foi purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN). 2,9 g do composto do título foram obtidos.

Etapa 4: Metil éster de ácido 2-(3-bromo-5-fluoro-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico

2,4 g (9,64 mmols) do composto da etapa 3 foram dissolvidos em 40 ml de DMF e 2,49 g (19,27 mmols) de EDIA e 4,03 g (10,60 mmols) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio foram adicionados. Em seguida uma solução de 2,19 g (9,64 mmols) de cloridrato de metil éster de ácido 2-amino-indano-2-carboxílico em 10 ml de DMF foi adicionada. Após agitar durante a noite, a mistura foi evaporada até a secura e o resíduo purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN). 3,6 g do composto do título foram obtidos.

Etapa 5: Ácido 2-[(3'-etanossulfonil-5-fluoro-6-metóxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico

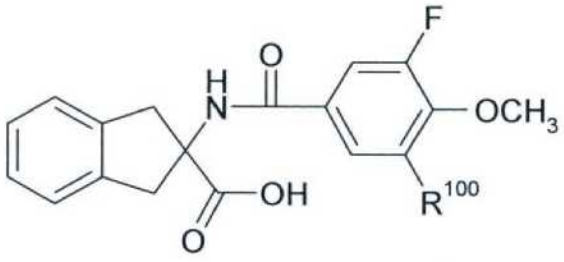
300 mg (0,71 mmol) do composto da etapa 4 e 175 mg (1,07 mmol) de ácido 3-etanossulfonilfenilborônico foram dissolvidos em 4 ml de DMF e 4 ml de 1,2-dimetoxietano sob uma atmosfera de argônio. 216 mg (1,42 mmol) de fluoreto de césio e 41,08 mg (0,04 mmol) de tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) foram adicionados, e a mistura foi aquecida para 130°C em um reator de micro-ondas durante 15 min. Após resfriamento, o solvente foi evaporado e o resíduo purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN) para produzir o metil éster do composto do título. 135,1 mg (0,26 mmol) de metil éster foram dissolvidos em 5 ml de uma mistura de THF e água (9:1), 12,65 mg (0,53 mmol) de hidróxido de lítio foram adicionados e a mistura foi agitada durante 3 dias. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por RP HPLC preparativa (gradiente de água/ACN). 123 mg do composto do título foram obtidos.

LC/MS (Método LC14): Tr = 3,07 min; m/z = 498,19 [MH^+].

^{1}H-RMN: δ = 12,5 (br s, 1H); 8,90 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,75-7,95 (m, 6H); 7,28 (d, 4H); 3,30-3,64 (m, 6H); 1,13 (t, 3H).

Em analogia ao exemplo 357, os compostos de exemplo da fórmula Ix listados na tabela 13 foram preparados usando-se o respectivo ácido

fenilborônico substituído em vez de ácido 3-etanossulfonilfenilborônico. Eles podem ser chamados como ácido 2-[3-(R^{100})-5-fluoro-4-metóxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico, por exemplo, como ácido 2-[(5-fluoro-3'-isopropil-6-metóxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico no caso do exemplo 360 em que o grupo R^{100} é 3-isopropil-fenila e, em vista das normas de nomenclatura, o grupo 3-(R^{100})-5-fluoro-4-metóxi-fenil-C(O) representado na fórmula Ix desse modo é denominado 5-fluoro-3'-isopropil-6-metóxi-bifenil-3-carbonila.



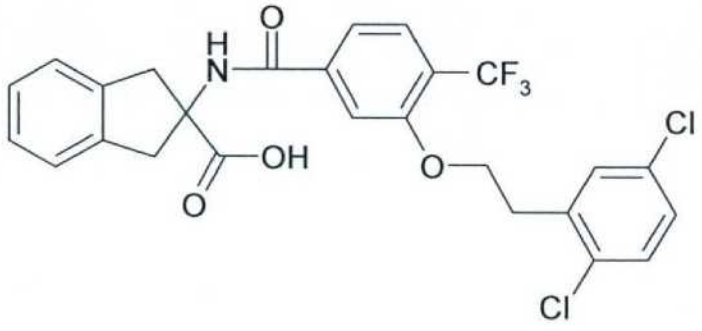
Ix

Tabela 13. Compostos de exemplo da fórmula Ix

Exemplo	R^{100}	Método de LC/MS	m/z [MH^+]	Tempo de retenção [min]
358	4-cloro-fenila	LC14	440,15	3,53
359	3-metanossulfonilamino-fenila	LC14	499,19	2,96
360	3-isopropil-fenila	LC14	448,22	4,08
361	3-dimetilaminossulfonilamino-fenila	LC14	528,21	3,28

Exemplo 362

Ácido 2-{3-[2-(2,5-dicloro-fenil)-etóxi]-4-trifluorometil-benzoilamino}-indano-2-carboxílico



O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 185 usando-se 2,5-dicloro-fenil-etanol em vez de 2-(3-metil-fenil)-etanol na Etapa 3.

LC/MS (Método LC13): Tr = 538,01 min; m/z = 3,06 min [MH^+].

Testes farmacológicos

A) Determinação de Inibição de receptor Edg-2 por medições de leitora de placa de imageamento por fluorescência (FLIPR).

A inibição do receptor Edg-2 (receptor LPA_1) pelos compostos da invenção foi quantificada quanto ao efeito inibitório sobre a liberação de cálcio mediada por LPA em um ensaio de fluorescência de cálcio com base na célula pelo uso de células de ovário de *hamster* chinês (CHO) em que o receptor Edg-2 humano foi estavelmente superexpresso (sistema Flp-In, Invitrogen). A fim de impor o acoplamento da proteína-G e direcionar a sinalização para a liberação de Ca^{2+}, o receptor superexpresso adicionalmente teve uma sequência de terminal C de uma proteína G modificada ($G_{\square i4qi4}$) (WO 02/04665). Alterações em cálcio intracelular foram determinadas por medição de fluorescência com com o pigmento fluo-4 sensível ao cálcio (Invitrogen) em uma leitora de placa de imageamento por fluorescência (FLIPR, Molecular Dynamics).

