

En F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

05-10038

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO Bicicloalquienilaminas aciladas heteroaril-
condensadas y su uso como compuestos farmaceu-
ticos.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/435 A61P9/00

71. SOLICITANTE Novartis Pharma Deutschland GmbH

DOMICILIO Frankfurt am Main, Alemania

74. APODERADO Gustavo Hollmann Restrepo

22. BOGOTA, D.C., 4 de febrero de 2005

SS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

fecha **ENTRADA EN FASE NACIONAL** **7-Marzo-2005**

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **AYENTIS PHARMA DEUTSCHLAND**
GMBH
Dirección: **Brüningstrasse 50,**
65929 Frankfurt am Main, Alemania
Nacionalidad o Domicilio: **Frankfurt am Main,**
Lugar de Constitución: **Alemania**
Alemania
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

③
REPRESENTANTE
O APODERADO

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

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☒

Cual

Número **2.878.023** TP **5903**

④
INVENTOR (ES)
(72)

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

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2003/008103** Fecha **Julio 24 de 2003** ✓

Publicación Internacional No. **WO 2004/014372 A1** Fecha **Febrero 19 de 2004** ✓

⑥ Título (54) **CICLOALQUENILAMINAS ACILADAS HETEROARIL-CONDENSADAS Y SU USO**
COMO COMPUESTOS FARMACEUTICOS.

⑦ Clasificación Internacional (51) **A61K 31/435**

⑧ **PRIORIDAD:**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Europa

(32) Fecha

Agosto 7, 2002

(31) Numero de Solicitud

02017586.5

⑨

Comprobante de pago No. **05-8,351**

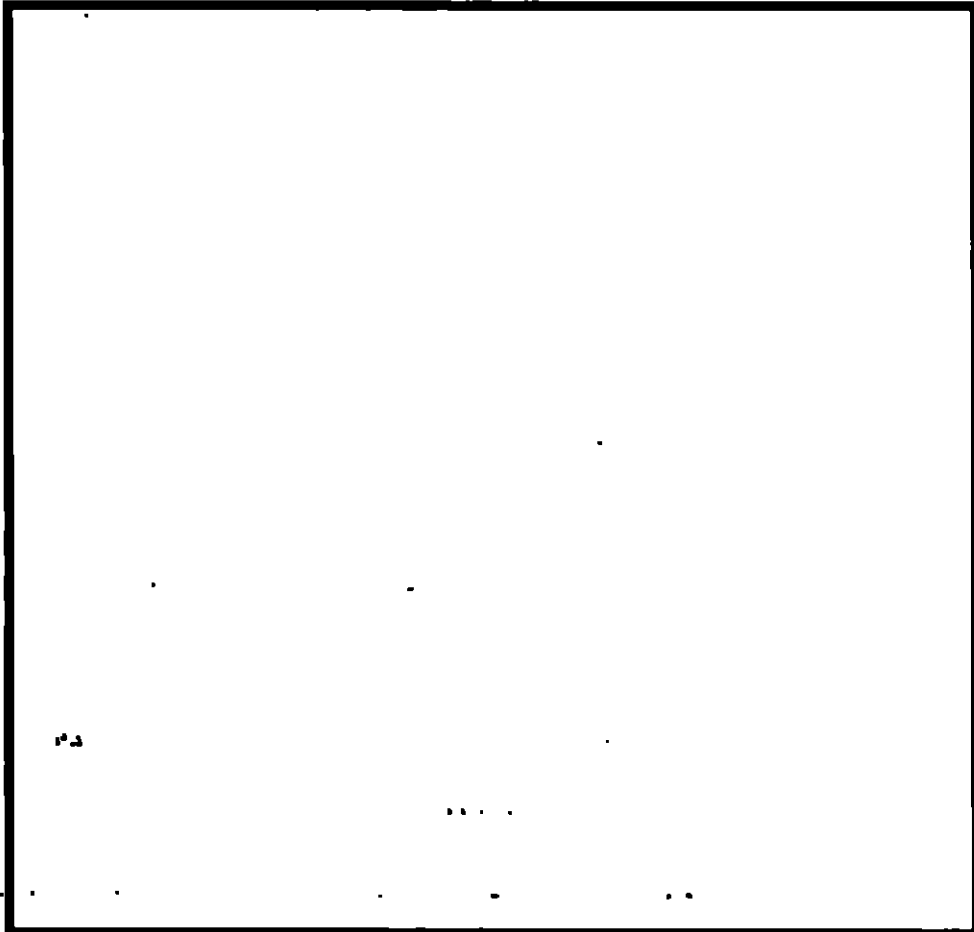
Fecha **Febrero 3 de 2005**

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

ANEXOS

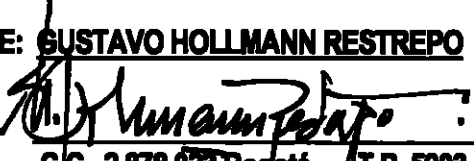
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de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

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA: 

C.C. 2.878.023 Bogotá T.P. 5903

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

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
WOHLFART Paulus	Bertolt-Brecht-Ring 16c,	64625 Bensheim, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia formulario PCT/RO/101 correspondiente a la presentación de la solicitud internacional.

Copia formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad.

HOLLMANN RESTREPO

ABOGADOS LTDA.

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS

FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

acting on behalf of and representing

Company's
Name

Aventis Pharma
Deutschland GmbH

Company's
Details

domiciliado in
D-65926 Frankfurt am Main
Germany

hereby appoint/s

G. Hollmann Restrepo

Leave blank

domiciliado in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public office or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all other necessary 'legal' faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm in my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointments as judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in Frankfurt..am Main

On this 11th day of February 2000

(Dr. Markus Jacobi.)
- Prokurist -

Signature(s)
Firma(s)

Yo(nosotros)

Dr. Markus Jacobi y
Dr. Hans-Jürgen Fischer

obrando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

nombre(amos) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en la Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308.

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente; 1) Para recibir de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y cambios, así como sus traspaños, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a actividades de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicando y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento dando ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero

de 2000

(Dr. Hans-Jürgen Fischer)
- Authorized Signatory -

C NSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies: that the preceding signature(s) reading

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

is (are) authentic; that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Prokurist
Authorized Signatory

Corporation
Company's

of Aventis Pharma Deutschland GmbH

that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists and is organized in

D-65926 Frankfurt am Main
Fed. Rep. of Germany
in accordance with the laws of

Fed. Rep. of Germany

All the foregoing facts are known to the Consul due to his having examined the respective documents to which he, the Consul, attests.

Signed in
Frankfurt am Main

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascrito Cónsul certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe y está organizada en

conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en

El de

de 19



No. 10 of the Urkundenrolle 2000

It is officially certified
hereby that

Die umstehenden heute vor
mir anerkannten Unterschriften der

1. Dr. Markus Jacobi, D-60385 Frankfurt am Main
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt

personally known to me -
have signed this document.

- persönlich bekannt -
werden hiermit beglaubigt.

At the same time it is
confirmed, that the person
mentioned sub 1. according
to the Commercial Register
which has been inspected
by the Notary Public today
as Prokurist is entitled
to jointly with an other
authorized person sign for
and represent in legally
binding manner the

Gleichzeitig wird bestätigt,
daß die zu 1. genannte
Person laut Eintragung im
Handelsregister, das vom
Notar heute eingesehen
wurde, als Prokurist mit
einem anderen Zeichnungsbe-
rechtigten zeichnungs- und
vertretungsberechtigt ist
für die

Aventis Pharma Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main

and the person mentioned
sub 2. is authorized accor-
ding to the Authorization
of June 2, 1997 to act as
proxy and to represent
said company in legally
binding manner together
with an other authorized
person of this company.

und der zu 2. Genannte
aufgrund der vorliegenden
Handlungsvollmacht
2. Juni 1997 Handl-
tigt und dgl.
anderen Zeic-
ten der Fir-
tretung dies-
tigt ist.



Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000

[Signature]
Notary Public
N o t a r

Kostenberechnung

Geschäftswert: DM 10.000,--

Gebühr §§ 141, 32, 45 KostO

Gebühr § 150 I KostO

16% Mehrwertsteuer

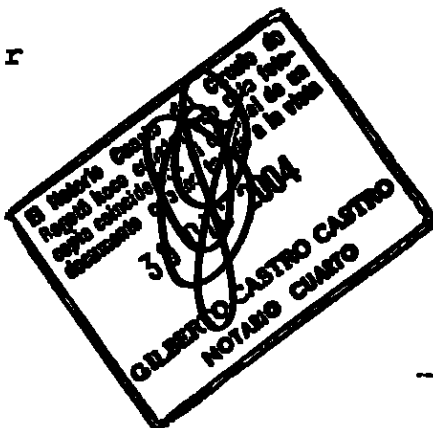
DM 20,--

DM 20,--

DM 6,40

DM 46,40

N o t a r

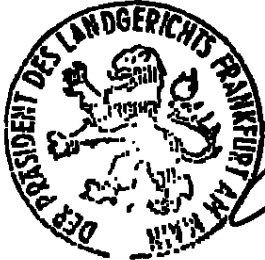


Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Dr. Hans Christoph Reil
und die Echtheit des beigefügten Dienst-
stempels wird hiermit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
befähigt war.

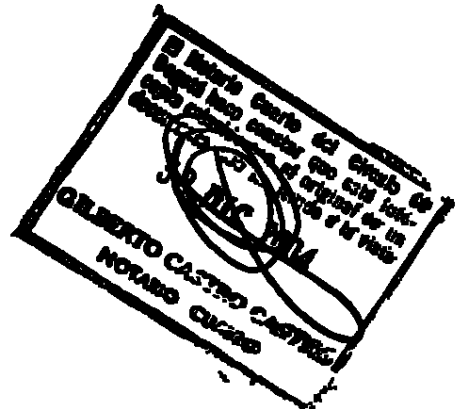
Frankfurt am Main, den 27. 2. 00

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung



Schlitz





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5963050 * Fax: 49-69-5962080

0739

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

Que el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Aventis Pharma Deutschland GmbH con sede en Frankfurt am Main, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los señores Dr. Markus Jacobi y Dr. Hans-Jürgen Fischer, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor Notario Dr. Hans Christoph Beil, son sus representantes legales en este país.

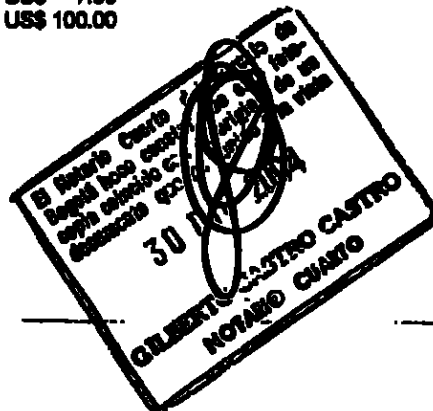
Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA



Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

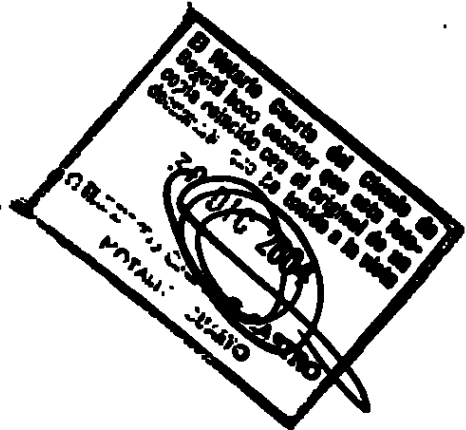
Alzola
17351

Pedro Sosa
FIRMA AFILIADO
DOCUMENTO RESERVA
LAS FIRMAS SON INDICADAS

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 21 APO 20

Moyana
DELEGACIONES
SECRETARIA D.E.



Traducción oficial del alemán de la autenticación y legalización de firmas del poder que AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH domiciliada en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, otorga a Gustavo Hollmann Restrepo.

Registro Notarial No. 10 para el año 2000

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, reconocidas en presencia mía como propias por:

1. Dr. Markus Jakobi, D-60385 Frankfurt am Main,
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt,

a quienes yo, el suscrito Notario, conozco personalmente.

Al mismo tiempo se confirma que, de conformidad con el correspondiente Registro Comercial revisado el día de hoy por el Notario, la persona señalada en 1. está autorizada en su calidad de Apoderado para representar conjuntamente con otro Apoderado a la compañía Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciliada en D-65926 Frankfurt am Main,

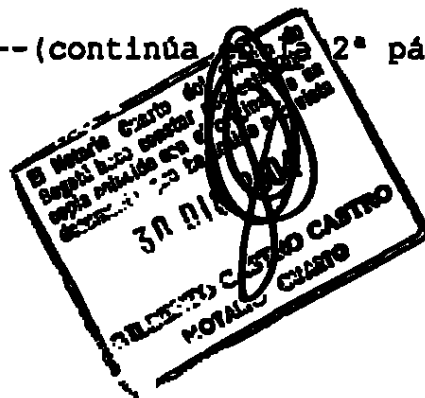
y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2. Está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

Frankfurt am Main, 11 de Febrero del 2000

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)

----- (continúa en 2ª página) -----



Nota de gastos:

Valor del negocio = DM 10.000,--

Impuesto Articulos 141, 32, 45 Disp. Impuestos	DM 20,--
Impuesto Artículo 150 I Disposición Impuestos	DM 20,--
16% Impuesto sobre el Valor Agregado	DM 6,40
Total	DM 46,40

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO (firma)

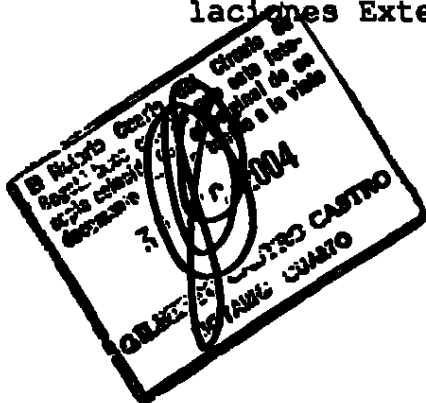
Se confirma mediante este documento la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Hans Christoph Beil en Frankfurt am Main, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Frankfurt am Main, 17.2.2000

Schlitz, Representante del Presidente Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)

El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 137357 el día 21 de Marzo del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.



AD LF WATZKE

AD LF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 February 2004 (19.02.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/014372 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/435, C07D 221/04, 401/12, 403/12, 407/12, A61P 9/00

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/008103

(22) International Filing Date: 24 July 2003 (24.07.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
02017586.5 7 August 2002 (07.08.2002) EP

(71) Applicant: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningsstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(72) Inventors: STROBEL, Hartmut; Erlenweg 22, 65835
Liederbach (DE). WOHLFART, Paulus; Bertolt-Brecht-
Ring 16c, 64625 Bensheim (DE).

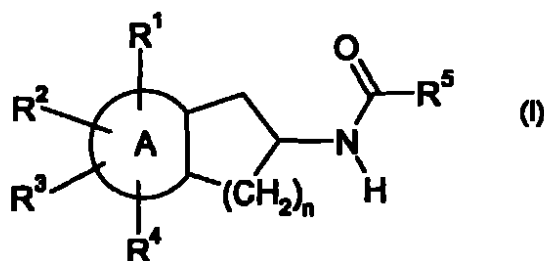
(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,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

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

Published:
— with international search report

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

(54) Title: ACYLATED, HETEROARYL-CONDENSED CYCLOALKENYLAMINES AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS



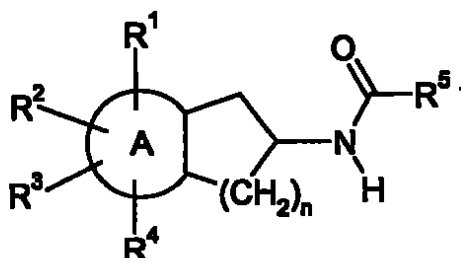
(57) Abstract: The present invention relates to acylated, heteroaryl-condensed cycloalkenylamines of the formula I, (I) in which A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and n have the meanings indicated in the claims. The compounds of formula I are valuable pharmacologically active compounds which are useful in the treatment of various disease states including cardiovascular disorders such as atherosclerosis, thrombosis, coronary artery disease, hypertension and cardiac insufficiency. They upregulate the expression of the enzyme endothelial nitric oxide (NO) synthase and can be applied in conditions in which an increased

expression of said enzyme or an increased NO level or the normalization of a decreased NO level is desired. The invention furthermore relates to processes for the preparation of compounds of the formula I, their use, in particular as active ingredients in pharmaceuticals, and pharmaceutical preparations comprising them.

WO 2004/014372 A1

Acylated, heteroaryl-condensed cycloalkenylamines and their use as pharmaceuticals

The present invention relates to acylated, heteroaryl-condensed cycloalkenylamines of the formula I,



in which A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and n have the meanings indicated below. The compounds of formula I are valuable pharmaceutically active compounds which are useful in the treatment of various disease states including cardiovascular disorders such as atherosclerosis, thrombosis, coronary artery disease, hypertension and cardiac insufficiency. They upregulate the expression of the enzyme endothelial nitric oxide (NO) synthase and can be applied in conditions in which an increased expression of said enzyme or an increased NO level or the normalization of a decreased NO level is desired. The invention furthermore relates to processes for the preparation of compounds of the formula I, their use, in particular as active ingredients in pharmaceuticals, and pharmaceutical preparations comprising them.

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

Endothelial NO synthase is subject to physiological and pathophysiological regulation both at the transcriptional and at the post-transcriptional level. Enzyme already present in the endothelium may undergo calcium-dependent and calcium-independent activation through phosphorylation of specific amino acids, but also by direct

interactions with specific proteins. Stimulators of this, usually transient, NO release are, extracellular arginine, 17β -estrogen and the mechanical stimulus exerted on the luminal surface of the endothelium by the blood flow (shear stress). The latter additionally leads to regulation of eNOS at the transcriptional level. Thus, for example, Sessa et al. (Circ. Research 74 (1994) 349) were able by means of exercise training and the increase in shear stress associated therewith to obtain a marked increase in eNOS.

Whether regulation at the post-transcriptional level is relevant in vivo, has not been unambiguously proven. Thus, for example, administration of a high arginine dose is followed by only a transient improvement in the endothelium-dependent vasorelaxation in patients with coronary heart disease.

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

The current assumption therefore is that the transcriptional and post-transcriptional mechanisms of eNOS regulation are seriously disturbed in a large number of disorders, especially in cardiovascular disorders. Even in very early stages of a wide variety of cardiovascular disorders it is possible for a dysfunction of this type in the endothelium lining the blood vessels to lead to a deficiency of bioactive NO, which is manifested as the disorder progresses in the form of measurable pathophysiological and morphological changes. Thus, critical steps in early atherogenesis are speeded up by a decrease in endothelial NO release, such as, for example, the oxidation of low density lipoproteins, the recruitment and deposition of monocytes in the intima of

vessels, and the proliferation of intimal cells. A consequence of atherogenesis is the formation of plaques on the inside of the blood vessels, which may in turn lead, through a diminution in the shear stress, to a further decrease in endothelial NO release and a further deterioration in the pathology. Since endothelial NO is also a vasodilator, a decrease thereof frequently also leads to hypertension, which may, as an independent risk factor, cause further organ damage.

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

Some low molecular weight compounds which, in cell cultures, may lead to a direct effect on eNOS transcription and expression are disclosed in the literature. The statins which have already been mentioned are, however, the only substances for which it has been possible to date to show such an increase in eNOS in vivo as a side effect. But in view of the known range of side effects of this class of substances it is unclear how far this effect is present in a toxicologically unproblematic dose.

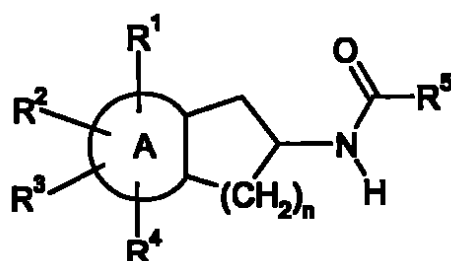
Liao et al. claim in WO 99/47153 and WO 00/03746 the use of rhoGTPase inhibitors and agents which influence the organization of the actin cytoskeleton for increasing eNOS in endothelial cells and for the therapy of various disorders such as, for example, stroke or pulmonary hypertension without, however,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

WO 02/064146, WO 02/064545, WO 02/064565 and WO 02/064546 disclose acylated, benzo-condensed cycloalkenylamines which upregulate eNOS expression in endothelial cells and are useful pharmaceutically active ingredients for the treatment of various diseases, but there is an ongoing need for further eNOS expression enhancers

with a favorable property profile. The present invention satisfies this need by providing the compounds of the formula I and methods of using them.

Certain acylated cycloalkenylamines condensed to an imidazole ring which bind to the histamine H3 receptor and are useful, for example, for the treatment of overweight and obesity, are disclosed in WO 01/68652. JP 08/325234 discloses cycloalkenylamines condensed to an imidazole ring which carry a 2-alkoxy-4-amino-5-halobenzoyl substituent on the amino group and are 5-HT-4 receptor agonists useful, for example, for the treatment of schizophrenia. EP 1072263 discloses nociceptin antagonists useful as analgesics which include certain acylamino-substituted 5,6,7,8-tetrahydroquinoline derivatives. N-(2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-4-hydroxyquinazolin-6-yl)-3,4-dichlorobenzamide has been described by Koehler et al. in J. Am. Chem. Soc. 80, 5779 (1958).