Células CHO estavelmente superexpressando o receptor Edg-2 humano foram semeadas (40.000 por cavidade) em placas de 96 cavidades revestidas com poli-D-lisina de base transparente preta (Becton Dickinson, Biocoat cellware) aproximadamente 18 a 24 horas antes dos experimentos. As células foram desenvolvidas em uma incubadora a 37°C, dióxido de carbono a 5 % e umidade a 95 % em meios de cultura celular com base em meios F-12 glutamax (Gibco, #31765) suplementados com 1 % (vol/vol) de penicilina/estreptomicina (PAN, #P06-07100), 10 % (vol/vol) de soro de bezerro fetal (FCS, PAA, #A15-151) e higromicina B (Invitrogen, #10687-010) 300 mg/l (concentrações finais).

Antes do experimento de FLIPR, as células foram carregadas com acetoximetil éster fluo-4 (fluo-4 AM, Invitrogen, #F14202) durante 60 minutos em uma incubadora a 37°C, carbon dióxido a 5 % e umidade a 95 % em tampão de carga de pigmento consistindo em Solução de Sal Equilibrada de Hanks (HBSS, Invitrogen, #14065049) suplementada com fluo-4 AM a 2 µM (todos os dados mencionados para concentração final), Pluronic□ F-127 0,05 % (vol/vol) (Invitrogen, #P-3000MP), HEPES 20 mM (Gibco, #15630),

probenecid a 2,5 mM (Sigma, #P-8761) e albumina de soro bovino 0,05 % (BSA, Sigma, #A-6003), ajustada para pH 7,5 com hidróxido de sódio. Durante a carga celular, fluo-4 AM é clivado por esterase intracelular resultando em captura do pigmento fluo-4 dentro das células. A carga foi terminada por lavagem das células em uma lavadora celular (Tecano Power washer) três vezes com o tampão especificado antereriormente, porém sem fluo-4 AM e BSA. Este último tampão foi também usado como o tampão nas subsequentes medições de fluorescência celular.

As células carregadas de pigmento e lavadas foram pré-incubadas durante aproximadamente 5 minutos com várias concentrações do composto teste adicionado como uma solução em DMSO (0,3 % vol/vol de concentração final máxima de DMSO), ou com DMSO na respectiva concentração apenas (controle positivo). Subsequente adição de LPA (18:1, 1-oleoil-sn-glicerol 3-fosfato; 100 nM concentração final) leva uma liberação de cálcio intracelular de depósitos internos resultando em um grande aumento transitório do sinal de fluorescência fluo-4 que foi monitorado durante aproximadamente 3 minutos. A inibição percentual causada pelo composto teste foi determinada da resposta de fluorescência máxima após a adição de LPA às células pré-incubadas com o composto, quando comparado com a resposta de fluorescência máxima após a adição de LPA às células pré-incubadas apenas com DMSO. Todos os valores de fluorescência foram corrigidos para os valores de fluorescência de referência obtidos com células que foram pré-incubadas apenas com DMSO e não foram tratadas com LPA (controle de referência). Todas as medições foram realizadas em triplicata. Das inibições percentuais a concentração inibitória IC_{50} foi determinada.

As concentrações inibitórias IC_{50} de vários compostos de exemplo são fornecidas na tabela 14, em que "a" denota uma IC_{50} menor do que 0,1 μM, "b" denota uma IC_{50} entre 0,1 μM e 1 μM, e "c" denota uma IC_{50} entre 1 μM e 30 μM.

Tabela 14. Concentrações inibitórias IC_{50} para a inibição do receptor Edg-2

Exemplo	IC_{50}
2	a
4	a
5	c
6	c
8	b
9	b
10	a
11	a
12	a
14	a
16	a
17	c
18	c
19	a
20	a
21	a
22	c
23	a
24	a
25	a
26	c
27	a
28	c
29	c
30	c
31	c
32	c
33	c
34	c

Exemplo	IC_{50}
35	c
36	c
37	c
38	c
39	c
40	c
41	c
42	c
43	c
44	c
45	c
46	b
47	c
48	c
49	c
50	b
51	c
52	c
53	c
54	c
55	c
56	c
57	c
58	c
59	c
60	c
61	c
62	c
63	c
64	c

Exemplo	IC_{50}
65	c
66	c
67	c
68	c
69	c
70	c
71	c
72	c
73	c
74	c
75	c
76	c
77	c
78	c
79	c
80	c
81	a
82	c
83	c
84	c
85	c
86	c
87	c
88	c
89	c
90	c
91	c
94	a
95	c
96	c

Exemplo	IC_{50}
98	a
99	a
100	a
101	c
102	b
103	c
104	c
105	b
106	a
107	c
108	b
109	c
110	c
111	c
112	c
113	c
114	c
115	c
116	a
117	b
118	c
119	c
120	c
121	c
122	b
123	c
124	b
126	c
127	a
128	b

Exemplo	IC_{50}
129	b
130	a
131	a
132	a
133	b
134	c
135	c
136	c
137	c
138	c
139	b
140	c
141	c
142	c
143	a
144	a
145	b
146	b
147	b
148	c
149	a
150	c
151	c
152	a
153	b
154	a
155	c
156	a
157	a
158	b

Exemplo	IC_{50}
159	a
161	c
162	c
163	b
164	a
165	b
166	b
167	c
168	a
169	b
171	a
172	c
173	c
174	c
175	c
176	a
177	b
178	c
179	b
180	a
181	a
182	c
183	c
184	c
185	a
186	a
187	a
188	a
189	a
190	c

Exemplo	IC_{50}
191	a
192	a
193	a
194	c
195	b
196	a
197	c
198	a
199	a
200	a
201	c
202	a
203	a
204	a
205	c
206	c
207	c
208	a
209	a
210	b
211	a
212	a
213	a
214	a
215	a
216	a
217	a
218	a
219	c
220	a

Exemplo	IC_{50}
221	a
222	a
223	a
224	a
225	b
226	a
227	a
228	a
229	a
230	a
231	a
232	a
233	a
234	a
235	a
236	a
237	b
238	b
239	c
240	c
241	c
242	b
243	c
244	b
245	a
246	c
247	b
248	a
249	a
250	a

Exemplo	IC_{50}
251	c
252	b
253	a
254	c
255	a
256	a
257	a
258	a
259	a
260	b
261	b
262	a
263	a
264	a
265	b
266	a
267	a
268	a
269	a
270	a
271	b
272	b
273	b
274	a
275	a
276	a
277	c
278	c
279	b
280	b

Exemplo	IC_{50}
281	c
282	b
283	c
284	a
286	a
287	b
288	b
289	b
290	c
291	b
292	a
293	a
294	a
295	a
296	a
297	a
298	b
299	c
300	b
301	a
302	a
303	a
304	a
305	b
306	a
307	a
308	a
309	b
310	b
311	c

Exemplo	IC_{50}
312	b
313	a
314	a
315	a
316	b
317	b
318	a
319	b
320	a
321	c
322	a
323	c
324	c
325	a
326	b
327	a
328	b
329	c
330	c
331	b
332	b
333	a
334	b
335	a
336	c
337	a
338	c
339	b
340	b
341	c

Exemplo	IC_{50}
342	a
343	a
344	b
345	a
346	b
347	a
348	a
349	a
350	c
351	a
352	a
353	c
354	c
355	a
357	a
358	a
359	a
360	a
361	a
362	a

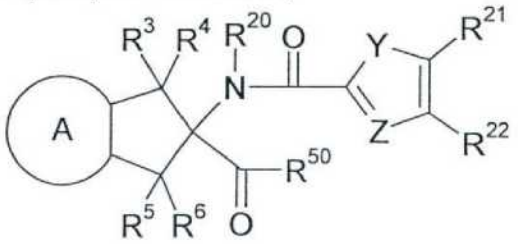
B) Atividade anti-hipertrófica e renoprotetora *in vivo*

A atividade farmacológica *in vivo* dos compostos da invenção pode ser investigada, por exemplo, no modelo de ratos sensíveis ao sal de DOCA com nefrectomia unilateral. Em síntese, neste modelo a nefrectomia unilateral do rim esquerdo (UNX) é realizada em ratos Sprague Dawley de 150 g a 200 g de peso corporal. Após a operação, bem como no início de cada das semanas seguintes 30 mg/kg de peso corporal de DOCA (acetato de desoxicorticosterona) são administrados aos ratos por injeção subcutânea. Os ratos nefrectomizados tratados com DOCA são supridos com água potável contendo 1 % de sódio cloreto (ratos UNX/DOCA). Os ratos UNX/DOCA desenvolvem alta pressão sanguínea, disfunção endotelial, hi-

pertrofia miocardial e fibrose, bem como disfunção renal. No grupo de teste (Teste de UNX/DOCA) e no grupo de placebo (Placebo de UNX/DOCA), que consistem em ratos UNX/DOCA randomizados, os ratos são tratados oralmente por gavagem em duas administrações de parte às 06 horas 6 e 18 horas, com a dose diária do teste (por exemplo, 10 mg/kg de peso corporal dissolvido em veículo) ou com apenas o veículo, respectivamente. Em um grupo de controle (controle), que consiste em animais que não foram submetidos à administração de UNX e DOCA, os animais recebem água potável normal e são tratados apenas com o veículo. Após cinco semanas de tratamento, a pressão sanguínea sistólica (SBP) e a frequência cardíaca (HR) são medidas não invasivamente por meio do método do punho do rabo. Para a determinação de albuminúria e creatinina, 24 horas, a urina é coletada em gaiolas metabólicas. A função endotelial é estimada em anéis excisados da aorta torácica como descrito anteriormente (W. Linz e outro, JRAAS (Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system) 7 (2006), 155-161). Como uma medida de hipertrofia miocardial e fibrose, peso do coração, peso ventricular esquerdo e a relação de hidroxiprolina e prolina são determinados em corações excisados.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I, em quaisquer de suas formas estereoisoméricas ou uma mistura de formas estereoisoméricas em qualquer relação, ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, ou um solvato fisiologicamente aceitável de qualquer um deles,



I

em que

o anel A é um anel cicloalcano de 3 membros a 7 membros, um anel benzeno, ou um anel heterocíclico aromático de 5 membros ou 6 membros monocíclico que compreende 1 ou 2 membros de heteroanel idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em N, $N(R^0)$, O e S, em que o anel cicloalcano é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em flúor e $(C_1\text{-}C_4)$-alquila, e o anel benzeno e os anéis heterocíclicos são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em halogênio, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_2$-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-$N(R^1)$-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-$N(R^{71})$-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-$N(R^1)$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^1-NH-$S(O)_2$-, R^1-$N(R^1)$-$S(O)_2$-, NC-, O_2N-, fenila e Het;

Y é escolhido da série consistindo em $N(R^{10})$, S, O, $C(R^{12})=C(R^{13})$, $N=C(R^{14})$ e $C(R^{15})=N$;

Z é escolhido da série consistindo em N e $C(R^{16})$;