A subject of the present invention are acylated, heteroaryl-condensed cycloalkenylamines of the formula I,



in any of their stereoisomeric forms and mixtures thereof in any ratio, and the pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein in the formula I:

the ring A, which comprises the two carbon atoms common to the ring A and the cycloalkenyl ring in formula I, is an aromatic 5-membered or 6-membered ring containing 1 or 2 nitrogen atoms as ring heteroatoms, or an aromatic 5-membered ring containing 1 ring heteroatom which is an oxygen atom or a sulfur atom or 2 ring heteroatoms one of which is a nitrogen atom and the other of which is an oxygen atom or a sulfur atom;

R^1 and R^4 are independently from each other selected from the group consisting of: H; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl and C_2 - C_{10} -alkynyl, the substituents of which are selected from the group consisting of F, OH, C_1 - C_8 -alkoxy, C_1 - C_8 -alkylmercapto, -CN, $COOR^6$, $CONR^7R^8$, and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl where the substituents of the phenyl and heteroaryl groups are selected from the group consisting of halogen, -CN, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ; unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl the substituents of which are selected from the group consisting of halogen, -CN, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ; COR^9 , $CONR^{10}R^{11}$, $COOR^{12}$, CF_3 ; halogen; -CN; $NR^{13}R^{14}$; OR^{15} ; $S(O)_mR^{16}$; $SO_2NR^{17}R^{18}$; and NO_2 ; but cannot be halogen, -CN or NO_2 if R^1 or R^4 is bonded to a ring nitrogen atom;

R^2 and R^3 are independently from each other selected from the group consisting of: H; halogen; -CN; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl the substituents of which are selected from the group consisting of OH, phenyl, and heteroaryl; OH; C_1 - C_{10} -alkoxy; phenoxy; $S(O)_mR^{16}$; CF_3 ; -CN; NO_2 ; C_1 - C_{10} -alkylamino; di(C_1 - C_{10} -alkyl)amino; (C_1 - C_8 -alkyl)-CONH-; unsubstituted and at least monosubstituted phenyl-CONH- and phenyl- SO_2 -O- the substituents of which are selected from the group consisting of halogen, -CN, methyl and methoxy; C_1 - C_8 -alkyl- SO_2 -O-; unsubstituted and at least monosubstituted (C_1 - C_8 -alkyl)-CO- the substituents of which are selected from the group consisting of F, di(C_1 - C_3 -alkyl)amino, pyrrolidinyl and piperidinyl; and phenyl-CO- the phenyl part of which is unsubstituted or at least monosubstituted by substituents selected from the group consisting of C_1 - C_3 -alkyl, halogen and methoxy; but cannot be halogen, -CN or NO_2 if R^2 or R^3 is bonded to a ring nitrogen atom;

where, if A is a 6-membered aromatic ring, 2 or 3 of the groups R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are present and are bonded to the carbon atoms in the ring A which are not shared with the cycloalkenyl ring, and, if A is a 5-membered aromatic ring, 1, 2 or 3 of the groups R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are present and are bonded to the carbon atoms in the ring A which are not shared with the cycloalkenyl ring and, in the case of a pyrrole, pyrazole or imidazole ring, to 1 ring nitrogen atom;

R^5 is a group Ar or a group Hetar both of which are unsubstituted or carry one or more identical or different substituents selected from the group consisting of: halogen; -CN; NH_2 ; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl, C_2 - C_{10} -alkynyl, C_1 - C_{10} -alkoxy, C_1 - C_{10} -alkylamino and di(C_1 - C_{10} -alkyl)amino, the substituents of which are selected from the group consisting of F, OH, C_1 - C_8 -alkoxy, aryloxy, C_1 - C_8 -alkylmercapto, NH_2 , C_1 - C_8 -alkylamino and di(C_1 - C_8 -alkyl)amino; C_3 - C_5 -alkandiyl; phenyl; heteroaryl; aryl-substituted or heteroaryl-substituted C_1 - C_4 -alkyl; CF_3 ; NO_2 ; OH; phenoxy; benzyloxy; (C_1 - C_{10} -alkyl)- COO^- ; $S(O)_mR^{20}$; SH; phenylamino; benzylamino; (C_1 - C_{10} -alkyl)- $CONH^-$; (C_1 - C_{10} -alkyl)- $CO-N(C_1$ - C_4 -alkyl)-; phenyl- $CONH^-$; phenyl- $CO-N(C_1$ - C_4 -alkyl)-; heteroaryl- $CONH^-$; heteroaryl- $CO-N(C_1$ - C_4 -alkyl)-; (C_1 - C_{10} -alkyl)- CO^- ; phenyl- CO^- ; heteroaryl- CO^- ; CF_3 - CO^- ; $-OCH_2O^-$; $-OCF_2O^-$; $-OCH_2CH_2O^-$; $-CH_2CH_2O^-$; $COOR^{21}$; $CONR^{22}R^{23}$; $C(NH)-NH_2$; $SO_2NR^{24}R^{25}$; $R^{26}SO_2NH^-$; $R^{27}SO_2N(C_1$ - C_8 -alkyl)-; and a residue of a saturated or at least monounsaturated aliphatic; monocyclic 5-membered to 7-membered heterocycle containing 1, 2 or 3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, which heterocycle can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy, OH, oxo and CF_3 , where said heterocycle can optionally be condensed to the said group Ar or the said group Hetar, wherein all aryl, heteroaryl, phenyl, aryl-containing, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said group Ar or the said group Hetar, can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen, -CN, C_1 - C_3 -alkyl, OH, C_1 - C_3 -alkoxy, and CF_3 ;

R^6 is selected from the group consisting of:

H; C_1 - C_{10} -alkyl which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of F, C_1 - C_8 -alkoxy and di(C_1 - C_8 -alkyl)amino; aryl-(C_1 - C_4 -alkyl)- and heteroaryl-(C_1 - C_4 -alkyl)- both of which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy and di(C_1 - C_8 -alkyl)amino;

R^7 is selected from the group consisting of:

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

5 C₁-C₃-alkoxy and CF₃;

R⁸ is H or C₁-C₁₀-alkyl;

R⁹ is selected from the group consisting of:

10 C₁-C₁₀-alkyl which can be substituted by one or more substituents from the group consisting of F, C₁-C₄-alkoxy and di(C₁-C₃-alkyl)amino; and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl the substituents of which are selected from the group consisting of C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, halogen, -CN and CF₃;

15 R¹⁰, independently from R⁷, is defined as R⁷;

R¹¹, independently from R⁸, is defined as R⁸;

R¹², independently from R⁸, is defined as R⁸;

20

R¹³ is selected from the group consisting of:

H; C₁-C₈-alkyl; unsubstituted and substituted phenyl, benzyl, heteroaryl, (C₁-C₈-alkyl)-CO-, phenyl-CO-, and heteroaryl-CO-, the substituents of which are selected from the group consisting of halogen, -CN, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃, wherein one or

25 more of these substituents can be present;

R¹⁴, independently from R¹³, is defined as R¹³;

R¹⁵ is selected from the group consisting of:

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

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

R¹⁶ is selected from the group consisting of:

- 5 C₁-C₁₀-alkyl which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of F, OH, C₁-C₈-alkoxy, aryloxy, C₁-C₈-alkylmercapto, C₁-C₈-alkylamino and di(C₁-C₈-alkyl)amino; CF₃; and substituted and unsubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogen, -CN, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃, wherein one or more of these
10 substituents can be present;

R¹⁷, independently from R⁷, is defined as R⁷;

R¹⁸, independently from R⁸, is defined as R⁸;

15

R¹⁹, independently from R¹⁶, is defined as R¹⁶;

R²⁰, independently from R¹⁶, is defined as R¹⁶;

20 R²¹, independently from R⁸, is defined as R⁸;

R²², independently from R⁷, is defined as R⁷;

R²³, independently from R⁸, is defined as R⁸;

25

R²⁴, independently from R⁷, is defined as R⁷;

R²⁵, independently from R⁸, is defined as R⁸;

30 R²⁶, independently from R¹⁶, is defined as R¹⁶;

R²⁷, independently from R¹⁶, is defined as R¹⁶;

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

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

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

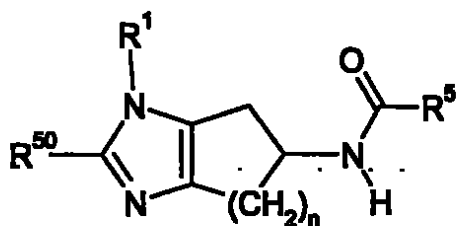
10

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

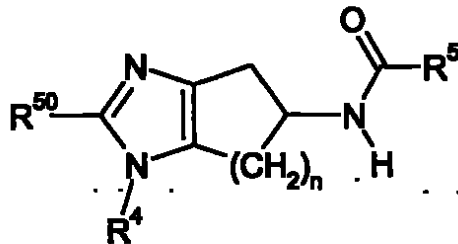
m is 0, 1 or 2;

- 15 n is 1, 2 or 3;

with the proviso that compounds of the formulae



and

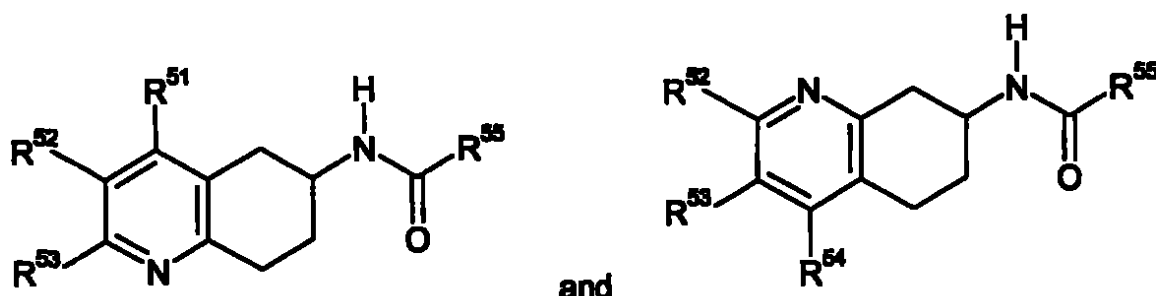


20

are excluded in which R^{50} is selected from hydrogen, unsubstituted C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoxy, unsubstituted C_1 - C_6 -alkylthio, halogen, -CN, CF_3 , OH, amino, C_1 - C_6 -alkylamino and di(C_1 - C_6 -alkyl)amino;

- 25 and compounds of the formulae

10



are excluded in which R^{51} , R^{52} , R^{53} and R^{54} are selected from hydrogen, unsubstituted or hydroxy-substituted C_1 - C_6 -alkyl, halogen, amino, C_1 - C_6 -alkylamino and di(C_1 - C_6 -alkyl)amino, and R^{55} is unsubstituted or substituted phenyl, thienyl, furyl, pyrrolyl or oxazolyl;

and the compound N-(2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-4-hydroxyquinazolin-6-yl)-3,4-dichlorobenzamide is excluded.

10

If groups or substituents in the compounds of the formula I such as, for example, aryl, heteroaryl, alkyl etc., can be present several times, they all independently from each other have the meanings indicated and can hence, in each individual case, be identical with or different from each other. As an example the di(C_1 - C_{10} -alkyl)amino group may be mentioned in which the alkyl substituents can be identical or different. When a group in the compounds of the formula I can be at least monosubstituted, or when it carries one or more substituents, it can be substituted, for example, by one, two, three, four or five substituents. When a group is substituted by two or more substituents, the substituents can be identical or different from each other.

20

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

25

Examples of alkyl groups are methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, the n-isomers of these residues, isopropyl, isobutyl, isopentyl, sec-butyl, tert-butyl, neopentyl, 3,3-dimethylbutyl. The term alkyl here also expressly includes cycloalkyl groups and cycloalkyl-alkyl- groups, i. e., alkyl substituted by cycloalkyl.

which groups contain at least three carbon atoms. Examples of such cycloalkyl residues are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl. All cycloalkyl groups can be substituted by one or more identical or different C₁-C₄-alkyl residues, in particular by methyl. Examples of substituted cycloalkyl residues are 4-methylcyclohexyl, 4-tert-butylcyclohexyl or 2,3-dimethylcyclopentyl. Furthermore, unless stated otherwise, the term alkyl here also includes unsubstituted alkyl residues as well as alkyl residues which are substituted by one or more, for example 1, 2, 3 or 4, identical or different residues, for example aryl groups. In substituted alkyl residues, for example arylalkyl-, hydroxyalkyl- such as hydroxy-(C₁-C₃)-alkyl- or alkoxyalkyl- such as C₁-C₄-alkyl-O-(C₁-C₃)-alkyl-, the substituents can be present in any desired position.

Examples of alkenyl and alkynyl groups are vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, i.e. allyl, 2-butenyl, 2-methyl-2-propenyl, 3-methyl-2-butenyl, ethynyl, 2-propynyl, i.e. propargyl, 2-butenyl or 3-butenyl. The term alkenyl here also expressly includes cycloalkenyl groups and cycloalkenyl-alkyl- groups, i.e. alkyl substituted by cycloalkenyl, which groups contain at least three carbon atoms. Examples of cycloalkenyl residues are cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl and cyclooctenyl. All cycloalkenyl groups can be substituted by one or more identical or different C₁-C₄-alkyl residues, in particular by methyl. Furthermore, unless stated otherwise, the terms alkenyl and alkynyl here also includes unsubstituted alkenyl and alkynyl residues as well as alkenyl and alkynyl residues which are substituted by one or more, for example 1, 2, 3 or 4, identical or different residues, for example aryl groups. In substituted alkenyl and alkynyl residues, for example arylalkenyl-, hydroxyalkenyl- such as hydroxy-(C₂-C₃)-alkenyl- or alkoxyalkenyl- such as C₁-C₃-alkyl-O-(C₂-C₄-alkenyl)-, the substituents can be present in any desired position.

Examples of C₃-C₅-alkandiyl are -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- and -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- groups.

If not stated otherwise, the above-mentioned phenyl residues, naphthyl and indanyl residues and heterocyclic residues (including heteroaryl residues) can be

unsubstituted or can carry one or more, for example 1, 2, 3 or 4, of the substituents indicated in the above definition which substituents can be present in any desired position. If in compounds of the formula I nitro groups are present as substituents, in a preferred embodiment of the invention in total only up to two nitro groups are present in the molecule. In monosubstituted phenyl residues the substituent can be in the 2-position, the 3-position or the 4-position, in disubstituted phenyl residues the substituents can be in 2,3-position, 2,4-position, 2,5-position, 2,6-position, 3,4-position or 3,5-position. In trisubstituted phenyl residues the substituents can be in 2,3,4-position, 2,3,5-position, 2,3,6-position, 2,4,5-position, 2,4,6-position or 3,4,5-position. In fourfold substituted phenyl residues, the substituents can be in the 2,3,4,5-position, the 2,3,4,6-position, or the 2,3,5,6-position. Toly (= methylphenyl) can be 2-tolyl, 3-tolyl or 4-tolyl. Naphthyl can be 1-naphthyl or 2-naphthyl. In monosubstituted 1-naphthyl residues the substituent can be in the 2-position, the 3-position, the 4-position, the 5-position, the 6-position, the 7-position or the 8-position, in monosubstituted 2-naphthyl residues in the 1-position, the 3-position, the 4-position, the 5-position, the 6-position, the 7-position or the 8-position. In higher substituted naphthyl residues, for example 1-naphthyl residues or 2-naphthyl residues which carry two or three substituents, the substituents can be present in any desired positions. Indanyl residues include indan-1-yl residues and indan-2-yl residues which can be unsubstituted or carry one or more of the substituents indicated. In case the indanyl residues are substituted, the substituent or substituents can be present in any of the positions possible.

Unless stated otherwise, heteroaryl residues and heterocyclic residues are preferably derived from heterocycles which contain 1, 2, 3 or 4 heteroatoms which can be identical or different; more preferably they are derived from heterocycles which contain 1, 2 or 3, in particular 1 or 2, heteroatoms which can be identical or different. Unless stated otherwise, the heterocycles can be monocyclic or polycyclic, for example monocyclic, bicyclic or tricyclic. Preferably they are monocyclic or bicyclic. The number of ring members preferably is 5, 6, 8, 9 or 10. The individual rings preferably are 5-membered rings, 6-membered rings or 7-membered rings. Examples of monocyclic and bicyclic heterocyclic systems from which residues occurring in the compounds of

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

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

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

- 5 In case a heterocyclic groups is substituted, it can carry one or more, for example 1, 2, 3 or 4, identical or different substituents. Substituents in heterocycles can be present in any desired positions, for example in a 2-thienyl residue or 2-furyl residue in the 3-position and/or in the 4-position and/or in the 5-position, in a 3-thienyl residue or 3-furyl residue in the 2-position and/or in the 4-position and/or in the 5-position, in a 2-pyridinyl residue in the 3-position and/or in the 4-position and/or in the 5-position and/or in the 6-position, in a 3-pyridinyl residue in the 2-position and/or in the 4-position and/or in the 5-position and/or in the 6-position, in a 4-pyridinyl residue in the 2-position and/or in the 3-position and/or in the 5-position and/or in the 6-position. Suitable nitrogen heterocycles can also be present as N-oxides or as quaternary salts containing a counterion which is derived from a pharmaceutically acceptable acid. Pyridine moieties, for example, can thus be present as pyridine-N-oxides.

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

- 20 The present invention includes all stereoisomeric forms of the compounds of the formula I. Centers of asymmetry that are present in the compounds of formula I all independently from one another can have S configuration or R configuration. The invention includes all possible enantiomers and diastereomers and mixtures of two or more stereoisomers, for example mixtures of enantiomers and/or diastereomers, in all ratios. Thus, compounds of the present invention which can exist as enantiomers can be present in enantiomerically pure form, both as levorotatory and as dextrorotatory antipodes, in the form of racemates and in the form of mixtures of the two enantiomers in all ratios. In the case of a cis/trans isomerism the invention includes both the cis form and the trans form as well as mixtures of these forms in all ratios. All these forms are a subject of the present invention. The preparation of individual stereoisomers can be carried out, if desired, by separation of a mixture by customary methods, for example by chromatography or crystallization, by the use of stereochemically uniform

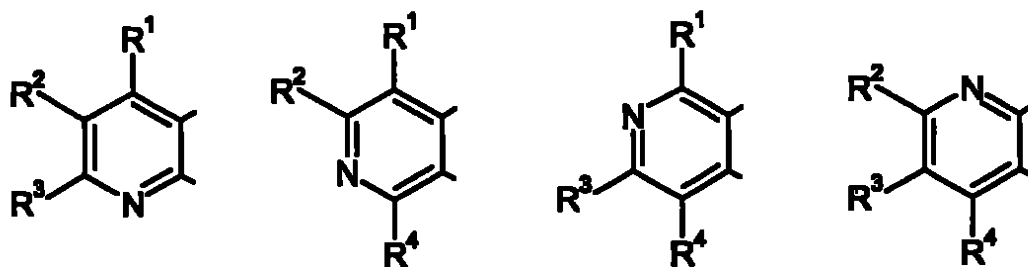
starting materials for the synthesis or by stereoselective synthesis. Optionally a derivatization can be carried out before a separation of stereoisomers. The separation of a mixture of stereoisomers can be carried out at the stage of the compounds of the formula I or at the stage of an intermediate during the synthesis or at the stage of a starting compound. The present invention also includes all tautomeric forms of the compounds of formula I.

In case the compounds of formula I contain one or more acidic or basic groups, the invention also comprises their corresponding pharmaceutically or toxicologically acceptable salts, in particular their pharmaceutically utilizable salts. Thus, the compounds of the formula I which contain acidic groups can be present on these groups and can be used according to the invention, for example, as alkali metal salts, alkaline earth metal salts or as ammonium salts. Examples of such salts include sodium salts, potassium salts, calcium salts, magnesium salts or salts with ammonia or organic amines such as, for example, ethylamine, ethanolamine, triethanolamine or amino acids. Compounds of the formula I which contain one or more basic groups, i.e. groups which can be protonated, can be present and can be used according to the invention in the form of their addition salts with inorganic or organic acids. Examples of suitable acids include hydrogen chloride, hydrogen bromide, phosphoric acid, sulfuric acid, nitric acid, methanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, naphthalenedisulfonic acids, oxalic acid, acetic acid, tartaric acid, lactic acid, salicylic acid, benzoic acid, formic acid, propionic acid, pivalic acid, diethylacetic acid, malonic acid, succinic acid, pimelic acid, fumaric acid, maleic acid, malic acid, sulfamic acid, phenylpropionic acid, gluconic acid, ascorbic acid, isonicotinic acid, citric acid, adipic acid, and other acids known to the person skilled in the art. If the compounds of the formula I simultaneously contain acidic and basic groups in the molecule, the invention also includes, in addition to the salt forms mentioned, inner salts or betaines (zwitterions). The salts of the compounds of the formula I can be obtained by customary methods which are known to the person skilled in the art like, for example, by contacting the compound of the formula I with an organic or inorganic acid or base in a solvent or diluent, or by anion exchange or cation exchange from another salt. The present invention also includes all salts of the compounds of the formula I which, owing to low physiological compatibility,

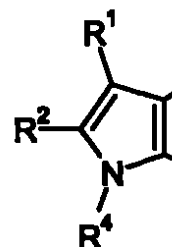
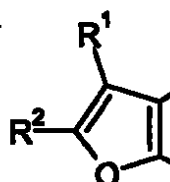
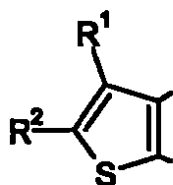
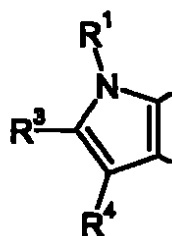
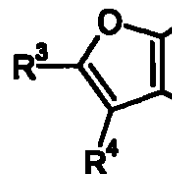
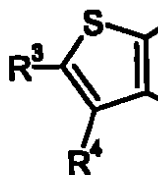
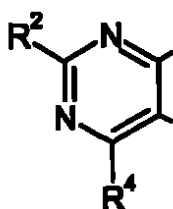
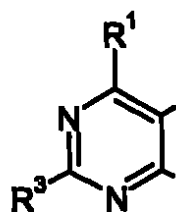
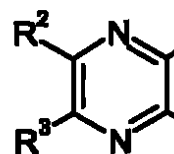
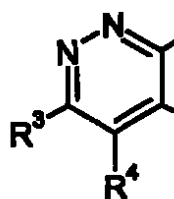
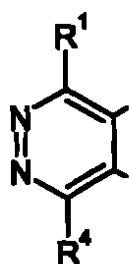
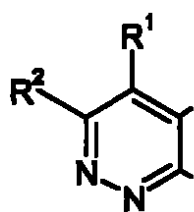
are not directly suitable for use in pharmaceuticals but which can be used, for example, as intermediates for chemical reactions or for the preparation of pharmaceutically acceptable salts.

- 5 The present invention furthermore includes all solvates of compounds of the formula I, for example hydrates and adducts with alcohols, active metabolites of the compounds of the formula I, and also derivatives and prodrugs of the compounds of the formula I which contain physiologically tolerable and cleavable groups, for example esters, amides and compounds in which the N-H group depicted in formula I is replaced with
- 10 an N-alkyl group, such as N-methyl, or with an N-acyl group, such as N-acetyl or N-argininyl, including pharmaceutically acceptable salts formed on functional groups present in the N-acyl group.

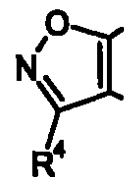
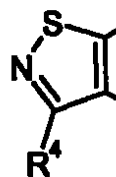
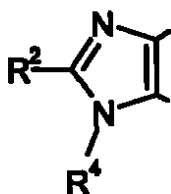
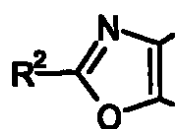
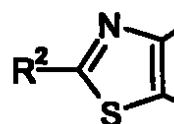
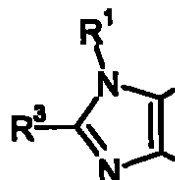
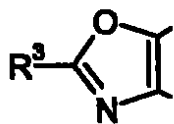
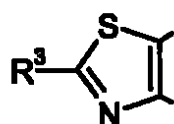
- In preferred embodiments of the present invention, one or more of the structural
- 15 moieties in the compounds of formula I, including the number n, the ring A, the substituents R¹ to R⁵ and the other groups present in the compounds of formula I, independently from each other have the following preferred meanings, more preferred meanings, even more preferred meanings or most preferred meanings.
- 20 In a preferred embodiment of the present invention the 5-membered or 6-membered monocyclic ring A which has two carbon atoms in common with the cycloalkenyl ring in formula I, is preferably selected from the following rings:



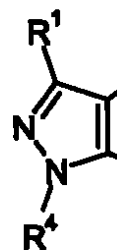
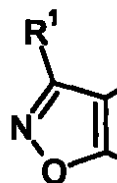
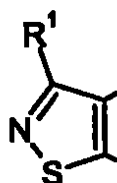
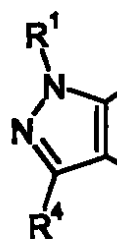
17

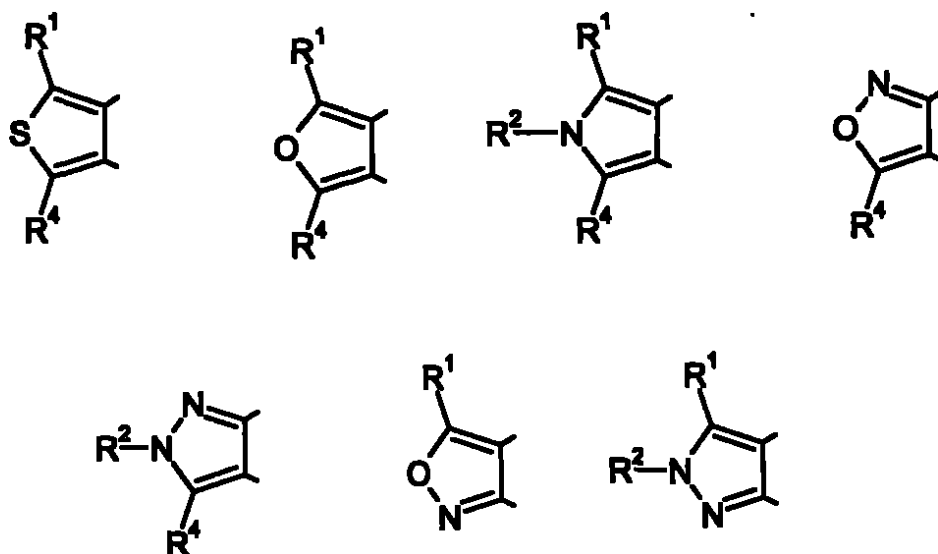


5



10



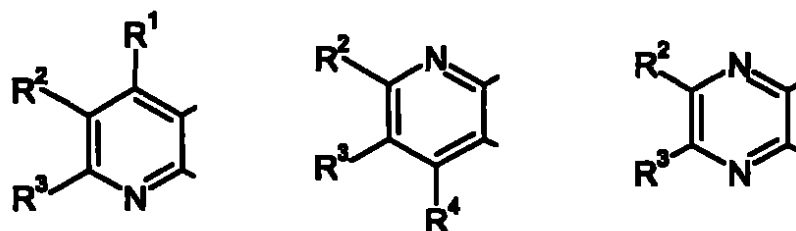


5

In the formulae of the specific rings A above and below the upper of the two free bonds is directed towards the CH₂ group in the condensed cycloalkenyl ring in formula I and the lower of the two free bonds is directed to the (CH₂)_n group in formula I.

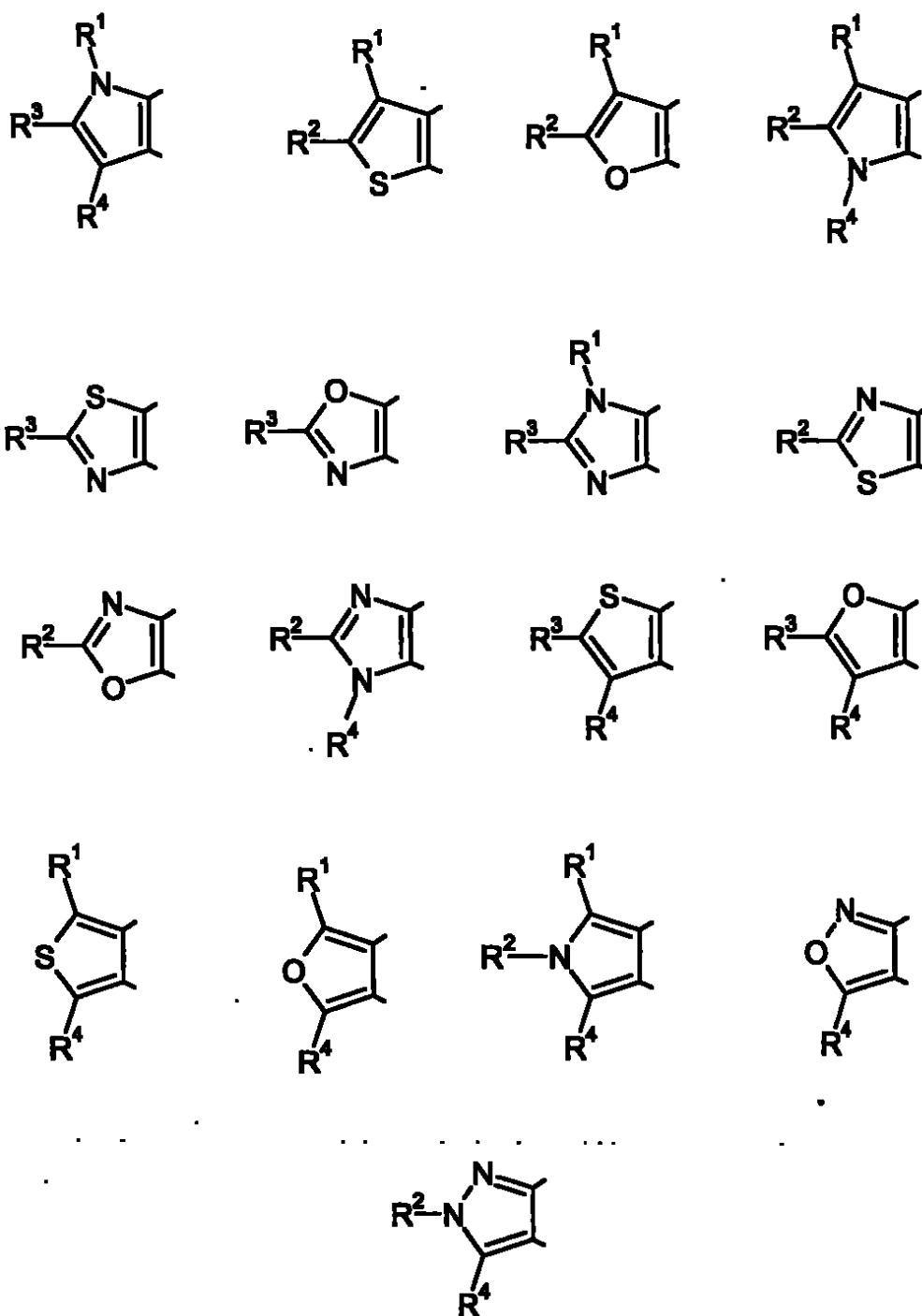
- 10 In another preferred embodiment of the present invention the ring A is an aromatic 6-membered ring containing 1 or 2 nitrogen atoms, in particular 1 nitrogen atom, as ring heteroatoms. In a further preferred embodiment of the present invention the ring A is an aromatic 5-membered ring containing a sulfur atom as ring heteroatom or a sulfur atom and a nitrogen atom as ring heteroatoms, in particular a ring containing a sulfur atom as ring heteroatom.
- 15 atom as ring heteroatom.

More preferably A is selected from the following rings:



20

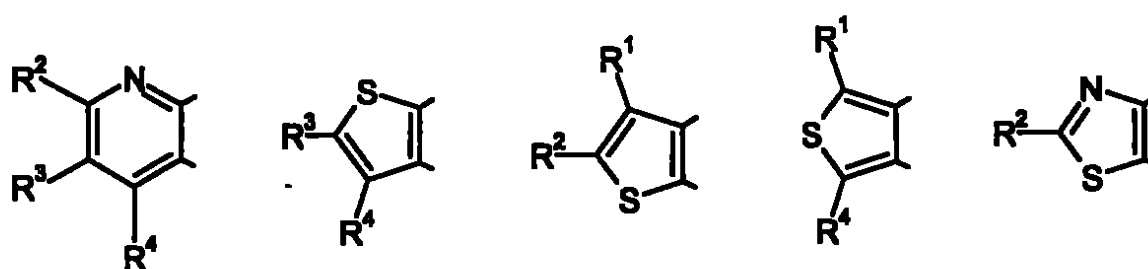
19



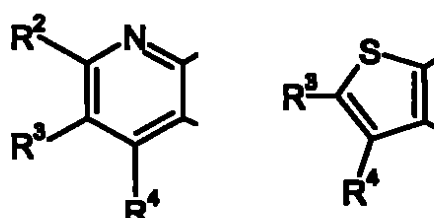
5

10

Even more preferably the ring A is selected from the following rings:

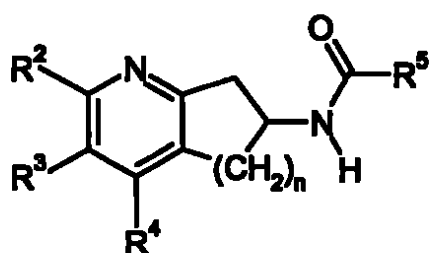


Most preferably the ring A is selected from the following rings:

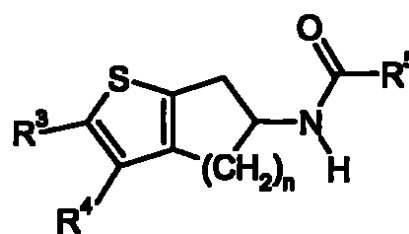


5

Thus, if one of the two most preferred rings A is present in the compounds of the formula I, the compounds of the formula I are the compounds of the formulae Ia or Ib, more specifically the 6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridines of the formula Ic (also called pyrindines), the 5,6,7,8-tetrahydroquinolines of the formula Id (which may also be designated as 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[b]pyridines), the 6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridines of the formula Ie, the 5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophenes of the formula If, the 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophenes of the formula Ig, or the 5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophenes of the formula Ih, respectively. In the compounds of the formulae Ia to Ih the number n and the residues R² to R⁵ can have any of the general or preferred or specific meanings indicated above or below.

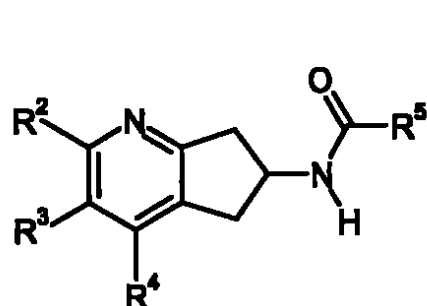


Ia

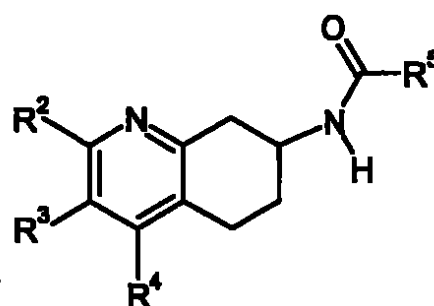


Ib

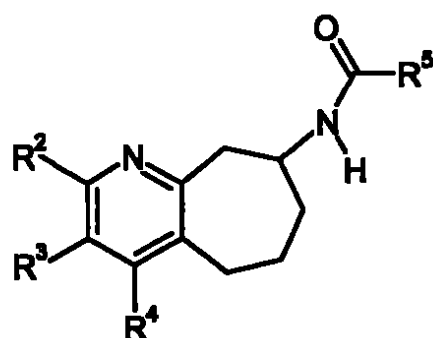
21



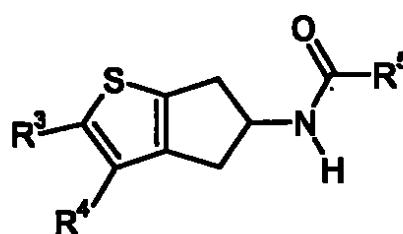
1c



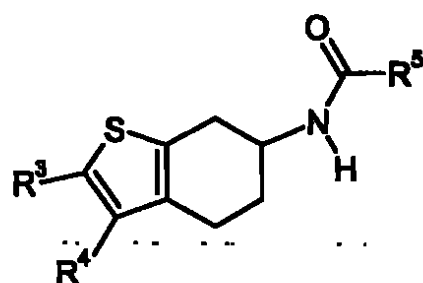
1d



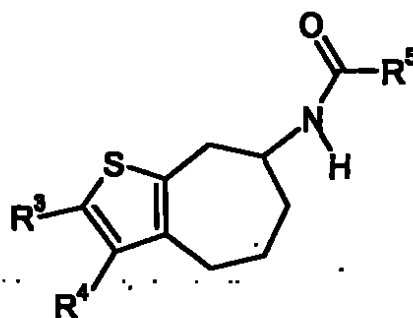
1e



1f



1g



1h

5

R¹ is preferably selected from the group consisting of: H; C₁-C₄-alkyl; C₁-C₄-alkoxy; CF₃; halogen; -CN; C₁-C₄-alkyl-S(O)_m-; and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl the substituents of which are selected from the group consisting of halogen, -CN, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃, where heteroaryl is selected from the group consisting of 5-membered and 6-membered heterocycles containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O, and S. More preferably R¹ is H, halogen or C₁-C₄-alkyl.

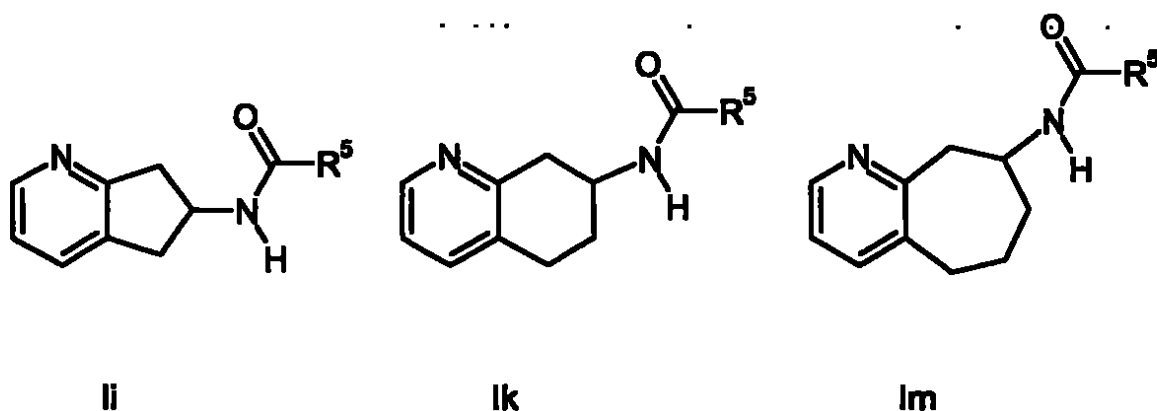
R^2 is preferably selected from the group consisting of H, halogen, -CN and C_1 - C_4 -alkyl, more preferably from the group consisting of H, halogen and C_1 - C_4 -alkyl. Even more preferably R^2 is H.

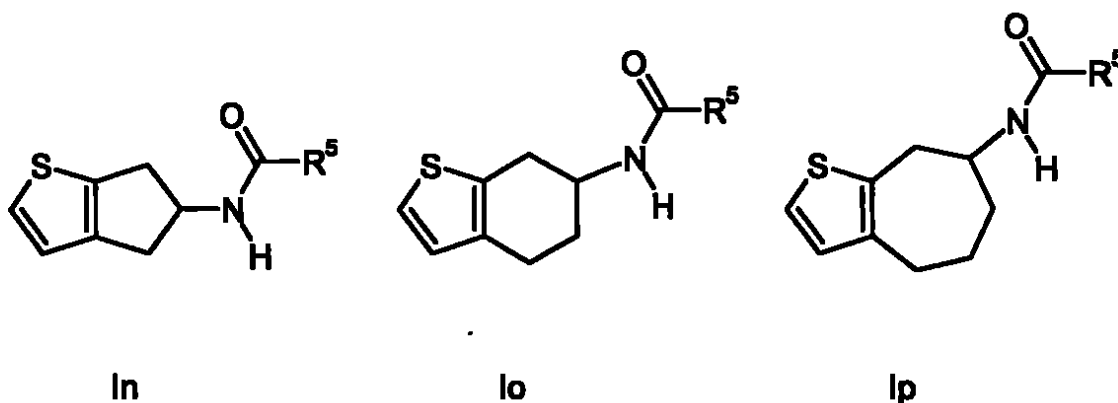
- 5 R^3 is preferably selected from the group consisting of H, halogen, -CN, and C_1 - C_4 -alkyl, more preferably from the group consisting of H, halogen, and C_1 - C_4 -alkyl. Even more preferably R^3 is H.

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

In particular each of R^1 , R^2 , R^3 and R^4 is H. As example of compounds in which R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are H, the following compounds of the formulae li, lk, lm, ln, lo and lp may be mentioned in which R^5 can have any of the general or preferred or specific

- 20 meanings indicated above or below.