R^0 é escolhido da série consistindo em hidrogênio e R^2;

R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} e R^{58} são, independentemente de cada outro grupo R^1, R^2, R^{11}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{54}, R^{55}, R^{57} e R^{58}, escolhidos da série consistindo em $(C_1\text{-}C_6)$-alquila, $(C_2\text{-}C_6)$-alquenila, $(C_2\text{-}C_6)$-alquinila, $(C_3\text{-}C_7)$-cicloalquila e $(C_3\text{-}C_7)$-cicloalquil-$(C_1\text{-}C_4)$-alquil- que são todos opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes idênticos ou

diferentes R^{70};

R^3 e R^5 são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em hidrogênio, (C_1-C_4)-alquila, fenil-(C_1-C_4)-alquil-, fenila e hidróxi;

R^4 e R^6 são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em hidrogênio e (C_1-C_4)-alquila;

R^{10} é escolhido da série consistindo em hidrogênio e R^{11};

R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} e R^{16} são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em hidrogênio, halogênio, (C_1-C_4)-alquila, HO-(C_1-C_4)-alquil-, (C_1-C_4)-alquil-O-, (C_1-C_4)-alquil-S(O)$_m$-, H_2N-, (C_1-C_4)-alquil-NH-, (C_1-C_4)-alquil-N((C_1-C_4)-alquil)-, (C_1-C_4)-alquil-C(O)-, NC- e O_2N-;

R^{20} é escolhido da série consistindo em hidrogênio e (C_1-C_4)-alquila;

um dos grupos R^{21} e R^{22} é um grupo da fórmula II

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

e o outro dos grupos R^{21} e R^{22} é escolhido da série consistindo em hidrogênio, halogênio, R^{30}, HO-, R^{30}-O-, R^{30}-C(O)-O-, R^{30}-S(O)$_2$-O-, R^{30}-S(O)$_m$-, H_2N-, R^{30}-NH-, R^{30}-N(R^{30})-, R^{30}-C(O)-NH-, R^{30}-C(O)-N(R^{71})-, R^{30}-S(O)$_2$-NH-, R^{30}-S(O)$_2$-N(R^{71})-, R^{30}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{30}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{30}-NH-C(O)-, R^{30}-N(R^{30})-C(O)-, H_2N-S(O)$_2$-, R^{30}-NH-S(O)$_2$-, R^{30}-N(R^{30})-S(O)$_2$-, NC-, O_2N- e Het^1;

R^{23} é uma ligação direta ou uma cadeia consistindo em 1 a 5 membros de cadeia dos quais 0, 1 ou 2 membros de cadeia são membros de cadeia hetero idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em N(R^{25}), O, S, S(O) e S(O)$_2$, porém dois membros de cadeia hetero podem estar presentes em posições adjacentes apenas se um deles é escolhido da série consistindo em S(O) e S(O)$_2$ e o outro é escolhido da série consistindo em N(R^{25}), O e S, e os outros membros de cadeia são grupos idênticos ou diferentes C(R^{26})(R^{26}), em que dois grupos adjacentes C(R^{26})(R^{26}) podem ser conectados a cada outro por uma ligação dupla ou uma ligação tripla;

R^{24} é escolhido da série consistindo em hidrogênio, R^{31}, HO-, R^{31}-O-, R^{31}-C(O)-O-, R^{31}-S(O)$_m$-, H_2N-, R^{31}-NH-, R^{31}-N(R^{31})-, R^{31}-C(O)-NH-,

R^{31}-C(O)-N(R^{71})-, R^{31}-$S(O)_2$-NH-, R^{31}-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^{31}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{31}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{31}-NH-C(O)-, R^{31}-N(R^{31})-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{31}-NH-$S(O)_2$-, R^{31}-N(R^{31})-$S(O)_2$-, NC- e um anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico, de 3 membros a 10 membros que é saturado ou insaturado e contém 0, 1, 2 ou 3 membros de heteroanel idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em N, N(R^{32}), O, S, S(O) e $S(O)_2$, cujo anel é opcionalmente substituído em átomos de anel de carbono por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em halogênio, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-C(O)-O-, R^{33}-$S(O)_2$-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-N(R^{33})-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-N(R^{71})-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-N(R^{71})-, H_2N-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-N(R^{33})-$S(O)_2$-NH-, H_2N-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^{33}-N(R^{33})-$S(O)_2$-N(R^{71})-, R^{33}-C(O)-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-N(R^{33})-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-, R^{33}-N(R^{33})-$S(O)_2$-, NC-, O_2N-, oxo, fenila e Het,

contanto que o número total de átomos de C, N, O e S que está presente nos dois grupos R^{23} e R^{24}, seja de pelo menos 5;

R^{25} é escolhido da série consistindo em hidrogênio e (C_1-C_4)-alquila;

R^{26}, independentemente de cada outro grupo R^{26}, é escolhido da série consistindo em hidrogênio, flúor, (C_1-C_4)-alquila e HO-, ou dois grupos R^{26} ligados ao mesmo átomo de carbono juntos são oxo, ou dois dos grupos R^{26} ou um grupo R^{25} e um grupo R^{26}, juntamente com os membros de cadeia compreendidos, formam um anel monocíclico de 3 membros a 7 membros que é saturado e contém 0, 1 ou 2 membros de heteroanel idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em N, N(R^{34}), O, S, S(O) e $S(O)_2$, cujo anel é opcionalmente substituído em átomos de anel de carbono por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em flúor e (C_1-C_4)-alquila;

R^{31} é escolhido da série consistindo em (C_1-C_6)-alquila, (C_2-C_6)-alquenila e (C_2-C_6)-alquinila que são todos opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes R^{70};