R^5 is preferably a group Ar or a group Hetar both of which are unsubstituted or carry one or more identical or different substituents selected from the group consisting of:

- 5 halogen; $-CN$; NH_2 ; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_8 -alkyl, C_2 - C_8 -alkenyl, C_2 - C_8 -alkynyl, C_1 - C_8 -alkoxy, C_1 - C_8 -alkylamino and $di(C_1$ - C_8 -alkyl)amino, the substituents of which are selected from the group consisting of F, OH, C_1 - C_8 -alkoxy, phenoxy, C_1 - C_8 -alkylmercapto, NH_2 , C_1 - C_8 -alkylamino and $di(C_1$ - C_8 -alkyl)amino; C_3 - C_5 -alkandiyl; phenyl; heteroaryl; phenyl-substituted or heteroaryl-substituted C_1 - C_2 -
- 10 alkyl; CF_3 ; OH; phenoxy; benzyloxy; $(C_1$ - C_8 -alkyl)- COO ; $S(O)_m$ -(C_1 - C_8 -alkyl) which can optionally be substituted by OH or C_1 - C_8 -alkoxy; $S(O)_m$ -phenyl; $S(O)_m$ -heteroaryl; SH; phenylamino; benzylamino; $(C_1$ - C_8 -alkyl)- $CONH$ -; $(C_1$ - C_8 -alkyl)- $CON(C_1$ - C_4 -alkyl)-; phenyl- $CONH$ -; phenyl- $CON(C_1$ - C_4 -alkyl)-; heteroaryl- $CONH$ -; heteroaryl- $CON(C_1$ - C_4 -alkyl)-; $(C_1$ - C_8 -alkyl)- CO -; phenyl- CO -; heteroaryl- CO -; CF_3 - CO -; $-OCH_2O$ -; $-OCF_2O$ -; -
- 15 OCH_2CH_2O -; $-CH_2CH_2O$ -; $COO(C_1$ - C_8 -alkyl)
- $CONH_2$; $-CONH(C_1$ - C_8 -alkyl)
- $CON(di(C_1$ - C_8 -alkyl))
- $C(NH)NH_2$; $-SO_2NH_2$; $-SO_2NH(C_1$ - C_8 -alkyl)
- $SO_2NH(phenyl)$; - $SO_2N(di(C_1$ - C_8 -alkyl))
- C_1 - C_8 -alkyl- SO_2NH -; $(C_1$ - C_8 -alkyl)- $SO_2N(C_1$ - C_8 -alkyl)
- phenyl- SO_2NH -; phenyl- $SO_2N(C_1$ - C_8 -alkyl)
- heteroaryl- SO_2NH -; heteroaryl- $SO_2N(C_1$ - C_8 -alkyl)
- ; and a residue of a saturated or at least monounsaturated aliphatic, mononuclear 5-
- 20 membered to 7-membered heterocycle containing 1, 2 or 3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, which heterocycle can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy, OH, oxo and CF_3 , where said heterocycle can optionally be condensed to the said group Ar or the said group Hetar, wherein all heteroaryl, phenyl, heteroaryl-
- 25 containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said group Ar or the said group Hetar, can be substituted by one or

more substituents selected from the group consisting of halogen, -CN, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃.

R⁵ is more preferably phenyl or a group Hetar both of which are unsubstituted or carry
 5 one or more identical or different substituents selected from the group consisting of:
 halogen; -CN; NH₂; unsubstituted and at least monosubstituted C₁-C₈-alkyl, C₂-C₈-
 alkenyl, C₂-C₈-alkynyl, C₁-C₃-alkoxy, C₁-C₄-alkylamino and di(C₁-C₄-alkyl)amino, the
 substituents of which are selected from the group consisting of F, C₁-C₃-alkoxy, C₁-C₃-
 alkylmercapto and NH₂; C₃-C₅-alkandiyl; phenyl; heteroaryl; phenyl-substituted or
 10 heteroaryl-substituted C₁-C₂-alkyl; CF₃; OH; (C₁-C₄-alkyl)-COO; S(O)_m-(C₁-C₄)-alkyl;
 (C₁-C₄-alkyl)-CONH-; (C₁-C₄-alkyl)-CON(C₁-C₄-alkyl)-; (C₁-C₄-alkyl)-CO-; phenyl-CO-;
 heteroaryl-CO-; CF₃-CO-; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(C₁-C₈-
 alkyl); -CONH₂; -CONH(C₁-C₄-alkyl); -CON(di(C₁-C₄-alkyl)); C(NH)-NH₂; -SO₂NH₂; -
 SO₂NH(C₁-C₄-alkyl); -SO₂NH(phenyl); -SO₂N(di(C₁-C₄-alkyl)); (C₁-C₄-alkyl)-SO₂NH-;
 15 (C₁-C₄-alkyl)-SO₂N(C₁-C₄-alkyl)-; and a residue of a saturated or at least
 monounsaturated aliphatic, mononuclear 5-membered to 7-membered heterocycle
 containing 1, 2 or 3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S,
 which heterocycle can be substituted by one or more substituents selected from the
 group consisting of halogen, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, OH, oxo and CF₃, where said
 20 heterocycle can optionally be condensed to the said phenyl or the said group Hetar;
 wherein all heteroaryl, phenyl, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups,
 which are optionally present in the said substituents of the said phenyl or the said
 group Hetar, can be substituted by one or more substituents selected from the group
 consisting of halogen, -CN, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃.

25

R⁵ is even more preferably phenyl or a group Hetar both of which are unsubstituted or
 carry one or more identical or different substituents selected from the group consisting
 of: F; Cl; Br; C₁-C₃-alkyl; C₁-C₃-alkoxymethyl; 2-amino-3,3,3-trifluoropropyl-; CF₃; C₃-
 C₅-alkandiyl; phenyl; heteroaryl; benzyl; heteroaryl-methyl-; OH; C₁-C₃-alkoxy;
 30 phenoxy; trifluoromethoxy; 2,2,2-trifluoroethoxy; (C₁-C₄-alkyl)-COO; C₁-C₃-
 alkylmercapto; phenylmercapto; C₁-C₃-alkylsulfonyl; phenylsulfonyl; NH₂; C₁-C₄-
 alkylamino; di(C₁-C₄-alkyl)amino; (C₁-C₃-alkyl)-CONH-; (C₁-C₃-alkyl)-SO₂NH-; (C₁-C₃-

alkyl)-CO-; phenyl-CO-; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(C₁-C₄-alkyl); -CONH₂; -CONH(C₁-C₄-alkyl); -CON(di(C₁-C₄-alkyl)); -CN; -SO₂NH₂; -SO₂NH(C₁-C₄-alkyl); -SO₂N(di(C₁-C₄-alkyl)); pyrrolidinyl; piperidinyl; morpholinyl and thiomorpholinyl;

wherein all heteroaryl, phenyl, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups,

- 5 which are optionally present in the said substituents of the said phenyl or the said group Hetar, can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen, -CN, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃.

- R⁵ is most preferably selected from the group consisting of 4-fluorophenyl, 4-
 10 chlorophenyl, 4-bromophenyl, 4-(C₁-C₃-alkoxy)-phenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, 2-bromo-4-fluorophenyl, 2-chloro-4-fluorophenyl, 3,4-dimethylphenyl, 2,4-dimethylphenyl, 4-chloro-2-methylphenyl, 2-hydroxy-4-methylphenyl, 2-hydroxy-4-ethoxyphenyl, 2-methoxy-4-methylphenyl, 4-phenoxyphenyl, 3-fluoro-4-methylphenyl, benzo[1,3]dioxol-5-yl, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, 1-
 15 (4-chlorophenyl)-5-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-(4-fluorophenyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl, 1H-benzotriazol-5-yl, 1H-indol-4-yl, 1H-indol-6-yl, 1-isopropyl-2-trifluoromethyl-1H-benzimidazol-5-yl, 1-methyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalin-6-yl, 1-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl, 2-(2-hydroxypyridin-4-yl)-1H-benzimidazol-5-yl, 2-(4-cyanophenyl)-1H-benzimidazol-5-yl, 2,4-dimethyloxazol-5-yl, 2,4-dimethylpyrimidin-5-yl, 2,4-dimethylthiazol-5-yl, 2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl, 2,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl, 2,5-dimethyl-1-(pyridin-4-ylmethyl)-1H-pyrrol-3-yl, 2,5-dimethyl-2H-pyrazol-3-yl, 2,6-dichloropyridin-3-yl, 2,6-dimethoxypyridin-3-yl, 2,6-dimethylpyridin-3-yl, 2-amino-4,6-dimethylpyridin-3-yl, 2-amino-6-chloropyridin-3-yl, 2-aminopyridin-3-yl, 2-chloro-6-methylpyridin-3-yl, 2-chloropyridin-4-yl, 2-cyclopropyl-4-methylthiazol-5-yl, 2-dimethylamino-4-methylthiazol-5-yl, 2-dimethylaminopyridin-4-yl, 2-ethyl-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl, 2-hydroxy-6-methylpyridin-3-yl, 2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl, 2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl, 2-methylpyridin-3-yl, 2-methyl-6-trifluoromethylpyridin-3-yl, 2-methylthiazol-5-yl, 2-(morpholin-4-yl)-pyridin-4-yl, 2-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-5-yl, 2-(pyrrolidin-1-yl)-pyridin-4-yl, 3,5-dimethyl-1H-pyrazol-
 25 4-yl, 3-amino-5,6-dimethylpyrazin-2-yl, 3-amino-5-methylpyrazin-2-yl, 3-aminopyrazin-2-yl, 3-dimethylamino-4-methylphenyl, 3-dimethylaminophenyl, 3H-benzimidazol-5-yl, 1H-benzimidazol-5-yl, 3-methylsulfonylamino-2-methylphenyl, 3-

methylsulfonylaminophenyl, 3-methylisoxazol-4-yl, 3-(morpholin-4-yl)-phenyl, 3-
 (piperidin-1-yl)-phenyl, 3-(pyrrolidin-1-yl)-phenyl, 4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl, 4,6-
 dimethylpyridin-3-yl, 4-amino-2-ethylsulfanylpirimidin-5-yl, 4-amino-2-methylpyrimidin-
 5-yl, 4-chloro-3-methylsulfonylaminophenyl, 4-chloro-3-sulfamoylphenyl, 4-methyl-3-
 5 methylaminophenyl, 4-methylthiazol-5-yl, pyridin-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl,
 5-amino-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl, 5-methylsulfonyl-2-methylphenyl, 5-methyl-1-
 phenyl-1H-pyrazol-4-yl, 5-methylisoxazol-3-yl, 5-methylpyridin-3-yl, 5-methylpyrazin-2-
 yl, 6-chloropyridin-3-yl, 6-cyanopyridin-3-yl, 6-dimethylaminopyridin-3-yl, 6-
 ethynylpyridin-3-yl, 6-methoxymethylpyridin-3-yl, 6-methoxypyridin-3-yl, 6-methyl-2-
 10 methylaminopyridin-3-yl, 6-methylaminopyrazin-2-yl, 6-methylpyridin-3-yl, 6-
 (morpholin-4-yl)-pyridin-3-yl, 6-(pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl,
 6-trifluoromethylpyridin-3-yl, pyrimidin-4-yl, 4-methylsulfanylphenyl, 4-
 ethylsulfanylphenyl, 3-methoxycarbonylphenyl, 4-methoxycarbonylphenyl, 3-
 ethoxycarbonylphenyl, 4-ethoxycarbonylphenyl, 2-bromo-4-chlorophenyl, 2,3-
 15 dichlorophenyl, 3-chloro-4-(isopropylsulfonyl)thiophen-2-yl, 4-bromo-2-chlorophenyl, 4-
 methoxyphenyl, 4-ethoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 3-ethoxyphenyl, 2-methyl-thiophen-
 3-yl, 3-chloro-4-methyl-thiophen-2-yl, 5-bromo-thiophen-2-yl, 5-chloro-thiophen-2-yl, 5-
 methyl-thiophen-2-yl, 4-methyl-thiophen-2-yl, 3-methyl-thiophen-2-yl, 5-acetyl-
 thiophen-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, 4-trifluoromethylphenyl, 4-ethylaminophenyl, 4-
 20 methylaminophenyl, 2-aminophenyl, 4-bromo-2-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 3-chloro-
 4-methylphenyl, 4-chloro-3-methylphenyl, 2-chloro-3-methylphenyl, 2-methylphenyl, 2-
 acetoxy-4-methylphenyl, 2-acetoxy-4-ethoxyphenyl, 2-acetoxy-4-methoxyphenyl, 4-
 trifluoromethylsulfanylphenyl, naphthalen-2-yl, 1,1-dimethylindan-4-yl, 3-
 isobutyrylaminophenyl, 3-(2,2-dimethylpropionylamino)phenyl, 2-bromophenyl, 2-
 25 fluorophenyl, 3-bromo-5-methylthiophen-2-yl, 3-chloro-6-fluorobenzo[b]thiophen-2-yl
 and 3,4-dichlorobenzo[b]thiophen-2-yl.

Heteroaryl is preferably a residue of a 5-membered to 10-membered, aromatic,
 monocyclic or bicyclic heterocycle containing 1, 2 or 3 heteroatoms selected from the
 30 group consisting of N, O and S. More preferably heteroaryl is selected from the group
 consisting of furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl,
 imidazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl,

benzoxazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, indolyl, benzofuranyl, benzodioxolyl, benzothiophenyl and indazolyl.

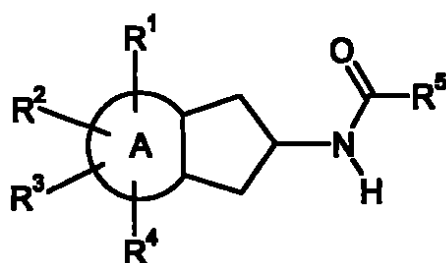
The group Hetar is preferably a residue of a 5-membered to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing 1, 2 or 3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S. More preferably the group Hetar is selected from the group consisting of furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, indolyl, benzofuranyl, benzodioxolyl, benzothiophenyl and indazolyl.

Aryl is preferably phenyl.

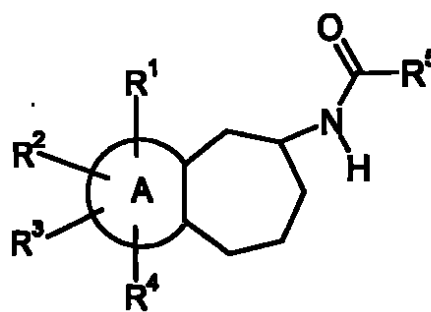
m is preferably 0 or 2.

15

n is preferably 1 or 3. I.e., in a preferred embodiment of the invention the compounds of formula I are acylated heteroaryl-condensed cyclopentenylamines of the formula Iq (also designated as cyclopenta-condensed heteroarene derivatives), or acylated heteroaryl-condensed cycloheptenylamines of the formula Ir (also designated as cyclohepta-condensed heteroarenes). In the compounds of the formulae Iq and Ir the ring A and the residues R¹ to R⁵ can have any of the general or preferred or specific meanings indicated above or below.



Iq



Ir

25

Preferred compounds of the formula I are those compounds in which one or some or all of the structural moieties and groups contained therein have preferred meanings, more preferred meanings, even more preferred meanings or most preferred meanings defined above, all combinations of such preferred meanings etc. and/or of specific meanings of a group being a subject of the present invention. With respect to all preferred compounds of the formula I the present invention also includes all stereoisomeric forms and mixtures thereof in all ratios, and their pharmaceutically acceptable salts.

- 10 As examples of specific compounds, which are a subject of the present invention in all their stereoisomeric forms and in the form of mixtures thereof in all ratios, and in the form of their pharmaceutically acceptable salts, the following compounds may be mentioned:

4-fluoro-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-8-yl)benzamide,

- 15 4-chloro-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-8-yl)benzamide,

2,4-dimethyl-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-8-yl)benzamide,

2,4-dichloro-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-8-yl)benzamide,

2,2-difluorobenzo[1,3]dioxole-5-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-8-yl)amide,

- 20 2,6-dimethyl-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-8-yl)nicotinamide,

6-methoxymethyl-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-8-yl)nicotinamide,

6-methoxy-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-8-yl)nicotinamide,

2,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-8-yl)amide,

- 25 2-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-8-yl)amide,

2,5-dimethyl-1-(pyridin-4-ylmethyl)-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-8-yl)amide,

2,4-dichloro-N-(6,7-dihydro-5H-[1]pyridin-6-yl)benzamide,

- 30 2,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (6,7-dihydro-5H-[1]pyridin-6-yl)amide,

2,5-dimethyl-1-(pyridin-4-ylmethyl)-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (6,7-dihydro-5H-[1]pyrindin-6-yl)amide,

N-(5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)-4-fluorobenzamide,

4-chloro-N-(5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)benzamide,

5 N-(5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)-2,4-dimethylbenzamide,

2,4-dichloro-N-(5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)benzamide,

2,2-difluorobenzo[1,3]dioxole-5-carboxylic acid (5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)amide,

N-(5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)-2,6-dimethylnicotinamide,

10 N-(5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)-6-methoxymethylnicotinamide,

N-(5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)-6-methoxynicotinamide,

2,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)amide,

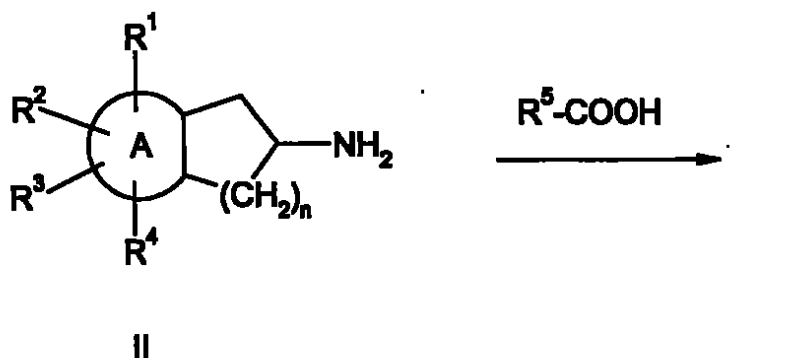
2-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)amide,

15

2,5-dimethyl-1-(pyridin-4-ylmethyl)-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)amide.

A compound of the formula I or a salt thereof can be prepared, for example, by a

20 process which comprises the acylation of a heteroaryl-condensed cycloalkenylamine of the formula II with a carboxylic acid of the formula $R^5\text{-COOH}$ or a derivative thereof, which process also is a subject of the present invention.



25

Suitable derivatives of the carboxylic acids of the formula $R^5\text{-COOH}$ are, for example, carboxylic acid chlorides, esters including $C_1\text{-C}_4$ -alkyl esters, such as methyl esters or

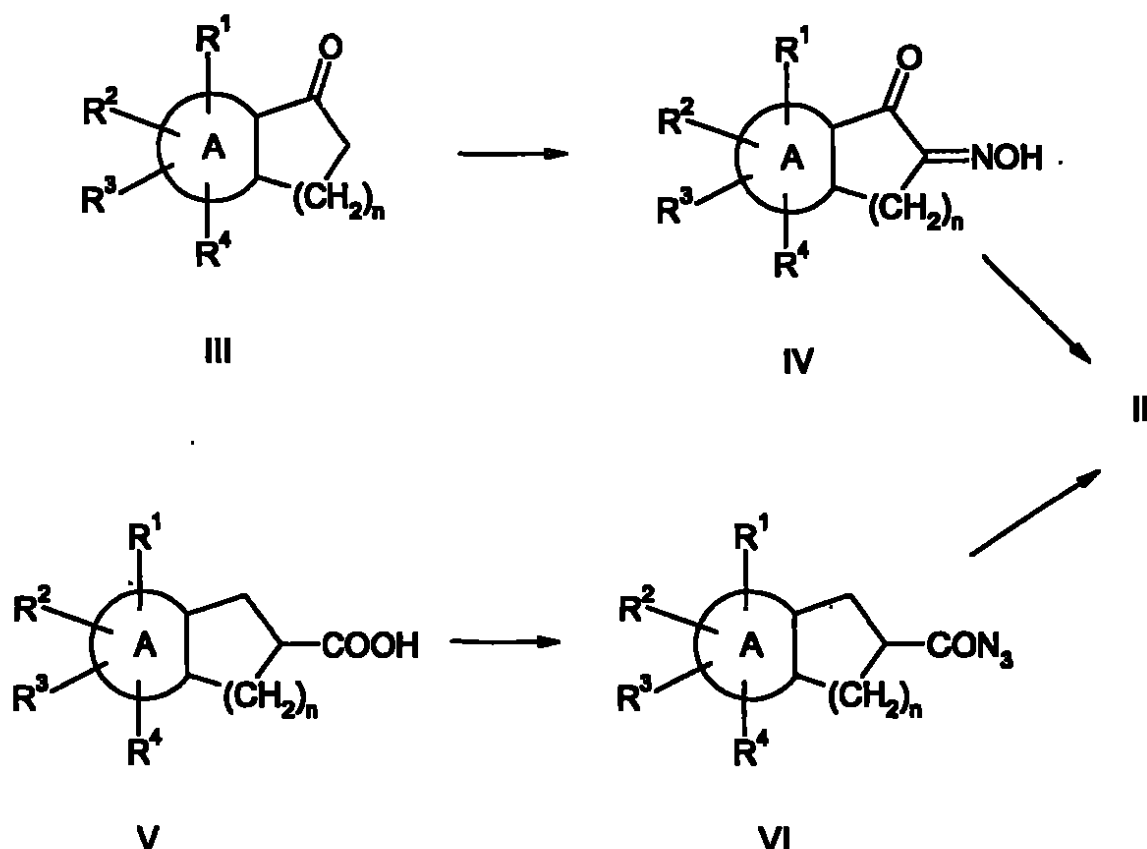
ethyl esters, optionally substituted aryl esters, such as phenyl esters or nitrophenyl esters, or activated esters, or anhydrides or mixed anhydrides. In the compounds of the formula II and the carboxylic acids of the formula $R^5\text{-COOH}$ and their derivatives the ring A, the number n and the groups R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 have the meanings indicated above with respect to the compounds of the formula I, or else functional groups can be present in protected form or in the form of a precursor. For example, when a compound of the formula I is to be prepared which contains a carboxylic acid group or an amino group, it may be appropriate that in the acylation reaction these groups are present in protected form, for example as an ester such as a tert-butyl ester or benzyl ester instead of the free carboxylic acid group, or as an acylated amino group such as a tert-butoxycarbonylamino group or benzyloxycarbonylamino group instead of the free amino group, and only subsequent to the acylation the desired final groups are liberated by deprotection. Suitable protective group strategies which may be used in the synthesis of the compounds of formula I are known to the person skilled in the art. An example of a precursor group of a functional group is the nitro group which can be converted into an amino group by reduction, for example by catalytic hydrogenation, after the acylation reaction.

The acylation reactions can be carried out under standard conditions known to the person skilled in the art. In many cases the reaction is favorably performed in an inert solvent or diluent, for example a hydrocarbon or a chlorinated hydrocarbon, such as toluene, 1,2-dichloroethane or methylene chloride, an ether, such as tetrahydrofuran, dioxane or 1,2-dimethoxyethane, an alcohol such as methanol, ethanol or isopropanol, an amide such as N,N-dimethylformamide or N-methylpyrrolidone, acetonitrile, water, or a else a mixture of two or more solvents or diluents. Depending on the individual case, it may be advantageous to perform the reaction in the presence of a base, for example an inorganic base such as sodium hydroxide, sodium carbonate or sodium hydrogencarbonate, or an organic base such as triethylamine, ethyldiisopropylamine, N-ethylmorpholine or pyridine, and/or in the presence of an acylation catalyst such as 4-dimethylaminopyridine.

- If a carboxylic acid of the formula $R^5\text{-COOH}$ is to be used in the acylation of a compound of the formula II, it is often advantageous to activate the acid or a salt thereof with a condensation agent or coupling agent, for example an agent like those commonly used in peptide chemistry for the formation of amide bonds. Examples of suitable coupling agents are carbodiimides such as dicyclohexylcarbodiimide or diisopropylcarbodiimide, TOTU, i.e. O-((cyano(ethoxycarbonyl)methylene)amino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate, HATU, i. e. O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate, chloroformic acid esters like ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate, tosyl chloride, propylphosphonic acid anhydride or carbonyldiimidazole. Depending on the individual case, the suitable reaction temperature may lie within a wide range. For example, when employing into the acylation reaction a carboxylic acid in the presence of a coupling agent or a carboxylic acid chloride, the reaction can often be carried out at room temperature.
- Subsequent to the acylation reaction, besides the above-mentioned deprotection of protected groups or the conversion of a precursor group into the desired final group, optionally further functionalizations or modifications of the obtained compounds can be carried out and suitable functional groups can, for example, be esterified, amidated, transesterified, hydrolyzed, alkylated, sulfonylated, acylated, reduced, oxidized, converted into a salt, or subjected to other reactions.

The starting compounds for the preparation of the compounds of the formula I are commercially available or can be prepared according to or analogously to literature procedures. Routes for the preparation of the compounds of formula II include, for example, the conversion of a ketone of the formula III into an oxime of the formula IV and the conversion of the latter into a compound of the formula II, and the conversion of a carboxylic acid of the formula V into a carboxylic acid azide of the formula VI and the conversion of the latter into a compound of the formula II. The mentioned conversions can be carried out under standard conditions known to the person skilled in the art. For example, a ketone of the formula III can be converted into an oxime of the formula IV by treatment with an organic nitrite such as isoamyl nitrite in the presence of hydrochloric acid, and the reduction of the oxime group to give the amino

group and the reduction of the C=O group in benzylic position to give the CH₂ group can be accomplished simultaneously by catalytic hydrogenation in the presence of, for example, palladium. A carboxylic acid of the formula V can be converted into a carboxylic acid azide of the formula VI by reaction with diphenylphosphoryl azide, for example, and the latter be subjected to a Curtius rearrangement.



The starting compounds of the formulae III and V can be obtained as described, for example, in JP 2-255664, EP 853083; US 6258829; US 6278027; CA 2151443; GB 2280438; Schenone et al., J. Heterocycl. Chem. 19 (1982) 1355; Bianchi et al., J. Chem. Res., Synop., (1981) 6; Muraro et al., Bull. Soc. Chim. Fr., Pt. 2, (1973) 335; Muraro et al., C. R. Acad. Sci., Ser. C, 273 (1971) 1362; MacDowell et al., J. Org. Chem. 32 (1967) 1226; Ravina et al., J. Med. Chem. 42 (1999) 2774; Nayyar et al., J. Org. Chem. 62 (1997) 982; Binder et al., Monatsh. Chem. 129 (1998) 887; Westerville et al., Chem. Ber. 124 (1991) 571; Huang et al., Synth. Commun. 28 (1998) 1197; Reimann et al., Pharmazie 50 (1995) 589; Caprathe et al., J. Med. Chem. 34 (1991) 2736; Hoffman et al., J. Org. Chem. 49 (1984) 193; Schroeder et al., Eur. J.

Med. Chem. - Chim. Ther. 14 (1979) 309; Ruangsiyanand et al., Chem. Ber. 103 (1970) 2403; Dammeritz et al., Arch. Pharm. 310 (1977) 172; Hicks et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (1984) 2297; Jones et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (1973) 968; US 5753662 or WO 94/04531, or by using methods analogous to those
5 described in these references.

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

The compounds of the formula I are useful pharmaceutically active compounds which upregulate the expression of endothelial NO synthase and can be employed as medicaments for the treatment of various diseases. In the context of the present
25 invention, treatment is understood as comprising both therapy, including alleviation and cure, of disease symptoms and prevention or prophylaxis of disease symptoms, such as, for example, the prevention of the appearance of asthmatic disease symptoms or the prevention of myocardial infarction or of myocardial reinfarction in relevant patients. The diseases or disease symptoms can be acute or chronic.
30 Diseases which can be treated with the compounds of the formula I include, for example, cardiovascular diseases like stable and unstable angina pectoris, coronary heart disease, Prinzmetal angina (spasm), acute coronary syndrome, heart failure;

myocardial infarction, stroke, thrombosis, peripheral artery occlusive disease (PAOD), endothelial dysfunction, atherosclerosis, restenosis, endothel damage after PTCA, hypertension including essential hypertension, pulmonary hypertension and secondary hypertension (renovascular hypertension, chronic glomerulonephritis), erectile
5 dysfunction and ventricular arrhythmia. Further, the compounds of the formula I lower the cardiovascular risk of postmenopausal women and of women taking contraceptives. Compounds of the formula I can additionally be used in the treatment, i. e. the therapy and prevention, of diabetes and diabetes complications (nephropathy, retinopathy), angiogenesis, asthma bronchiale, chronic renal failure, cirrhosis of the
10 liver, osteoporosis, restricted memory performance or a restricted ability to learn. Preferred indications are stable angina pectoris, coronary heart disease, hypertension, endothelial dysfunction, atherosclerosis and diabetes complications.

The compounds of the formula I can be used in combination with other
15 pharmaceutically active compounds, preferably with compounds which are able to enhance the effect of the compounds of the formula I. Examples of such other compounds include statins; ACE inhibitors; AT1 antagonists; argininase inhibitors; PDE V inhibitors; calcium antagonists; alpha blockers; beta blockers; thiamazole (methimazole) and analogous compounds; arginine; tetrahydrobiopterin; vitamins, in
20 particular vitamin C and vitamin B6; niacine.

The compounds of the formula I and their pharmaceutically acceptable salts, optionally in combination with other pharmaceutically active compounds, can be administered to animals, preferably to mammals, and in particular to humans, as pharmaceuticals by
25 themselves, in mixtures with one another or in the form of pharmaceutical preparations. A further subject of the present invention therefore also is a compound of the formula I as defined above and/or its pharmaceutically acceptable salts for use as a pharmaceutical. Another subject of the present invention is the use of a compound of the formula I and/or its pharmaceutically acceptable salts as transcription stimulating
30 agent or upregulating agent of endothelial NO synthase, for example in conditions in which an increased expression of said enzyme or an increased NO level or the normalization of a decreased NO level in a patient is desired, and in particular its use

in the treatment, i. e. the therapy and prevention, of the above-mentioned syndromes, as well as its use for preparing medicaments for these purposes, where this latter subject of the invention expressly also includes the use of the compounds of formula I and/or their pharmaceutically acceptable salts which are excluded by the proviso from the compounds defined above which are a subject of the invention as compounds per se.

Furthermore, a subject of the present invention are pharmaceutical preparations (or pharmaceutical compositions) which comprise an effective dose of at least one compound of the formula I and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined above, and a pharmaceutically acceptable carrier, i.e. one or more pharmaceutically acceptable carrier substances or vehicles and/or additives or excipients.

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

The amount of a compound of the formula I and/or its pharmaceutically acceptable salts in the pharmaceutical preparations normally ranges from about 0.2 to about 800 mg, preferably from about 0.5 to about 500 mg, in particular from about 1 to about 200 mg, per dose, but depending on the type of the pharmaceutical preparation it may also be higher. The pharmaceutical preparations usually comprise from about 0.5 to about

90 % by weight of the compounds of the formula I and/or their pharmaceutically acceptable salts. The production of the pharmaceutical preparations can be carried out in a manner known per se. To this end, one or more compounds of the formula I and/or their pharmaceutically acceptable salts, together with one or more solid or liquid pharmaceutical carrier substances and/or additives (or auxiliary substances) and, if desired, in combination with other pharmaceutically active compounds having therapeutic or prophylactic action, are brought into a suitable administration form or dosage form which can then be used as a pharmaceutical in human or veterinary medicine.

10

For the production of pills, tablets, sugar-coated tablets and hard gelatin capsules it is possible to use, for example, lactose, starch, for example maize starch, or starch derivatives, talc, stearic acid or its salts, etc. Soft gelatin capsules and suppositories can comprise, for example, fats, waxes, semisolid and liquid polyols, natural or hardened oils, etc. Suitable carrier substances or vehicles for the preparation of solutions, for example of solutions for injection, or of emulsions or syrups are, for example, water, physiologically sodium chloride solution, alcohols such as ethanol, glycerol, polyols, sucrose, invert sugar, glucose, mannitol, vegetable oils, etc. It is also possible to lyophilize the compounds of the formula I and their pharmaceutically acceptable salts and to use the resulting lyophilisates, for example, for preparing preparations for injection or infusion. Suitable carriers for microcapsules, implants or rods are, for example, copolymers of glycolic acid and lactic acid.

15

20

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

25

The dosage of the compound of the formula I to be administered and/or of a pharmaceutically acceptable salt thereof depends on the individual case and is, as is

30

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

15

The compounds of the formula I can also be used for other purposes than those indicated in the foregoing. Non-limiting examples include diagnostic purposes, such as the use in the examination of cell or tissue samples, the use as biochemical tools and the use as intermediates for the preparation of further compounds, e.g.

20

pharmaceutically active compounds.

Examples

HPLC conditions

25

HPLC method a

Column: Daicel Chiralpak AD, 250 x 4.6 mm, 10 μ ; eluent: acetonitrile/isopropanol (120/5) + 0.1 % diethylamine; flow rate: 1.0 ml/min

30

HPLC method b

Column: Merck Purospher, 55 x 2 mm, 5 μ ; eluent A: water + 0.05 % trifluoroacetic acid, eluent B: acetonitrile; gradient: from 95 % eluent A / 5 % eluent B to 5 % eluent A / 95 % eluent B in 4 min, 5 % eluent A / 95 % eluent B for 1.5 min; flow rate: 0.5 ml/min

5 HPLC method c

Column: YMC J'Sphere ODS H80, 33 x 2 mm, 3 μ ; eluent A: water + 0.05 % trifluoroacetic acid, eluent B: acetonitrile; gradient: from 90 % eluent A / 10 % eluent B to 5 % eluent A / 95 % eluent B in 2.5 min, 5 % eluent A / 95 % eluent B for 0.8 min; flow rate: 1.0 ml/min

10

HPLC method d

Column: Daicel Chiralpak AD, 250 x 4.6 mm, 10 μ ; eluent: n-heptane/isopropanol (10/1); flow rate: 1.0 ml/min

15 HPLC method e

Column: Merck Purospher, 55 x 2 mm, 3 μ ; eluent A: water + 0.1 % formic acid, eluent B: acetonitrile + 0.08 % formic acid; gradient: from 95 % eluent A / 5 % eluent B to 5 % eluent A / 95 % eluent B in 5 min, 5 % eluent A / 95 % eluent B for 2 min; flow rate: 0.45 ml/min

20

HPLC retention times (RT) are given in minutes.

General methods for the acylation of heteroaryl-condensed cycloalkenylamines

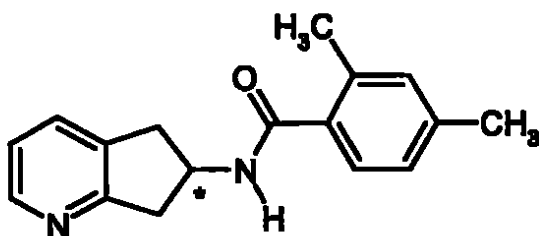
- 25 General acylation method A: 2.5 mmol of the respective amine were mixed with 550 mg of triethylamine and 5 ml of dioxane or tetrahydrofuran, and 2.5 mmol of the respective carboxylic acid chloride were added. The mixture was stirred at room temperature for 2 h and then poured onto a saturated sodium hydrogencarbonate solution. The mixture was extracted with ethyl acetate and the organic solution dried
- 30 and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC (RP18; acetonitrile/water + trifluoroacetic acid) or by silica gel flash chromatography (methylene chloride or methylene chloride/methanol).

General acylation method B: To 0.4 mmol of the respective carboxylic acid dissolved in 5 ml of tetrahydrofuran were given 144 mg (0.44 mmol) of O-((cyano(ethoxycarbonyl)methylene)amino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TOTU) in 1 ml of dimethylformamide and 114 mg (0.88 mmol) of ethyldiisopropylamine. After stirring at room temperature for 30 min, 0.37 mmol of the respective amine were added and the mixture was stirred for 12 h. The reaction mixture was poured onto a saturated sodium hydrogencarbonate solution, extracted with ethyl acetate and the organic solution dried and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water + trifluoroacetic acid) or by silica gel flash chromatography (methylene chloride or methylene chloride/methanol).

General acylation method C: 0.4 mmol of the respective amine and 75 μ l (0.44 mmol) of ethyldiisopropylamine were dissolved in 1 ml of dimethylformamide and the solution was cooled to 0°C. Subsequently, a solution of 54 mg (0.44 mmol) of 4-dimethylaminopyridine in 0.5 ml of dimethylformamide, 0.44 mmol of the respective carboxylic acid and a solution of 59 mg (0.44 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole in 0.5 ml of dimethylformamide were added and the mixture was stirred at 0°C for 20 min. Then a solution of 68 mg (0.44 mmol) of N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide in 0.5 ml of dimethylformamide was added and the mixture was stirred at room temperature for 12 h. The reaction mixture was filtered and the filter was rinsed twice with 10 ml of ethyl acetate. The solution was washed with 20 ml of a 5 % sodium hydrogencarbonate solution and 20 ml of a 5 % sodium chloride solution, and the organic phase was separated, dried over Chromabond XTR and evaporated to dryness. If desired, the product was purified via preparative HPLC (RP 18, acetonitrile/water + 0.01 % trifluoroacetic acid).

Example 1

N-(6,7-Dihydro-5H-[1]pyrindin-6-yl)-2,4-dimethylbenzamide (enantiomer 1)



a) 7-Benzylidene-6,7-dihydro-5H-[1]pyrindine

- 15 g (0.125 mol) of 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindine, 20.1 g (0.19 mol) of freshly distilled
 5 benzaldehyde and 24.5 g (0.24 mol) of acetic acid anhydride were heated under reflux
 for 24 h. The reaction mixture was evaporated, the residual oil dissolved in methylene
 chloride, the solution extracted with 1N NaOH solution, and the organic phase dried
 and evaporated. The residue was distilled under reduced pressure to give 19.3 g
 (75%) of the title compound.
 10 Boiling point (0.013 mbar): 150°C. Melting point: 72°C.

b) 5,6-Dihydro-[1]pyrindin-7-one

- 19.3 g (0.09 mol) of the compound of step a were dissolved in 250 ml of dry methanol,
 cooled to -35°C and ozonized for 3 h. 10.56 g (0.17 mol) of dimethylsulfide were
 15 added, and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature overnight.
 Evaporation and subsequent distillation of the residual oil under reduced pressure
 gave 6.6 g of the title compound.
 Boiling point (0.003 mbar): 150°C.

20 c) 5H-[1]Pyrindine-6,7-dione 6-oxime

- 6.6 g (49.6 mmol) of the compound of step b and 6.97 g (59.5 mmol) of isoamyl nitrite
 were dissolved in 150 ml of methanol warmed to 45°C and treated dropwise with 8 ml
 of concentrated hydrochloric acid. After stirring at 45°C for 3 h, the mixture was cooled
 to 0°C and the precipitated product collected by suction. Yield: 7.3 g (91%).
 25 DC: R_f = 0.2 (silica gel, methylene chloride/methanol (95/5)).

d) N-(6,7-Dihydro-5H-[1]pyrindin-6-yl)acetamide

- 18 g (0.11 mol) of the compound of step c were dissolved in 500 ml of acetic acid and
 500 ml of acetic acid anhydride and hydrogenated for 20 h at a pressure of 2 bar over

5 g of palladium on barium sulfate. The reaction mixture was filtered and evaporated. The residue was dissolved in 1000 ml of ethanol, treated with 10.8 ml of perchloric acid and hydrogenated for 10 h at 50°C and a pressure of 3.5 bar over 5 g of palladium on charcoal (10%). The resulting mixture was evaporated, the residue taken up in dilute NaOH solution and extracted with ethyl acetate. Evaporation of the combined organic phases and subsequent chromatography of the residue yielded racemic N-(6,7-dihydro-5H-[1]pyrindin-6-yl)acetamide.

DC: R_f = 0.28 (silica gel, methylene chloride/methanol (9/1)).

- 10 The racemic acetamide was separated into the enantiomers by chromatography on a chiral phase (Chiralpak AD; eluent: acetonitrile/isopropanol (120/5) + 0.1 % diethylamine). The yield of enantiomer 1 of N-(6,7-dihydro-5H-[1]pyrindin-6-yl)acetamide was 1.89 g, the yield of enantiomer 2 of N-(6,7-dihydro-5H-[1]pyrindin-6-yl)acetamide was 1.53 g.

15

Enantiomer 1

HPLC: RT = 6.40 min (method a).

Enantiomer 2

- 20 HPLC: RT = 8.16 min (method a).

e) 6,7-Dihydro-5H-[1]pyrindin-6-ylamine (enantiomer 1 and enantiomer 2)

The separated enantiomers of N-(6,7-dihydro-5H-[1]pyrindin-6-yl)acetamide were hydrolyzed by heating with 20 ml of 6N HCl in a sealed vessel to 150°C for 4 h.

- 25 Evaporation, treatment with an excess of 1N NaOH solution, extraction with ethyl acetate and drying and evaporation of the extracts yielded the two enantiomeric 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindin-6-ylamines in a yield of 0.7 g and 0.8 g, respectively.

Enantiomer 1

- 30 MS: m/e = 135 (M+H)⁺. HPLC: RT = 0.13 (method c).

Enantiomer 2

MS: $m/e = 135 (M+H)^+$. HPLC: RT = 0.13 (method c).

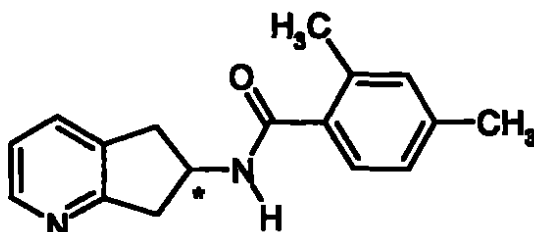
f) N-(6,7-Dihydro-5H-[1]pyrindin-6-yl)-2,4-dimethylbenzamide (enantiomer 1)

- 5 The title compound was prepared from chiral dihydro-5H-[1]pyrindin-6-ylamine of step e) according to general acylation method A.**

MS: $m/e = 267 (M+H)^+$. HPLC: RT = 1.12 min (method c).

Example 2

- 10 N-(6,7-Dihydro-5H-[1]pyrindin-6-yl)-2,4-dimethylbenzamide (enantiomer 2)**



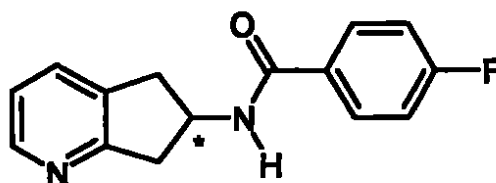
- 15 The title compound was prepared from chiral 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindin-6-ylamine of Example 1, step e), according to general acylation method A.**

MS: $m/e = 267 (M+H)^+$. HPLC: RT = 1.12 min (method c).

Example 3

N-(6,7-Dihydro-5H-[1]pyrindin-6-yl)-4-fluorobenzamide (enantiomer 1)

20

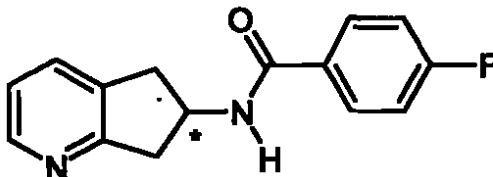


- 25 The title compound was prepared according to general acylation method A, starting from racemic 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindin-6-ylamine which had been prepared from the racemic N-(6,7-dihydro-5H-[1]pyrindin-6-yl)acetamide of Example 1, step d, by hydrolysis analogously as described in Example 1, step e, and separation of the**

racemic N-(6,7-dihydro-5H-[1]pyrindin-6-yl)-4-fluorobenzamide by preparative chromatography on a chiral phase (Chiralpak AD; eluent: heptane/isopropanol (10/1). MS: $m/e = 257$ ($M+H$)⁺. HPLC: RT = 15.66 min (method d).