R^{32} e R^{34} são independentemente um do outro escolhidos da sé-

rie consistindo em hidrogênio, R^{35}, R^{35}-$S(O)_2$-, R^{35}-C(O)-, R^{35}-O-C(O)-, fenila e Het;

R^{50} é escolhido da série consistindo em R^{51}-O- e R^{52}-$N(R^{53})$-;

R^{51} é escolhido da série consistindo em hidrogênio e R^{54};

R^{52} é escolhido da série consistindo em hidrogênio, R^{55}, NC- e R^{56}-$S(O)_2$-;

R^{53} é escolhido da série consistindo em hidrogênio e R^{57};

R^{56} é escolhido da série consistindo em R^{58} e fenila;

R^{60}, independentemente de cada outro grupo R^{60}, é escolhido da série consistindo em hidrogênio e $(C_1$-$C_4)$-alquila;

R^{70} é escolhido da série consistindo em HO-, R^{71}-O-, R^{71}-C(O)-O-, R^{71}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{71}-NH-, R^{71}-$N(R^{71})$-, R^{71}-C(O)-NH-, R^{71}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{71}-$S(O)_2$-NH-, R^{71}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, HO-C(O)-, R^{71}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{71}-NH-C(O)-, R^{71}-$N(R^{17})$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^{71}-NH-$S(O)_2$-, R^{71}-$N(R^{71})$-$S(O)_2$-, NC-, oxo, fenila e Het^2;

R^{71}, independentemente de cada outro grupo R^{71}, é escolhido de $(C_1$-$C_4)$-alquila, $(C_3$-$C_4)$-cicloalquila e $(C_3$-$C_4)$-cicloalquil-$(C_1$-$C_2)$-alquil-;

Het, independentemente de cada outro grupo Het, é um anel heterocíclico de 4 membros a 7 membros monocíclico que compreende 1, 2 ou 3 membros de heteroanel idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em N, $N(R^{60})$, O, S, S(O) e $S(O)_2$, cujo anel é saturado ou insaturado e é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em halogênio, $(C_1$-$C_4)$-alquila e R^{70};

Het^1 é um anel heterocíclico de 4 membros a 7 membros monocíclico que compreende 1 ou 2 membros de heteroanel idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em N, $N(R^{60})$, O, S, S(O) e $S(O)_2$, cujo anel é saturado e é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em flúor e $(C_1$-$C_4)$-alquila;

Het^2 é um anel heterocíclico de 5 membros ou 6 membros monocíclico que compreende 1, 2 ou 3 membros de heteroanel idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em N, $N(R^{60})$, O e S, cujo anel é

aromático e é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em halogênio, (C_1-C_4)-alquila, (C_1-C_4)-alquil-O- e NC-;

m, independentemente de cada outro número m, é um número inteiro escolhidos da série consistindo em 0, 1 e 2;

fenila, independentemente de cada outro grupo fenila, é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em halogênio, (C_1-C_4)-alquila, (C_1-C_4)-alquil-O- e NC-, a menos que especificado de outra maneira;

cicloalquila, independentemente de cada outro grupo cicloalquila, e independentemente de quaisquer outros substituintes on cicloalquila, é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos de flúor e (C_1-C_4)-alquila;

alquila, alquenila e alquinila, independentemente de cada outro grupo alquila, alquenila e alquinila, e independentemente de quaisquer outros substituintes on alquila, alquenila e alquinila, é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes flúor;

contanto que o composto da fórmula I não seja ácido 2-[(6,2',4'-triclorobifenil-3-carbonil)amino]indano-2-carboxílico, ácido 2-[6-cloro-[1,1',4',1"]terfenil-3-carbonil)amino]indano-2-carboxílico, 2-(4-cloro-3-feniletinil-benzoilamino)-indano-2-carboxilic, ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-ilmetil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico ou etil éster de ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-ilmetil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico.

2. Composto da fórmula I, em quaisquer de suas formas estereoisoméricas ou uma mistura de formas estereoisoméricas em qualquer relação, ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, ou um solvato fisiologicamente aceitável de qualquer um deles, de acordo com a reivindicação 1, em que

R^3 e R^5 são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em hidrogênio, (C_1-C_4)-alquila, fenil-(C_1-C_4)-alquil- e fenila.

3. Composto da fórmula I, em quaisquer de suas formas estere-

oisoméricas ou uma mistura de formas estereoisoméricas em qualquer relação, ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, ou um solvato fisiologicamente aceitável de qualquer um deles, de acordo com qualquer uma ou mais das reivindicações 1 e 2, em que

o anel A é um anel ciclo-hexano, um anel benzeno, um anel piridina, um anel piridazina ou um anel tiofeno, em que o anel ciclo-hexano é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em flúor e (C_1-C_4)-alquila, e o anel benzeno, o anel piridina, o anel piridazina e o anel tiofeno são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em halogênio, R^1, HO-, R^1-O-, R^1-C(O)-O-, R^1-$S(O)_2$-O-, R^1-$S(O)_m$-, H_2N-, R^1-NH-, R^1-$N(R^1)$-, R^1-C(O)-NH-, R^1-C(O)-$N(R^{71})$-, R^1-$S(O)_2$-NH-, R^1-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^1-C(O)-, HO-C(O)-, R^1-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^1-NH-C(O)-, R^1-$N(R^1)$-C(O)-, H_2N-$S(O)_2$-, R^1-NH-$S(O)_2$-, R^1-$N(R^1)$-$S(O)_2$-, NC- e O_2N-;

Y é escolhido da série consistindo em S, $C(R^{12})=C(R^{13})$, e $C(R^{15})=N$;

Z é $C(R^{16})$.

4. Composto da fórmula I, em quaisquer de suas formas estereoisoméricas ou uma mistura de formas estereoisoméricas em qualquer relação, ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, ou um solvato fisiologicamente aceitável de qualquer um deles, de acordo com qualquer uma ou mais das reivindicações 1 a 3, em que

o anel A é um anel benzeno, um anel piridina, um anel pirazina ou tiofeno cujos anéis são todos opcionalmente substituídos por um ou dois substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em halogênio, (C_1-C_4)-alquila e (C_1-C_4)-alquil-O-;

Y é escolhido da série consistindo em S, $C(R^{12})=C(R^{13})$ e $C(R^{15})=N$;

Z é $C(R^{16})$;

R^3 e R^5 são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em hidrogênio e (C_1-C_4)-alquila;

R^4 e R^6 são hidrogênio;

R^{12}, R^{13}, R^{15} e R^{16} são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em hidrogênio, halogênio (C_1-C_4)-alquila, (C_1-C_4)-alquil-O- e NC-;

R^{20} é hidrogênio.

5. Composto da fórmula I, em quaisquer de suas formas estereoisoméricas ou uma mistura de formas estereoisoméricas em qualquer relação, ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, ou um solvato fisiologicamente aceitável de qualquer um deles, de acordo com qualquer uma ou mais das reivindicações 1 a 4, em que

R^{21} é escolhido da série consistindo em hidrogênio, halogênio, (C_1-C_4)-alquila, HO-(C_1-C_4)-alquil-, (C_1-C_4)-alquil-O-, (C_1-C_4)-alquil-$S(O)_m$-, H_2N-, (C_1-C_4)-alquil-NH-, di$((C_1-C_4)$-alquil)N-, (C_1-C_4)-alquil-C(O)- e NC-;

R^{22} é um grupo da fórmula II;

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

R^{23} é uma ligação direta ou uma cadeia consistindo em 2, 3 ou 4 membros de cadeia dos quais 0 ou 1 membro de cadeia é membro de cadeia hetero escolhido da série consistindo em $N(R^{25})$, O, S, S(O) e $S(O)_2$, e os outros membros de cadeia são grupos idênticos ou diferentes $C(R^{26})(R^{26})$, em que dois grupos adjacentes $C(R^{26})(R^{26})$ podem ser conectados a cada outro por uma ligação dupla ou uma ligação tripla.

6. Composto da fórmula I, em quaisquer de suas formas estereoisoméricas ou uma mistura de formas estereoisoméricas em qualquer relação, ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, ou um solvato fisiologicamente aceitável de qualquer um deles, de acordo com qualquer uma ou mais das reivindicações 1 a 5, em que

R^{24} é um anel monocíclico de 3 membros a 7 membros ou um anel bicíclico de 7 membros a 10 membros, cujos anéis são saturados ou insaturados e contêm 0, 1 ou 2 membros de heteroanel idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em N, $N(R^{32})$, O, S, S(O) e $S(O)_2$, e cujos anéis são opcionalmente substituídos em átomos de anel de carbono por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo

em halogênio, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, H_2N-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-NH-, H_2N-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-NH-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, R^{33}-$N(R^{33})$-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)-, NC-, oxo, fenila e Het;

R^{32} é escolhido da série consistindo em hidrogênio, R^{35}, R^{35}-C(O)-, R^{35}-O-C(O)- e fenila.

7. Composto da fórmula I, em quaisquer de suas formas estereoisoméricas ou uma mistura de formas estereoisoméricas em qualquer relação, ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, ou um solvato fisiologicamente aceitável de qualquer um deles, de acordo com qualquer uma ou mais das reivindicações 1 a 6, em que

o anel A é um anel benzeno, um anel piridina, um anel pirazina ou tiofeno cujos anéis são todos opcionalmente substituídos por um ou dois substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em halogênio, $(C_1$-$C_4)$-alquila e $(C_1$-$C_4)$-alquil-O-;

Y é escolhido da série consistindo em S, $C(R^{12})=C(R^{13})$ e $C(R^{15})=N$;

Z é $C(R^{16})$;

R^3 e R^5 são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em hidrogênio e $(C_1$-$C_4)$-alquila;

R^4 e R^6 são hidrogênio;

R^{12}, R^{13}, R^{15} e R^{16} são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em hidrogênio, halogênio $(C_1$-$C_4)$-alquila, $(C_1$-$C_4)$-alquil-O- e NC-;

R^{20} é hidrogênio;

R^{21} é escolhido da série consistindo em hidrogênio, halogênio, $(C_1$-$C_4)$-alquila, HO-$(C_1$-$C_4)$-alquil-, $(C_1$-$C_4)$-alquil-O-, $(C_1$-$C_4)$-alquil-$S(O)_m$-, H_2N-, $(C_1$-$C_4)$-alquil-NH-, di$((C_1$-$C_4)$-alquil)N-, $(C_1$-$C_4)$-alquil-C(O)- e NC-;

R^{22} é um grupo da fórmula II;

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

R^{23} é uma ligação direta ou uma cadeia consistindo em 2, 3 ou 4

membros de cadeia dos quais 0 ou 1 membro de cadeia é membro de cadeia hetero escolhido da série consistindo em $N(R^{25})$, O, S, S(O) e $S(O)_2$, e os outros membros de cadeia são grupos idênticos ou diferentes $C(R^{26})(R^{26})$, em que dois grupos adjacentes $C(R^{26})(R^{26})$ podem ser conectados a cada outro por uma ligação dupla ou uma ligação tripla;

R^{24} é um anel monocíclico de 3 membros a 7 membros ou um anel bicíclico de 7 membros a 10 membros, cujos anéis são saturados ou insaturados e contém 0, 1 ou 2 membros de heteroanel idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em N, $N(R^{32})$, O, S, S(O) e $S(O)_2$, cujo anel é opcionalmente substituído em átomos de anel de carbono por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em halogênio, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-C(O)-$N(R^{71})$-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-$N(R^{71})$-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)-, NC-, oxo, fenila e Het;

R^{32} é escolhido da série consistindo em hidrogênio, R^{35}, R^{35}-C(O)-, R^{35}-O-C(O)- e fenila.