5 Example 4

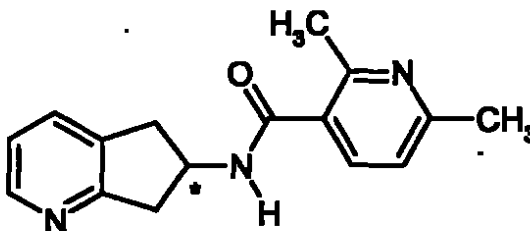
N-(6,7-Dihydro-5H-[1]pyrindin-6-yl)-4-fluorobenzamide (enantiomer 2)



- 10 The title compound was prepared as described in Example 3 by separation of N-(6,7-dihydro-5H-[1]pyrindin-6-yl)-4-fluorobenzamide.
MS: $m/e = 257$ ($M+H$)⁺. HPLC: RT = 14.96 min (method d)

Example 5

- 15 N-(6,7-Dihydro-5H-[1]pyrindin-6-yl)-2,6-dimethylnicotinamide (enantiomer 1)

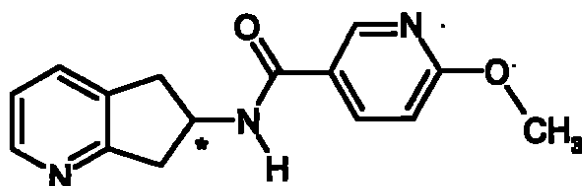


- The title compound was prepared from chiral 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindin-6-ylamine of
20 Example 1, step e, according to general acylation method A.
MS: $m/e = 268$ ($M+H$)⁺. HPLC: RT = 0.15 min (method c).

Example 6

N-(6,7-Dihydro-5H-[1]pyrindin-6-yl)-6-methoxynicotinamide (enantiomer 1)

44



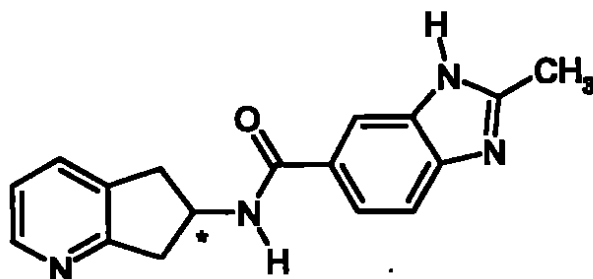
The title compound was prepared from chiral 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindin-6-ylamine of Example 1, step e, according to general acylation method A.

5 MS: $m/e = 270 (M+H)^+$. HPLC: RT = 0.43 min (method c).

Example 7

2-Methyl-3H-benzimidazole-5-carboxylic acid (6,7-dihydro-5H-[1]pyrindin-6-yl)amide (enantiomer 1)

10

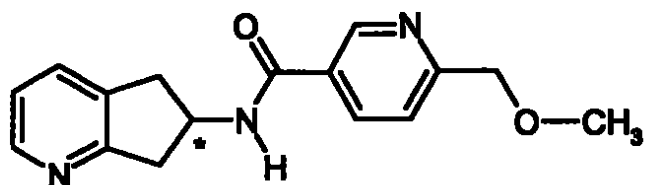


The title compound was prepared from chiral 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindin-6-ylamine of Example 1, step e, according to general acylation method A.

15 MS: $m/e = 293 (M+H)^+$. HPLC: RT = 0.17 min (method c).

Example 8

N-(6,7-Dihydro-5H-[1]pyrindin-6-yl)-6-methoxymethylnicotinamide (enantiomer 1)



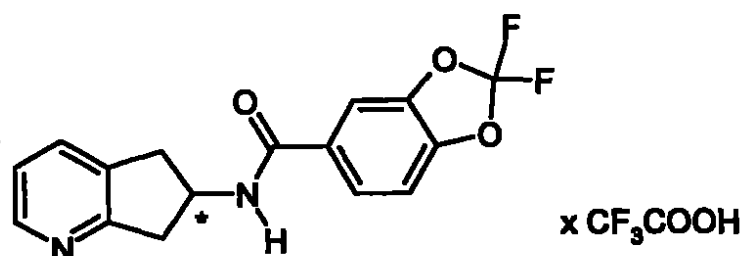
20

The title compound was prepared from chiral 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindin-6-ylamine of Example 1, step e, according to general acylation method B.

MS: $m/e = 284 (M+H)^+$. HPLC: RT = 1.77 min (method b).

5 Example 9

2,2-Difluorobenzo[1,3]dioxole-5-carboxylic acid (6,7-dihydro-5H-[1]pyrindin-6-yl)amide (enantiomer 1), trifluoroacetic acid salt



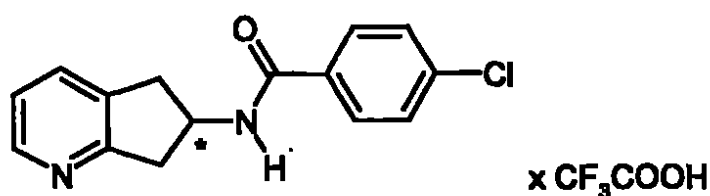
10

The title compound was prepared from chiral 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindin-6-ylamine of Example 1, step e, according to general acylation method B.

MS: $m/e = 319 (M+H)^+$. HPLC: RT = 1.60 min (method c).

15 Example 10

4-Chloro-N-(6,7-dihydro-5H-[1]pyrindin-6-yl)benzamide (enantiomer 1), trifluoroacetic acid salt

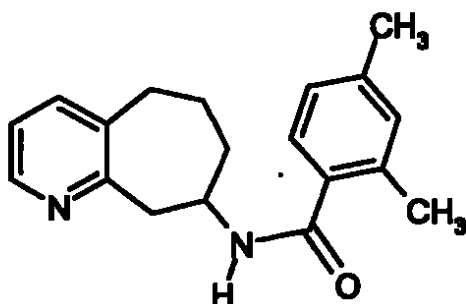


20

The title compound was prepared from chiral 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindin-6-ylamine of Example 1, step e, according to general acylation method A.

MS: $m/e = 273 (M+H)^+$. DC: R_f = 0.29 (silica gel, methylene chloride/methanol (95/5)).

25 Example 11

2,4-Dimethyl-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-8-yl)benzamide**5 a) 9-Benzylidene-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridine**

The title compound was prepared from 6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridine analogously as described in Example 1, step a. The raw material was purified by silica gel chromatography using methylene chloride as eluent.

MS: $m/e = 236 (M+H)^+$. DC: $R_f = 0.47$ (silica gel, n-heptane/ethyl acetate (3/2)).

10

b) 5,6,7,8-Tetrahydrocyclohepta[b]pyridin-8-one

The title compound was prepared from the compound of step a analogously as described in Example 1, step b. The raw material was purified by silica gel chromatography using methylene chloride/methanol (98/2) as eluent.

15 MS: $m/e = 162 (M+H)^+$. DC: $R_f = 0.72$ (silica gel, methylene chloride/methanol (98/2)).

c) 6,7-Dihydro-5H-cyclohepta[b]pyridine-8,9-dione 8-oxime

6.7 g (41.6 mmol) of the compound of step b were dissolved in 300 ml of diethyl ether and treated with 10 ml of a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether. To the resulting slurry were added 5.38 g (45.8 mmol) of isoamyl nitrite in 500 ml of tetrahydrofuran and once more 10 ml of a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether. The mixture was refluxed for 3 h, cooled in an ice bath and the precipitated product isolated by suction. Yield 7.9 g (100%).

MS: $m/e = 191 (M+H)^+$. $R_f = 0.20$ (silica gel, methylene chloride/methanol (98/2)).

25

d) 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-8-ylamine

The title compound was prepared from the compound of step c analogously as described in Example 1, steps d and e. The raw material was purified by silica gel chromatography using methylene chloride/methanol (98/2) as eluent.

MS: $m/e = 163 (M+H)^+$. $R_f = 0.09$ (silica gel, methylene chloride/methanol (7/3)).

5

e) 2,4-Dimethyl-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-8-yl)benzamide

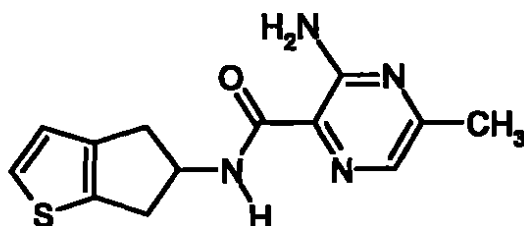
The title compound was prepared from the compound of step d according to general acylation method A.

MS: $m/e = 295 (M+H)^+$. HPLC: RT = 3.68 min (method b).

10

Example 12

3-Amino-5-methylpyrazine-2-carboxylic acid (5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)amide



15

a) 5,6-Dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-ylamine hydrochloride

2.289 g (13.61 mmol) of 5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophene-5-carboxylic acid (US-A-5753662) were dissolved in 25 ml of acetonitrile, 4.120 g (14.97 mmol) of

20 diphenylphosphoryl azide and 1.515 g (14.97 mmol) of triethylamine were added, and the mixture was stirred at room temperature for 2.5 h. Then 11.51 ml (168.4 mmol) of allyl alcohol were added and the reaction mixture was heated at 50 °C overnight. The solvent was evaporated and the residue taken up in ethyl acetate and extracted with a 10% sodium hydrogencarbonate solution. The organic phase was separated, dried and

25 evaporated to dryness. The residue was taken up in 200 ml of methylene chloride and added to a mixture of 2.60 ml (16.32 mmol) of triethylsilane, 320 μ l (2.312 mmol) of triethylamine and 153 mg of palladium acetate. After stirring at room temperature for 3 h, the solvent was evaporated, the residue taken up in ethyl acetate and extracted with a 10% sodium hydrogencarbonate solution. The organic phase was separated and

extracted with diluted hydrochloric acid. The combined hydrochloric acid phases were freeze-dried to yield 1.44 g of the title compound which was used in the acylation step without further purification.

5 b) 3-Amino-5-methylpyrazine-2-carboxylic acid (5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)amide

The title compound was prepared from 5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-ylamine hydrochloride of step a) according to general acylation method C.

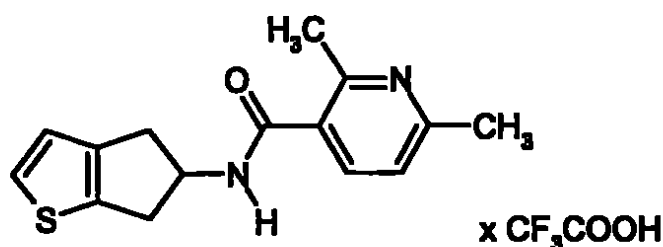
MS: $m/e = 275 (M+H)^+$. HPLC: RT = 3.62 min (method e).

10

The following examples 13 to 31 were prepared from 5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-ylamine hydrochloride of Example 12, step a) according to general acylation method C.

15 Example 13

N-(5,6-Dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)-2,6-dimethylnicotinamide, trifluoroacetic acid salt



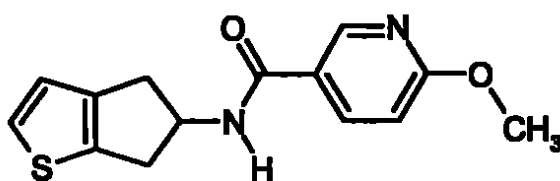
20

MS: $m/e = 273 (M+H)^+$. HPLC: RT = 1.80 min (method e).

Example 14

N-(5,6-Dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)-6-methoxynicotinamide

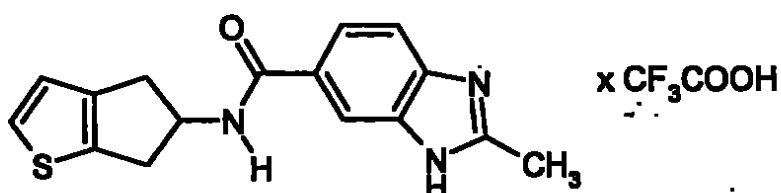
25



MS: $m/e = 275 (M+H)^+$. HPLC: RT = 3.30 min (method e).

Example 15

2-Methyl-3H-benzimidazole-5-carboxylic acid (5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)amide, trifluoroacetic acid salt

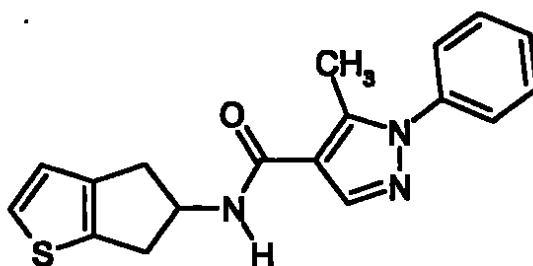


MS: $m/e = 298 (M+H)^+$. HPLC: RT = 1.93 min (method e).

10

Example 16

5-Methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)amide



15

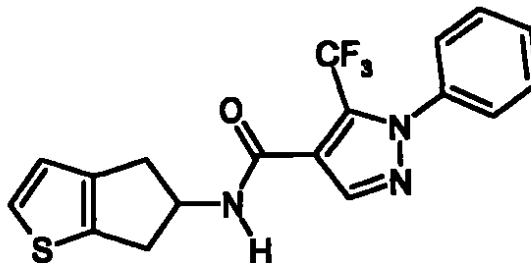
MS: $m/e = 324 (M+H)^+$. HPLC: RT = 3.67 min (method e).

Example 17

1-Phenyl-5-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)amide

20

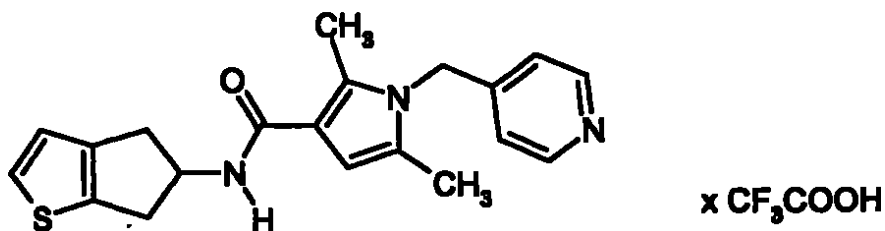
50



MS: $m/e = 378 (M+H)^+$. HPLC: RT = 4.02 min (method e).

5 Example 18

2,5-Dimethyl-1-pyridin-4-ylmethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)amide, trifluoroacetic acid salt



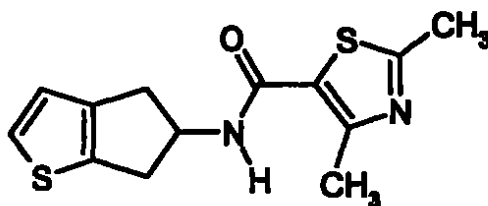
10

MS: $m/e = 352 (M+H)^+$. HPLC: RT = 2.37 min (method e).

Example 19

2,4-Dimethylthiazole-5-carboxylic acid (5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)amide

15



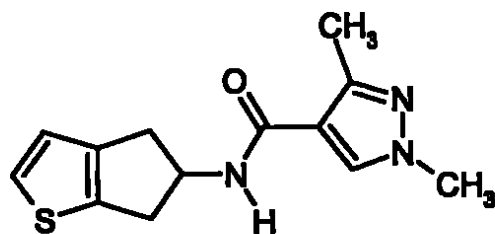
MS: $m/e = 279 (M+H)^+$. HPLC: RT = 3.12 min (method e).

20

Example 20

51

1,3-Dimethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)amide



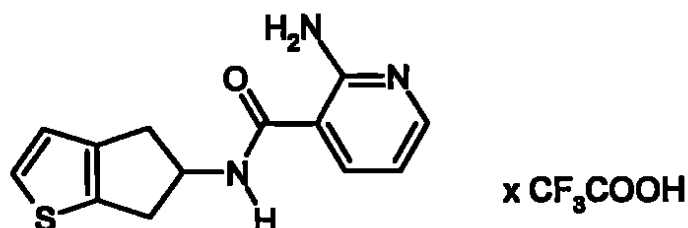
5

MS: $m/e = 262 (M+H)^+$. HPLC: RT = 2.79 min (method e).

Example 21

2-Amino-N-(5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)nicotinamide, trifluoroacetic acid salt

10

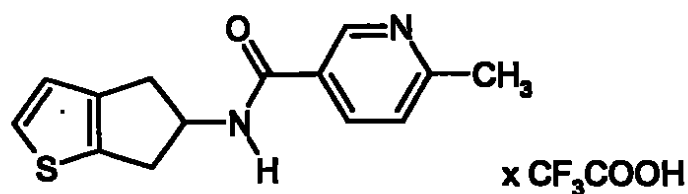


MS: $m/e = 260 (M+H)^+$. HPLC: RT = 1.85 min (method e).

15

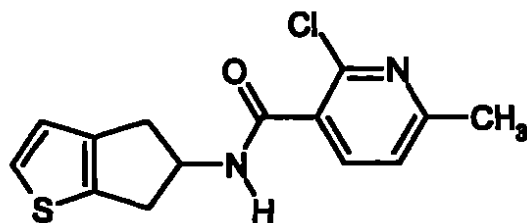
Example 22

N-(5,6-Dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)-6-methylnicotinamide, trifluoroacetic acid salt



20

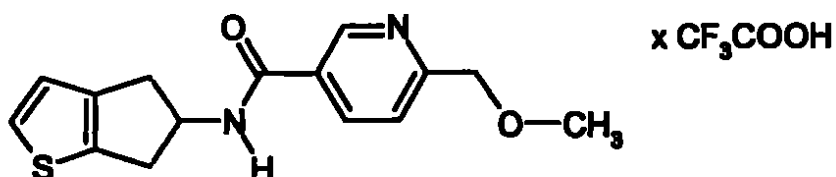
MS: $m/e = 259 (M+H)^+$. HPLC: RT = 2.17 min (method e).

Example 23**2-Chloro-N-(5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)-6-methylnicotinamide**

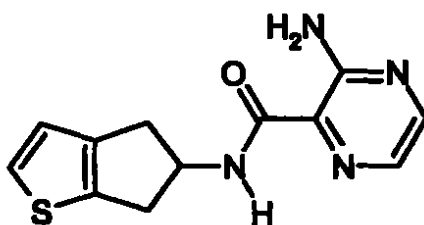
5

MS: $m/e = 293 (M+H)^+$. HPLC: RT = 3.20 min (method e).**Example 24****N-(5,6-Dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)-6-methoxymethylnicotinamide, trifluoroacetic acid salt**

10

MS: $m/e = 289 (M+H)^+$. HPLC: RT = 2.84 min (method e).

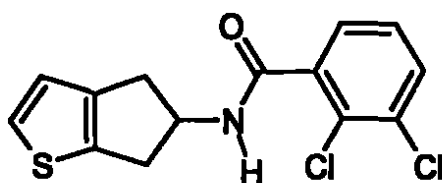
15

Example 25**3-Aminopyrazine-2-carboxylic acid (5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)amide**

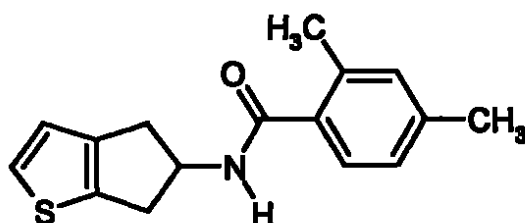
20

MS: $m/e = 261 (M+H)^+$. HPLC: RT = 3.42 min (method e).**Example 26**

53

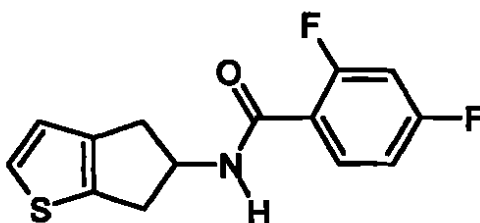
2,3-Dichloro-N-(5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)benzamide

5 MS: $m/e = 312 (M+H)^+$. HPLC: RT = 3.90 min (method e).

Example 27**N-(5,6-Dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)-2,4-dimethylbenzamide**

10

MS: $m/e = 272 (M+H)^+$. HPLC: RT = 3.87 min (method e).

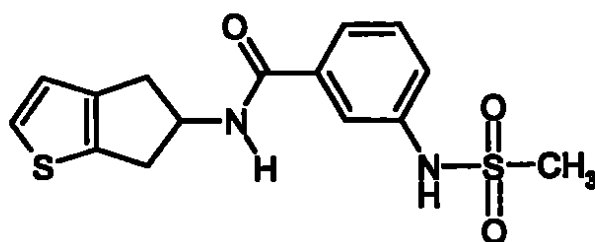
Example 28**15 N-(5,6-Dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)-2,4-difluorobenzamide**

MS: $m/e = 280 (M+H)^+$. HPLC: RT = 3.79 min (method e).

20

Example 29**N-(5,6-Dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)-3-methylsulfonylaminobenzamide**

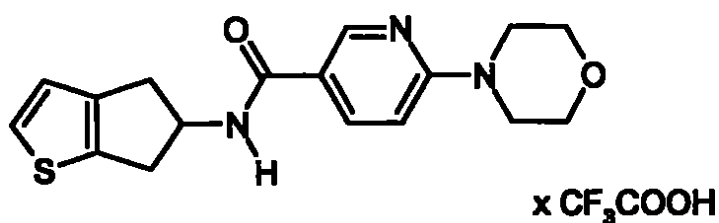
54



MS: $m/e = 337 (M+H)^+$. HPLC: RT = 3.12 min (method e).