8. Composto da fórmula I, em quaisquer de suas formas estereoisoméricas ou uma mistura de formas estereoisoméricas em qualquer relação, ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, ou um solvato fisiologicamente aceitável de qualquer um deles, de acordo com qualquer uma ou mais das reivindicações 1 a 7, em que

o anel A é um anel benzeno que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em halogênio, $(C_1$-$C_4)$-alquila e $(C_1$-$C_4)$-alquil-O-;

Y é $C(R^{12})=C(R^{13})$;

Z é $C(R^{16})$;

R^3, R^4, R^5 e R^6 são hidrogênio;

R^{12}, R^{13} e R^{16} são independentemente um do outro escolhidos da série consistindo em hidrogênio, halogênio, $(C_1$-$C_4)$-alquila, $(C_1$-$C_4)$-alquil-O- e NC-;

R^{20} é hidrogênio;

R^{21} é escolhido da série consistindo em hidrogênio, halogênio, (C_1-C_4)-alquila, HO-(C_1-C_4)-alquil-, (C_1-C_4)-alquil-O-, (C_1-C_4)-alquil-$S(O)_m$-, (C_1-C_4)-alquil-C(O)- e NC-;

R^{22} é um grupo da fórmula II;

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

R^{23} é uma ligação direta ou uma cadeia consistindo em 2, 3 ou 4 membros de cadeia dos quais 0 ou 1 membro de cadeia é membro de cadeia hetero escolhido da série consistindo em $N(R^{25})$, O, S, S(O) e $S(O)_2$, e os outros membros de cadeia são grupos idênticos ou diferentes $C(R^{26})(R^{26})$;

R^{24} é um anel benzeno que é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos da série consistindo em halogênio, R^{33}, HO-, R^{33}-O-, R^{33}-$S(O)_m$-, H_2N-, R^{33}-NH-, R^{33}-$N(R^{33})$-, R^{33}-C(O)-NH-, R^{33}-$S(O)_2$-NH-, HO-C(O)-, R^{33}-O-C(O)-, H_2N-C(O)-, R^{33}-NH-C(O)-, R^{33}-$N(R^{33})$-C(O)- e NC-;

contanto que o número total de átomos de C, N, O e S que está presente nos dois grupos R^{23} e R^{24}, é pelo menos 5;

R^{25} é escolhido da série consistindo em hidrogênio e (C_1-C_4)-alquila;

R^{26}, independentemente de cada outro grupo R^{26}, é escolhido da série consistindo em hidrogênio, flúor, (C_1-C_4)-alquila e HO-, ou dois dos grupos R^{26} que são ligados ao mesmo átomo de carbono na cadeia, juntamente com o átomo de carbono transportando-os, formam um anel ciclopropano;

R^{33} é, independentemente de cada outro grupo R^{33}, escolhidos da série consistindo em (C_1-C_4)-alquila, (C_3-C_7)-cicloalquila e (C_3-C_7)-cicloalquil-(C_1-C_2)-alquil-, que são todos opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes R^{70};

R^{50} é escolhido da série consistindo em R^{51}-O- e R^{52}-$N(R^{53})$-;

R^{51} é escolhido da série consistindo em hidrogênio e (C_1-C_4)-alquila;

R^{52} é escolhido da série consistindo em hidrogênio e (C_1-C_4)-alquila;

R^{53} é escolhido da série consistindo em hidrogênio e (C_1-C_4)-alquila;

R^{70} é escolhido da série consistindo em HO- e R^{71}-O-;

R^{71} é (C_1-C_4)-alquila;

m, independentemente de cada outro número m, é um número inteiro escolhidos da série consistindo em 0 e 2;

cicloalquila, independentemente de cada outro grupo cicloalquila, e independentemente de quaisquer outros substituintes na cicloalquila, é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes idênticos ou diferentes escolhidos de flúor e (C_1-C_4)-alquila;

alquila, independentemente de cada outro grupo alquila, e independentemente de quaisquer outros substituintes on alquila, é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes flúor.

9. Composto da fórmula I, em quaisquer de suas formas estereoisoméricas ou uma mistura de formas estereoisoméricas em qualquer relação, ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, ou um solvato fisiologicamente aceitável de qualquer um deles, de acordo com qualquer uma ou mais das reivindicações 1 a 7, escolhidos de

Ácido 2-[4-metilsulfanil-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

Ácido 2-[4-acetil-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[4-etil-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[4-etóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-{4-metóxi-3-[2-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)-etóxi]-benzoilamino}-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[4-metóxi-3-(1-m-tolil-ciclopropilmetóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-{3-[2-(3-ciano-fenil)-etóxi]-4-metóxi-benzoilamino}-indano-2-carboxílico,

ácido 5-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-5,6-di-hidro-4H-ciclo-penta[c]tiofeno-5-carboxílico,

ácido 5-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-5,6-di-hidro-4H-ciclo-penta[b]tiofeno-5-carboxílico,

ácido 2-{[5-acetil-4-(2-m-tolil-etóxi)-tiofeno-2-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[3-fluoro-4-metóxi-5-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolilóxi-etil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[4-metóxi-3-(3-m-tolil-propil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 5-fluoro-2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-5,6-dimetil-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[4-ciano-3-(2-m-tolil-etóxi)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etilamino)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-{3-[2-(3-cloro-fenil)-etóxi]-4-metil-benzoilamino}-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[4-metóxi-3-(2-m-tolil-etilsulfanil)-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[3-(2-m-tolil-etóxi)-4-trifluorometil-benzoilamino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-{3-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-etóxi]-4-trifluorometil-benzoilamino}-indano-2-carboxílico,

ácido 2-(3-{2-[3-(2-hidróxi-etil)-fenil]-etóxi}-4-metóxi-benzoilamino)-indano-2-carboxílico,

ácido 2-{[6-metóxi-5-(2-m-tolil-etóxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[(3'-metanossulfonilamino-6-metóxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[(3'-dimetilaminossulfonilamino-6-metóxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[(6-metóxi-3'-trifluorometóxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[(3'-cianometil-6-metóxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico,

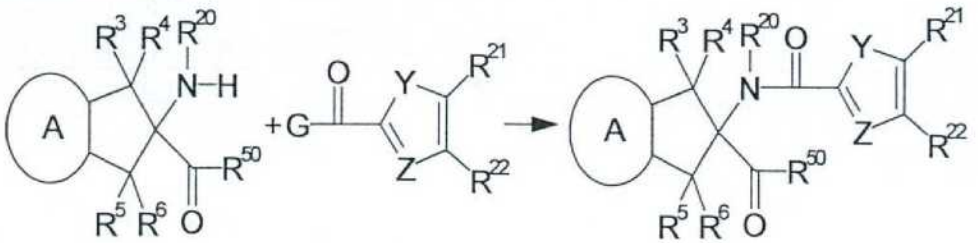
ácido 2-[(3'-isopropil-6-metóxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-[(3'-cloro-6-metóxi-2'-metil-bifenil-3-carbonil)-amino]-indano-2-carboxílico,

ácido 2-{[5-(3-cloro-fenil)-6-metóxi-piridina-3-carbonil]-amino}-indano-2-carboxílico, e

ácido 2-[3-(2,2-difluoro-2-fenil-etóxi)-4-metóxi-benzoilamino]-indano-2-carboxílico.

10. Processo para a preparação de um composto da fórmula I ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo ou a fisiologicamente solvato de qualquer um deles como definido em qualquer uma ou mais das reivindicações 1 a 9, compreendendo reagir um composto da fórmula III com um composto da fórmula IV,



III IV I

em que o anel A e os grupos Y, Z, R^3 a R^6, R^{20} a R^{22} e R^{50} nos compostos das fórmulas III e IV são definidos como nos compostos da fórmula I e adicionalmente grupos funcionais podem estar presentes em forma

protegida ou na forma de um grupo precursor, e o grupo G no composto da fórmula IV é HO-, (C_1-C_4)-alquil-O- ou halogênio.

11. Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma ou mais das reivindicações 1 a 9, ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo ou um solvato fisiologicamente aceitável de qualquer um deles para uso como um produto farmacêutico.

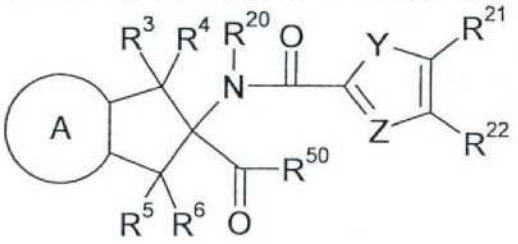
12. Composição farmacêutica, que compreende pelo menos um composto da fórmula I de acordo com qualquer uma ou mais das reivindicações 1 a 9, ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo ou um solvato fisiologicamente aceitável de qualquer um deles e um veículo farmaceuticamente aceitável.

13. Uso de um composto da fórmula I, como definido em qualquer uma ou mais das reivindicações 1 a 9, ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo ou um solvato fisiologicamente aceitável de qualquer um deles, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de doenças cardiovasculares, insuficiência cardíaca, cardiomiopatia, infarto do miocárdio, remodelagem miocárdica, remodelagem vascular, hipertensão, aterosclerose, doença oclusiva arterial periférica, restenose, trombose, distúrbios de permeabilidade vascular, doenças inflamatórias, artrite reumatoide, osteoartrite, doenças renais, necrose papilar renal, insuficiência renal, doenças pulmonares, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, síndrome da angústia respiratória aguda, doenças imunológicas, doenças alérgicas, crescimento de tumor, metástase, doenças metabólicas, doenças fibróticas, fibrose pulmonar, fibrose cardíaca, fibrose vascular, fibrose perivascular, fibrose renal, fibrose hepática, condições de pele fibrosantes, psoríase, dor, prurido, dano de isquemia/reperfusão retinal, degeneração macular, distúrbios psiquiátricos, doenças neurodegenerativas, distúrbios nervosos cerebrais, distúrbios nervosos periféricos, distúrbios endócrinos, hipertireoidismo, distúrbios de cicatrização ou distúrbios de cicatrização de ferimento, ou para a cardioproteção ou renoproteção.

RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADOS DE ÁCIDO CICLOPENTANOCARBOXÍLICO FUNDIDO SUBSTITUÍDO POR ACILAMINO E SEU USO C PRODUTOS FARMACÊUTICOS".**

A presente invenção refere-se a compostos da fórmula I,



I

em que A, Y, Z, R^3 a R^6, R^{20} a R^{22} e R^{50} têm os significados indicados nas reivindicações, que são compostos ativos farmacêuticos valiosos. Especificamente, eles são inibidores do receptor de gene de diferenciação endotelial 2 (Edg-2, EDG2), que é ativado por ácido lisofosfatídico (LPA) e é também denominado como receptor LPA_1, e são úteis para o tratamento de doenças tal como aterosclerose, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca, por exemplo. A invenção também se refere a processos para a preparação dos compostos da fórmula I, seu uso e composições farmacêuticas compreendendo-os.