5 Example 30

N-(5,6-Dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)-6-(morpholin-4-yl)nicotinamide, trifluoroacetic acid salt



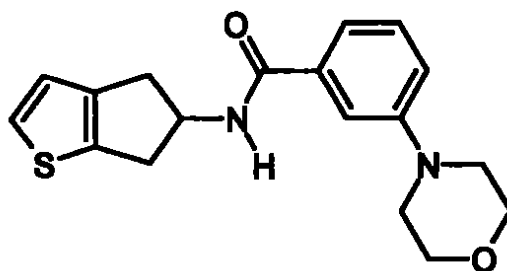
10

MS: $m/e = 330 (M+H)^+$. HPLC: RT = 2.73 min (method e).

Example 31

N-(5,6-Dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-5-yl)-3-(morpholin-4-yl)benzamide

15



MS: $m/e = 329 (M+H)^+$. HPLC: RT = 3.43 min (method e).

20

Determination of activation of eNOS transcription

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

5 Briefly, a 3.5kB long fragment 5' of the starting codon of the eNOS gene was cloned, sequenced and cloned in firefly luciferase expression plasmids to monitor activation of the eNOS promoter by reporter gene activity. A human endothelial cell line stable transfected and expressing this promoter-reporter construct was used for compound testing. Cells were incubated for 18 h with compounds.

10

All compounds were dissolved in sterile dimethyl sulfoxide (DMSO). A final concentration of 0.5 % DMSO in complete medium was allowed. Induction of reporter gene expression in these cells was measured using a standard luciferase assay system (Promega, Cat. No E150) according to the manufacturer's instructions.

15 Luciferase induction in cells incubated with compounds were compared to those incubated with solvent alone. The ratio of both activities (transcription induction ratio, TIR) was plotted as a function of compound concentration. Typically, TIR values started at low concentrations at a ratio of 1, indicating no compound effect, and extended up to a maximum TIR value TIR(max) which indicates the increase of the
20 eNOS transcription. EC₅₀ values of transcription induction ratios as a function of compound concentration were determined graphically.

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

eNOS protein band was visualized and quantified based on a chemifluorescence detection method.

The results are shown in the Table below.

5

Compound of example no.	EC ₅₀ (μM)
1	0.079
2	1.1
3	14
4	3.4
5	3.3
6	12
7	23
8	30
9	0.93
10	0.80
11	0.064
12	11
13	0.62
14	2.4
15	3.1
16	0.20
17	0.35
18	3.3
19	20
20	9.8
21	4.8
22	1.6
23	0.80
24	125
25	18

Compound of example no.	EC ₅₀ (μM)
26	1.5
27	< 0.1
28	0.76
29	2.3
30	11
31	3.3

The effect of the compounds of the invention can also be investigated in the following animal models (animal experiments are performed in accordance to the German animal protection law and to the guidelines for the use of experimental animals as given by the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals of the US National Institutes of Health).

Animals and Treatment (Experiments A - C)

- 10 ApoE and eNOS deficient mice (C57BL/6J background, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me) are used. All animals are 10 to 12 weeks of age and weigh 22 to 28 g. Three days before surgery mice are divided into 4 groups (apoE control, n = 10 to 12; apoE with test compounds, n = 10 to 12; eNOS control, n = 10 to 12; eNOS with test compounds, n = 10 to 12) and receive either a standard rodent chow (containing 4 % fat and 0.001 % cholesterol; in the following designated as placebo group) or a standard rodent chow + test compound (10 or 30 mg/kg/d p.o.).

A. Anti-hypertensive effect in ApoE knockout mice

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

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

After 3 day treatment of ApoE deficient mice with the respective compound, (10 mg/kg/d pressed in chow), animals are anesthetized with an intraperitoneal injection of pentobarbital (60 mg/kg) followed by an intramuscular injection of xylazin (2 mg/kg) and a cuff is placed around the femoral artery as described in Morol et al. (J. Clin. Invest. 101 (1998) 1225). Briefly, the left femoral artery is dissected. A non-occlusive 2.0 mm polyethylene cuff made of PE-50 tubing (inner diameter 0.56 mm, outer diameter 0.965 mm, Becton Dickinson, Mountain View, Ca) is placed around the artery and tied in place with two 7-0 sutures. The right femoral artery is isolated from the surrounding tissues but a cuff is not placed. Treatment with the respective compound is continued for 14 days after surgery. Then the animals are sacrificed. The aorta are taken for determination of vascular eNOS expressions by quantitative western blotting. Both femoral arteries are harvested, fixed in formalin and embedded in paraffin. 20 cross sections (10 µm) are cut from the cuffed portion of the left femoral artery and from the corresponding segment of the right artery. Sections are subjected to standard hematoxylin and eosin staining. Morphometric analyses are performed using an image analysis computer program (LeicaQWin, Leica Imaging Systems, Cambridge, GB). For each cross section the area of the lumen, the neointima and the media are determined. To this end, the neointima is defined as the area between the lumen and the internal elastic lamina and the media is defined as the area between the internal and the external elastic lamina. The ratio between the area of the neointima and the area of the media is expressed as the neointima/media ratio. The results obtained in the compound group are compared to those obtained in the placebo group.

25

C. Prevention of atherosclerotic plaque formation in chronic treatment

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

30

femoral arteries are used in this experiment. The results obtained in the compound group are compared to those obtained in the placebo group.

D. Improvement of coronary function in diseased ApoE deficient mice

5

Old Male wild-type C57BL/6J mice (Charles River Wiga GmbH, Sulzfeld), and apoE deficient mice (C57BL/6J background, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me) 6 month of age and weighing 28 to 36 g are used in the experiments. Mice are divided into 3 groups (C57BL/6, n = 8; apoE control, n = 8; apoE with respective compound, n = 8) and receive for 8 weeks either a standard rodent chow (containing 4 % fat and 0.001 % cholesterol) or a standard rodent chow + respective compound (30 mg/kg/d p.o.).

10

Mice are anesthetized with sodium pentobarbitone (100 mg/kg i.p.), and the hearts are rapidly excised and placed into ice-cold perfusion buffer. The aorta is cannulated and connected to a perfusion apparatus (Hugo Sachs Electronics, Freiburg, Germany) which is started immediately at a constant perfusion pressure of 60 mm Hg. Hearts are perfused in a retrograde fashion with modified Krebs bicarbonate buffer, equilibrated with 95 % O₂ and 5 % CO₂ and maintained at 37.5 °C.

15

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

20

25

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

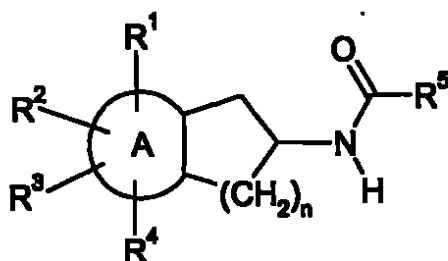
30

Left ventricular function curves are constructed by varying pre-load pressure. For acquisition of preload curves, afterload is set at 60 mm Hg and preload is adjusted in 5

mm Hg steps over a range of 5 to 25 mm Hg. Hearts are allowed to stabilize at baseline conditions between pressure- and volume-loading.

Patent Claims

1. A compound of the formula I,



in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein in the formula I:

- 10 the ring A, which comprises the two carbon atoms common to the ring A and the cycloalkenyl ring in formula I, is an aromatic 5-membered or 6-membered ring containing 1 or 2 nitrogen atoms as ring heteroatoms, or an aromatic 5-membered ring containing 1 ring heteroatom which is an oxygen atom or a sulfur atom or 2 ring heteroatoms one of which is a nitrogen atom and the other of which is an oxygen atom or a sulfur atom;

- R^1 and R^4 are independently from each other selected from the group consisting of: H; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl and C_2 - C_{10} -alkynyl, the substituents of which are selected from the group consisting of F, OH, C_1 - C_8 -alkoxy, C_1 - C_8 -alkylmercapto, $-CN$, $COOR^6$, $CONR^7R^8$, and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl where the substituents of the phenyl and heteroaryl groups are selected from the group consisting of halogen, $-CN$, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ; unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl the substituents of which are selected from the group consisting of halogen, $-CN$, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ; COR^9 , $CONR^{10}R^{11}$, $COOR^{12}$, CF_3 ; halogen; $-CN$; $NR^{13}R^{14}$; OR^{15} ; $S(O)_mR^{16}$; $SO_2NR^{17}R^{18}$; and NO_2 ; but cannot be halogen, $-CN$ or NO_2 if R^1 or R^4 is bonded to a ring nitrogen atom;

- R^2 and R^3 are independently from each other selected from the group consisting of:
H; halogen; -CN; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl the
substituents of which are selected from the group consisting of OH, phenyl, and
heteroaryl; OH; C_1 - C_{10} -alkoxy; phenoxy; $S(O)_m R^{19}$; CF_3 ; -CN; NO_2 ; C_1 - C_{10} -alkylamino;
5 di(C_1 - C_{10} -alkyl)amino; (C_1 - C_8 -alkyl)-CONH-; unsubstituted and at least
monosubstituted phenyl-CONH- and phenyl-SO₂-O- the substituents of which are
selected from the group consisting of halogen, -CN, methyl and methoxy, C_1 - C_8 -alkyl-
SO₂-O-; unsubstituted and at least monosubstituted (C_1 - C_8 -alkyl)-CO- the substituents
of which are selected from the group consisting of F, di(C_1 - C_3 -alkyl)amino, pyrrolidinyl
10 and piperidinyl; and phenyl-CO- the phenyl part of which is unsubstituted or at least
monosubstituted by substituents selected from the group consisting of C_1 - C_3 -alkyl,
halogen and methoxy, but cannot be halogen, -CN or NO_2 if R^2 or R^3 is bonded to a
ring nitrogen atom;
- 15 where, if A is a 6-membered aromatic ring, 2 or 3 of the groups R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are
present and are bonded to the carbon atoms in the ring A which are not shared with
the cycloalkenyl ring, and, if A is a 5-membered aromatic ring, 1, 2 or 3 of the groups
 R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are present and are bonded to the carbon atoms in the ring A which
are not shared with the cycloalkenyl ring and, in the case of a pyrrole, pyrazole or
20 imidazole ring, to 1 ring nitrogen atom;
- R^5 is a group Ar or a group Heter both of which are unsubstituted or carry one or more
identical or different substituents selected from the group consisting of: halogen; -CN;
NH₂; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl, C_2 - C_{10} -
25 alkynyl, C_1 - C_{10} -alkoxy, C_1 - C_{10} -alkylamino and di(C_1 - C_{10} -alkyl)amino, the substituents of
which are selected from the group consisting of F, OH, C_1 - C_8 -alkoxy, aryloxy, C_1 - C_8 -
alkylmercapto, NH₂, C_1 - C_8 -alkylamino and di(C_1 - C_8 -alkyl)amino; C_3 - C_8 -alkandiy;
phenyl; heteroaryl; aryl-substituted or heteroaryl-substituted C_1 - C_4 -alkyl; CF_3 ; NO_2 ; OH;
phenoxy; benzyloxy; (C_1 - C_{10} -alkyl)-COO-; $S(O)_m R^{20}$; SH; phenylamino; benzylamino;
30 (C_1 - C_{10} -alkyl)-CONH-; (C_1 - C_{10} -alkyl)-CO-N(C_1 - C_4 -alkyl)-; phenyl-CONH-; phenyl-CO-
N(C_1 - C_4 -alkyl)-; heteroaryl-CONH-; heteroaryl-CO-N(C_1 - C_4 -alkyl)-; (C_1 - C_{10} -alkyl)-CO-;
phenyl-CO-; heteroaryl-CO-; CF_3 -CO-; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-;

COOR²¹; CONR²²R²³; C(NH)-NH₂; SO₂NR²⁴R²⁵; R²⁶SO₂NH-; R²⁷SO₂N(C₁-C₆-alkyl)-; and a residue of a saturated or at least monounsaturated aliphatic, monocyclic 5-membered to 7-membered heterocycle containing 1, 2 or 3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, which heterocycle can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, OH, oxo and CF₃, where said heterocycle can optionally be condensed to the said group Ar or the said group Hetar, wherein all aryl, heteroaryl, phenyl, aryl-containing, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said group Ar or the said group Hetar, can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen, -CN, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃;

R⁶ is selected from the group consisting of:

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

R⁷ is selected from the group consisting of:

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

R⁸ is H or C₁-C₁₀-alkyl;

R⁹ is selected from the group consisting of:

C₁-C₁₀-alkyl which can be substituted by one or more substituents from the group consisting of F, C₁-C₄-alkoxy and di(C₁-C₃-alkyl)amino; and unsubstituted and at least

monosubstituted phenyl and heteroaryl the substituents of which are selected from the group consisting of C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, halogen, -CN and CF₃;

R¹⁰, independently from R⁷, is defined as R⁷;

5

R¹¹, independently from R⁸, is defined as R⁸;

R¹², independently from R⁸, is defined as R⁸;

10 R¹³ is selected from the group consisting of:

H; C₁-C₈-alkyl; unsubstituted and substituted phenyl, benzyl, heteroaryl, (C₁-C₈-alkyl)-CO-, phenyl-CO-, and heteroaryl-CO-, the substituents of which are selected from the group consisting of halogen, -CN, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃, wherein one or more of these substituents can be present;

15

R¹⁴, independently from R¹³, is defined as R¹³;

R¹⁵ is selected from the group consisting of:

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

R¹⁶ is selected from the group consisting of:

25 C₁-C₁₀-alkyl which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of F, OH, C₁-C₈-alkoxy, aryloxy, C₁-C₈-alkylmercapto, C₁-C₈-alkylamino and di(C₁-C₈-alkyl)amino; CF₃; and substituted and unsubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogen, -CN, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃, wherein one or more of these
30 substituents can be present;

R¹⁷, independently from R⁷, is defined as R⁷;

R^{18} , independently from R^8 , is defined as R^8 ;

R^{19} , independently from R^{18} , is defined as R^{18} ;

5 R^{20} , independently from R^{18} , is defined as R^{18} ;

R^{21} , independently from R^8 , is defined as R^8 ;

R^{22} , independently from R^7 , is defined as R^7 ;

10

R^{23} , independently from R^8 , is defined as R^8 ;

R^{24} , independently from R^7 , is defined as R^7 ;

15 R^{25} , independently from R^8 , is defined as R^8 ;

R^{26} , independently from R^{18} , is defined as R^{18} ;

R^{27} , independently from R^{18} , is defined as R^{18} ;

20

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

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

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

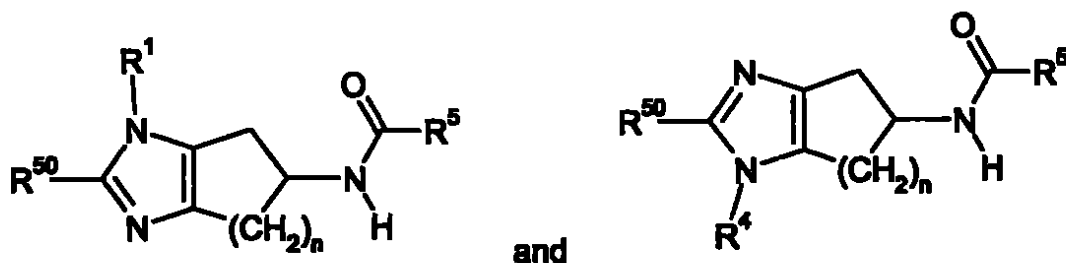
30

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

m is 0, 1 or 2;

n is 1, 2 or 3;

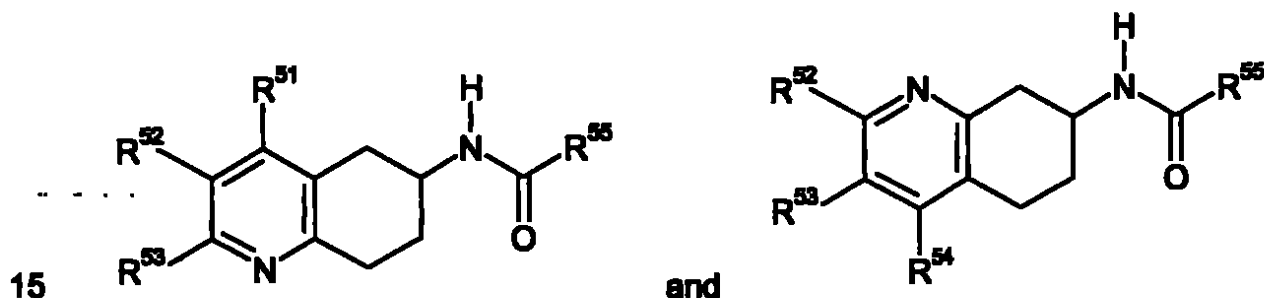
5 with the proviso that compounds of the formulae



are excluded in which R^{50} is selected from hydrogen, unsubstituted C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -alkoxy, unsubstituted C_1-C_6 -alkylthio, halogen, -CN, CF_3 , OH, amino, C_1-C_6 -alkylamino and di(C_1-C_6 -alkyl)amino;

10

and compounds of the formulae



are excluded in which R^{51} , R^{52} , R^{53} and R^{54} are selected from hydrogen, unsubstituted or hydroxy-substituted C_1-C_6 -alkyl, halogen, amino, C_1-C_6 -alkylamino and di(C_1-C_6 -alkyl)amino and R^{55} is unsubstituted or substituted phenyl, thienyl, furyl, pyrrolyl or oxazolyl;

15

20

and the compound N-(2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-4-hydroxyquinazolin-6-yl)-3,4-dichlorobenzamide is excluded.

2. A compound of the formula I as defined in claim 1, in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein in the formula I the ring A is an aromatic 6-membered ring containing 1 or 2 nitrogen atoms as ring heteroatoms.

5

3. A compound of the formula I as defined in claim 1, in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein in the formula I the ring A is an aromatic 5-membered ring containing a sulfur atom as ring heteroatom or a sulfur atom and a nitrogen atom as ring heteroatoms.

10

4. A compound of the formula I as defined in one or more of claims 1 to 3, in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein in the formula I the number n is 1.

15

5. A compound of the formula I as defined in one or more of claims 1 to 3, in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein in the formula I the number n is 3.

20

6. A compound of the formula I as defined in one or more of claims 1 to 5, in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein in the formula I the residues R¹ and R⁴ are independently from one another selected from the group consisting of H, C₁-C₄-alkyl and halogen and the residues R² and R³ are independently from one another selected from the group consisting of H, C₁-C₄-alkyl and halogen.

25

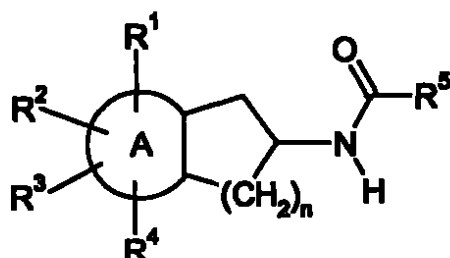
7. A compound of the formula I as defined in one or more of claims 1 to 6, in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as pharmaceutical.

30

8. A pharmaceutical preparation, comprising an effective dose of at least one compound of the formula I as defined in one or more of claims 1 to 6, in any of its

stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio, and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

9. The use of a compound of the formula I,



in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein in the formula I:

the ring A, which comprises the two carbon atoms common to the ring A and the cycloalkenyl ring in formula I, is an aromatic 5-membered or 6-membered ring containing 1 or 2 nitrogen atoms as ring heteroatoms, or an aromatic 5-membered ring containing 1 ring heteroatom which is an oxygen atom or a sulfur atom or 2 ring heteroatoms one of which is a nitrogen atom and the other of which is an oxygen atom or a sulfur atom;

R^1 and R^4 are independently from each other selected from the group consisting of: H; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl and C_2 - C_{10} -alkynyl, the substituents of which are selected from the group consisting of F, OH, C_1 - C_8 -alkoxy, C_1 - C_8 -alkylmercapto, -CN, $COOR^6$, $CONR^7R^8$, and unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl where the substituents of the phenyl and heteroaryl groups are selected from the group consisting of halogen, -CN, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ; unsubstituted and at least monosubstituted phenyl and heteroaryl the substituents of which are selected from the group consisting of halogen, -CN, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ; COR^9 ; $CONR^{10}R^{11}$; $COOR^{12}$; CF_3 ; halogen; -CN; $NR^{13}R^{14}$; OR^{15} ; $S(O)_mR^{16}$; $SO_2NR^{17}R^{18}$; and NO_2 ; but cannot be halogen, -CN or NO_2 if R^1 or R^4 is bonded to a ring nitrogen atom;

R^2 and R^3 are independently from each other selected from the group consisting of:
 H; halogen; -CN; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl the
 substituents of which are selected from the group consisting of OH, phenyl, and
 heteroaryl; OH; C_1 - C_{10} -alkoxy, phenoxy; $S(O)_m R^{19}$; CF_3 ; -CN; NO_2 ; C_1 - C_{10} -alkylamino;
 5 di(C_1 - C_{10} -alkyl)amino; (C_1 - C_8 -alkyl)-CONH-; unsubstituted and at least
 monosubstituted phenyl-CONH- and phenyl-SO₂-O- the substituents of which are
 selected from the group consisting of halogen, -CN, methyl and methoxy; C_1 - C_8 -alkyl-
 SO₂-O-; unsubstituted and at least monosubstituted (C_1 - C_6 -alkyl)-CO- the substituents
 of which are selected from the group consisting of F, di(C_1 - C_3 -alkyl)amino, pyrrolidinyl
 10 and piperidinyl; and phenyl-CO- the phenyl part of which is unsubstituted or at least
 monosubstituted by substituents selected from the group consisting of C_1 - C_3 -alkyl,
 halogen and methoxy; but cannot be halogen, -CN or NO_2 if R^2 or R^3 is bonded to a
 ring nitrogen atom;

15 where, if A is a 6-membered aromatic ring, 2 or 3 of the groups R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are
 present and are bonded to the carbon atoms in the ring A which are not shared with
 the cycloalkenyl ring, and, if A is a 5-membered aromatic ring, 1, 2 or 3 of the groups
 R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are present and are bonded to the carbon atoms in the ring A which
 are not shared with the cycloalkenyl ring and, in the case of a pyrrole, pyrazole or
 20 imidazole ring, to 1 ring nitrogen atom;

R^5 is a group Ar or a group Heter both of which are unsubstituted or carry one or more
 identical or different substituents selected from the group consisting of: halogen; -CN;
 NH₂; unsubstituted and at least monosubstituted C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl, C_2 - C_{10} -
 25 alkynyl, C_1 - C_{10} -alkoxy, C_1 - C_{10} -alkylamino and di(C_1 - C_{10} -alkyl)amino, the substituents of
 which are selected from the group consisting of F, OH, C_1 - C_8 -alkoxy, aryloxy, C_1 - C_8 -
 alkylmercapto, NH₂, C_1 - C_8 -alkylamino and di(C_1 - C_8 -alkyl)amino; C_3 - C_5 -alkandiyl;
 phenyl; heteroaryl; aryl-substituted or heteroaryl-substituted C_1 - C_4 -alkyl; CF_3 ; NO_2 ; OH;
 phenoxy; benzyloxy; (C_1 - C_{10} -alkyl)-COO-; $S(O)_m R^{20}$; SH; phenylamino; benzylamino;
 30 (C_1 - C_{10} -alkyl)-CONH-; (C_1 - C_{10} -alkyl)-CO-N(C_1 - C_4 -alkyl)-; phenyl-CONH-; phenyl-CO-
 N(C_1 - C_4 -alkyl)-; heteroaryl-CONH-; heteroaryl-CO-N(C_1 - C_4 -alkyl)-; (C_1 - C_{10} -alkyl)-CO-;
 phenyl-CO-; heteroaryl-CO-; CF_3 -CO-; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-;

COOR²¹; CONR²²R²³; C(NH)-NH₂; SO₂NR²⁴R²⁵; R²⁶SO₂NH-; R²⁷SO₂N(C₁-C₈-alkyl)-; and a residue of a saturated or at least monounsaturated aliphatic, monocyclic 5-membered to 7-membered heterocycle containing 1, 2 or 3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, which heterocycle can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, OH, oxo and CF₃, where said heterocycle can optionally be condensed to the said group Ar or the said group Hetar, wherein all aryl, heteroaryl, phenyl, aryl-containing, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said group Ar or the said group Hetar, can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen, -CN, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃;

R⁶ is selected from the group consisting of:

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

R⁷ is selected from the group consisting of:

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

R⁸ is H or C₁-C₁₀-alkyl;

R⁹ is selected from the group consisting of:

C₁-C₁₀-alkyl which can be substituted by one or more substituents from the group consisting of F, C₁-C₄-alkoxy and di(C₁-C₃-alkyl)amino; and unsubstituted and at least

monosubstituted phenyl and heteroaryl the substituents of which are selected from the group consisting of C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, halogen, -CN and CF₃;

R¹⁰, independently from R⁷, is defined as R⁷;

5

R¹¹, independently from R⁸, is defined as R⁸;

R¹², independently from R⁶, is defined as R⁶;

10 R¹³ is selected from the group consisting of:

H; C₁-C₈-alkyl; unsubstituted and substituted phenyl, benzyl, heteroaryl, (C₁-C₈-alkyl)-CO-, phenyl-CO-, and heteroaryl-CO-, the substituents of which are selected from the group consisting of halogen, -CN, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃, wherein one or more of these substituents can be present;

15

R¹⁴, independently from R¹³, is defined as R¹³;

R¹⁵ is selected from the group consisting of:

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

20

R¹⁶ is selected from the group consisting of:

25 C₁-C₁₀-alkyl which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of F, OH, C₁-C₈-alkoxy, aryloxy, C₁-C₈-alkylmercapto, C₁-C₈-alkylamino and di(C₁-C₈-alkyl)amino; CF₃; and substituted and unsubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogen, -CN, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃, wherein one or more of these substituents can be present;

30

R¹⁷, independently from R⁷, is defined as R⁷;

R^{18} , independently from R^8 , is defined as R^8 ;

R^{19} , independently from R^{18} , is defined as R^{18} ;

5 R^{20} , independently from R^{18} , is defined as R^{18} ;

R^{21} , independently from R^8 , is defined as R^8 ;

R^{22} , independently from R^7 , is defined as R^7 ;

10

R^{23} , independently from R^8 , is defined as R^8 ;

R^{24} , independently from R^7 , is defined as R^7 ;

15 R^{25} , independently from R^8 , is defined as R^8 ;

R^{26} , independently from R^{18} , is defined as R^{18} ;

R^{27} , independently from R^{18} , is defined as R^{18} ;

20

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

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

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

30

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

m is 0, 1 or 2;

n is 1, 2 or 3;

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

10. The use of a compound of the formula I as defined in claim 9, in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of cardiovascular diseases, stable or unstable angina pectoris, coronary heart disease, Prinzmetal angina, acute coronary syndrome, heart failure, myocardial infarction, stroke, thrombosis, peripheral artery occlusive disease, endothelial dysfunction, atherosclerosis, restenosis, endothel damage after PTCA, hypertension, essential
10 hypertension, pulmonary hypertension, secondary hypertension, renovascular hypertension, chronic glomerulonephritis, erectile dysfunction, ventricular arrhythmia, diabetes, diabetes complications, nephropathy, retinopathy, angiogenesis, asthma bronchiale, chronic renal failure, cirrhosis of the liver, osteoporosis, restricted memory performance or a restricted ability to learn, or for the lowering of cardiovascular risk of
15 postmenopausal women or of women taking contraceptives.
20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

47

International Application No
PCT/EP 03/08103

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/435 C07D221/04 C07D401/12 C07D403/12 C07D407/12
A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 68652 A (NOVO NORDISK A/S, DEN.; BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL G.M.B.H.) 20 September 2001 (2001-09-20) examples 36,40,44,48	1-8
X	claims 50-58	9,10
A	EP 1 072 263 A (JAPAN TOBACCO INC., JAPAN) 31 January 2001 (2001-01-31) page 73; example 127	1-8,10
X	claims 10-20	9
A	JP 08 325234 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD, JAPAN) 10 December 1996 (1996-12-10) page 22-25	1-8
X	see formula (Ia) see paragraph 62 column 19-21	9,10
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 October 2003

Date of mailing of the international search report

17/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Schmid, J-C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/08103

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RUTH KOEHLER ET AL.: "Potential anticancer agents - (IX) Tetrahydroquinazoline analogs of tetrahydrofolic acid" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 80, 1958, pages 5779-5785, XP001118090 ISSN: 0002-7863 see compound XXII page 5782	1-10
P,X	WO 02 64146 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, GERMANY) 22 August 2002 (2002-08-22) cited in the application the whole document	1-10
P,X	WO 02 64545 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, GERMANY) 22 August 2002 (2002-08-22) cited in the application the whole document	1-10
P,X	WO 02 64546 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, GERMANY) 22 August 2002 (2002-08-22) cited in the application the whole document	1-10
P,X	WO 02 64565 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, GERMANY) 22 August 2002 (2002-08-22) cited in the application the whole document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/08103

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0168652	A	20-09-2001	AU 4408801 A	24-09-2001
			WO 0168652 A1	20-09-2001
			EP 1268484 A1	02-01-2003
			JP 2003527395 T	16-09-2003
			US 2003135056 A1	17-07-2003
			US 2002058659 A1	16-05-2002
EP 1072263	A	31-01-2001	AU 754716 B2	21-11-2002
			AU 2855899 A	18-10-1999
			BR 9909666 A	11-09-2001
			CA 2325638 A1	30-09-1999
			EP 1072263 A1	31-01-2001
			FI 20002103 A	17-11-2000
			HU 0101275 A2	28-09-2001
			NO 20004778 A	27-11-2000
			NZ 507760 A	25-10-2002
			SK 14272000 A3	10-05-2001
			US 6410561 B1	25-06-2002
			CN 1301154 T	27-06-2001
			JP 3013989 B2	28-02-2000
			JP 11335355 A	07-12-1999
			WO 9948492 A1	30-09-1999
			RU 2202344 C2	20-04-2003
			TR 200003598 T2	21-06-2001
			TW 487571 B	21-05-2002
			US 2003055087 A1	20-03-2003
			ZA 200005881 A	23-08-2001
JP 8325234	A	10-12-1996	NONE	
WO 0264146	A	22-08-2002	EE 200300368 A	15-10-2003
			WO 02064146 A1	22-08-2002
			US 2003022939 A1	30-01-2003
WO 0264545	A	22-08-2002	EE 200300369 A	15-10-2003
			WO 02064545 A1	22-08-2002
			US 2003055093 A1	20-03-2003
WO 0264546	A	22-08-2002	CZ 20032134 A3	15-10-2003
			EE 200300370 A	15-10-2003
			WO 02064546 A2	22-08-2002
			US 2003008915 A1	09-01-2003
WO 0264565	A	22-08-2002	WO 02064565 A1	22-08-2002
			US 2003022935 A1	30-01-2003

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL
TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)**

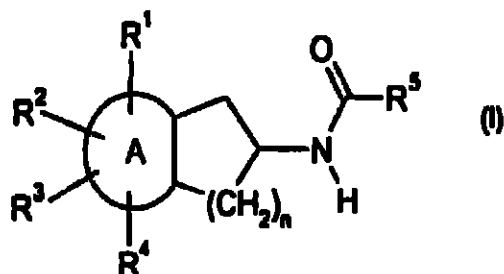
- (19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI
- (43) Fecha de Publicación Internacional
19 Febrero 2004 (19.02.2004)
PCT
- (10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/014372 A1
-
- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/435, C07D 221/04, 401/12, 403/12, 407/12, A61P/ 9/00
- (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2003/08103
- (22) Fecha de Presentación Internacional: 24 Julio 2003 (24.07.2003)
- (25) Idioma de Presentación: Inglés
- (26) Idioma de Publicación: Inglés
- (30) Datos de Prioridad:
02017586.5 7 Agosto 2002 (07.08.2002) EP
- (71) Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE);
Brüningstrasse 50, 95929 Frankfurt (DE)
- (72) Inventores: STROEBEL, Hartmut, Erlenweg 22, 65835 Liederbach (DE);
WOHLFART, Paulus; Bertolt-Brecht-Ring 16c, 64625 Bensheim (DE).
- (81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW
- (84) Estados Designados (regional): ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a las "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: CICLOALQUENILAMINAS CONDENSADAS DE HETEROARIL, ACILATADAS Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS

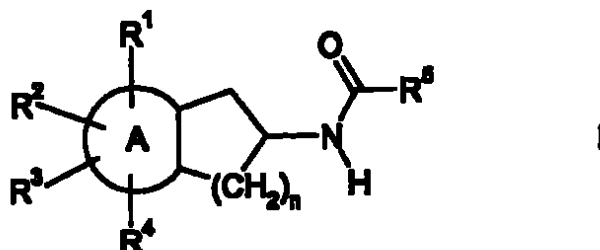


50

(57) Extracto: La presente invención se relaciona con cicloalquenilaminas condensadas de heteroaril, acilatadas de la fórmula I, donde A, R¹, R², R³, R⁴ y n tienen los significados indicados en las reivindicaciones. Los compuestos de fórmula I son compuestos valiables farmacológicamente activos que son útiles en el tratamiento de varios estados de enfermedad incluyendo desórdenes cardiovasculares tales como arterioesclerosis, trombosis, enfermedad de la arteria coronaria, hipertensión e insuficiencia cardíaca. Ellas regulan la expresión de la enzima endotelial de la sintasa de óxido nítrico (NO) y pueden aplicarse en condiciones donde una expresión incrementada de dicha enzima o un nivel incrementado de NO o normalización de un nivel disminuido de NO se desea. La invención también se relaciona con procesos para la preparación de compuestos de la fórmula I, su uso, en particular como ingredientes activos en fármacos, y preparaciones farmacéuticas que los contienen.

Cicloalquenilaminas aciladas heteroaril-condensadas y su uso como compuestos farmacéuticos

5 La presente invención se refiere a cicloalquenilaminas aciladas heteroaril-condensadas de fórmula I



10 en la que A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y n tienen los significados indicados más adelante. Los compuestos de fórmula I son compuestos farmacéuticamente activos valiosos que son útiles en el tratamiento de varios estados enfermizos que incluyen los trastornos cardiovasculares como la aterosclerosis, la trombosis, la enfermedad de las arterias coronarias, la hipertensión y la insuficiencia cardíaca. Regulan
15 la expresión de la enzima óxido nítrico (NO) sintasa endotelial y se pueden aplicar en estados en los que se desea una expresión acrecentada de dicha enzima o un valor acrecentado de NO o la normalización de un valor disminuido de NO. Además, la invención se refiere a procedimientos para
20 la preparación de compuestos de fórmula I, a su uso, en particular como ingredientes activos en preparaciones farmacéuticas, y a preparaciones farmacéuticas que los comprendan.

25 La NO sintasa endotelial (eNOS, NOS-III) pertenece a un grupo de tres isoenzimas que producen óxido nítrico (NO) por oxidación de arginina. El NO endotelialmente liberado es de central importancia en varios mecanismos cardiovasculares clave. Tiene un efecto vasodilatador e inhibe la agregación de las plaquetas, la adhesión de leucocitos al
30 endotelio y la proliferación de células musculares lisas de la íntima.

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

No se ha probado sin ambigüedad si la regulación a nivel postranscripcional es relevante in vivo. Así, por ejemplo, la administración de una alta dosis de arginina es seguida por sólo una mejora transitoria de la vasorrelajación dependiente del endotelio en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria.

Por otra parte, el significado de la regulación de la proteína eNOS está científicamente aceptado. Así, hay hallazgos que muestran que las propiedades protectoras de la simvastatina, agente inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se pueden atribuir, además de al efecto de disminuir la concentración de lípidos, también en parte a un aumento de la expresión de la eNOS in vivo (Endres et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 8880). Adicionalmente, se sabe que las mutaciones en un punto único de la región flanco 5' del gen de la eNOS ("promotor eNOS"), y la reducción de la velocidad de transcripción del gen de la eNOS asociada con las mismas, están asociadas en la población japonesa con un aumento del riesgo de espasmos coronarios (Nakayama et al., Circulation 99 (1999) 2864).

Por lo tanto, la suposición actual es que los mecanismos transcripcionales y postranscripcionales de la regulación de la eNOS están seriamente perturbados en un gran número de trastornos, especialmente en trastornos cardiovasculares. Incluso en etapas muy tempranas de una amplia variedad de trastornos cardiovasculares es posible para una disfunción de este tipo en el endotelio revestir los vasos sanguíneos para llegar a una deficiencia de NO bioactivo, que se manifiesta cuando el trastorno progresa en forma de cambios morfológicos y patofisiológicos medibles. Así, las etapas críticas en la aterogénesis temprana se aceleran por una disminución de la liberación de NO endotelial, tal como, por ejemplo, la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, el reclutamiento y deposición de monocitos en la íntima de los vasos y la proliferación de células intima-les. Una consecuencia de la aterogénesis es la formación de placas en el interior de los vasos sanguíneos, lo cual a su vez conduce, á través de la disminución de la tensión de cizalla, a una disminución adicional de la liberación de NO endotelial y a un deterioro adicional de la patología. Puesto que el NO endotelial es también un agente vasodilatador, una disminución del mismo también conduce frecuentemente a hipertensión, la cual puede, como un factor de riesgo independiente, provocar daño adicional en órganos.

El fin de un enfoque terapéutico al tratamiento de estos trastornos tiene que ser por consiguiente interrumpir la cadena de sucesos aumentando la expresión de NO endotelial. Los experimentos de transferencia de genes que, in vitro, conducen a una sobreexpresión de la NO sintasa en vasos previamente dañados son de hecho capaces de contrarrestar los procesos descritos y son, por tanto, una evidencia de a corrección de este enfoque (Varenne et al., Hum. Gene Ther. 11 (2000) 1329).

En la bibliografía se describen algunos compuestos de bajo peso molecular que, en cultivos celulares, pueden conducir a un efecto directo sobre la transcripción y expresión de la eNOS. Sin embargo, las estatinas que ya se han

mencionado son las únicas sustancias para las que hasta la fecha ha sido posible mostrar tal aumento de la eNOS in vivo como un efecto secundario. Pero, a la vista de la conocida gama de efectos secundarios de esta clase de sustancias, no está claro hasta que punto este efecto está presente en una dosis toxicológicamente no problemática.

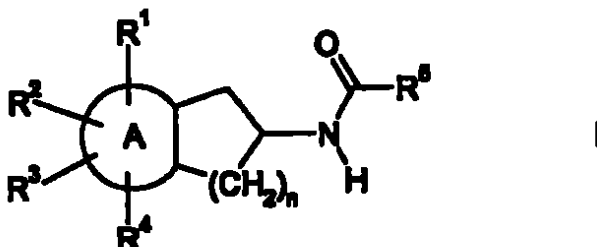
En los documentos WO 99/47153 y WO 00/03746 Liao et al. reivindican el uso de agentes inhibidores de la rhoGTPasa y de agentes que influyen en la organización del citoesqueleto de actina para aumentar la concentración de la eNOS en células endoteliales y para la terapia de varios trastornos tales como,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

Los documentos WO 02/064146, WO 02/064545, WO 02/064565 y WO 02/064546 describen cicloalquenilaminas aciladas benzocondensadas que regulan la expresión de la eNOS en células endoteliales y son ingredientes farmacéuticamente activos útiles para el tratamiento de varias enfermedades, pero hay una continua necesidad de más agentes potenciadores de la expresión de la eNOS con un perfil de propiedades favorable. La presente invención satisface esta necesidad proporcionando los compuestos de fórmula I y métodos para usarlos.

En el documento WO 01/68652 se describen ciertas cicloalquenilaminas aciladas condensadas a un anillo de imidazol que se enlazan al receptor H3 de la histamina y son útiles, por ejemplo, para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad. El documento JP 08/325234 describe cicloalquenilaminas condensadas a un anillo de imidazol que porta un sustituyente 2-alcoxi-4-amino-5-halobenzoilo sobre el grupo amino y son agonistas del receptor 5-HT-4 útiles, por ejemplo, para el tratamiento de la esquizofrenia. El documento EP 1072263 describe antagonistas de la nociceptina útiles como analgésicos que incluyen ciertos derivados de 5,6,7,8-tetrahidroquinolina sustituidos con grupos acilamino. La N-

(2-amino-5,6,7,8-tetrahidro-4-hidroxiquinazolin-6-il)-3,4-diclorobenzamida ha sido descrita por Koehler et al. en J. Am. Chem. Soc. 80, 5779 (1958).

- 5 Un objeto de la presente invención son cicloalquenilaminas aciladas heteroaril-condensadas de fórmula I



- 10 en cualquiera de sus formas estereoisómeras y sus mezclas en cualquier relación, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que en la fórmula I:

- 15 el anillo A, que comprende los dos átomos de carbono comunes al anillo A y al anillo de cicloalquenilo en la fórmula I, es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno como heteroátomos del anillo, o un anillo aromático de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo en el anillo que es un átomo de oxígeno o de azufre, ó 2 heteroátomos en el anillo, uno de los cuales es un átomo de nitrógeno y otro de los cuales es un átomo de oxígeno o de azufre;

- 20 R¹ y R⁴ se seleccionan independientemente uno de otro del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C₁-C₁₀, un grupo alquenilo de C₂-C₁₀ y un grupo alquinilo de C₂-C₁₀ sin sustituir y al menos monosustituídos, los sustituyentes de los cuales se seleccionan del grupo que consta de un átomo de F, un grupo OH, un grupo alcoxi de C₁-C₈, un grupo alquilo de C₁-C₈-mercapto, un grupo -CN, un grupo CO-OR⁶, un grupo CONR⁷R⁸, y grupos fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituídos en los que los sustituyentes de los grupos fenilo y heteroarilo se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN,

un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃ y un grupo CF₃; grupos fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃ y un grupo CF₃; un grupo COR⁹; un grupo CONR¹⁰R¹¹; un grupo CO-OR¹²; un grupo CF₃; un átomo de halógeno; un grupo -CN; un grupo NR¹³R¹⁴; un grupo OR¹⁵; un grupo S(O)_mR¹⁶; un grupo SO₂NR¹⁷R¹⁸; y un grupo NO₂; pero no pueden ser un átomo de halógeno, un grupo -CN o un grupo NO₂ si R¹ o R⁴ están enlazados a un átomo de nitrógeno del anillo;

R² y R³ se seleccionan independientemente uno de otro del grupo que consta de: un átomo de H; un átomo de halógeno; un grupo -CN; un grupo alquilo de C₁-C₁₀ sin sustituir y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un grupo OH, un grupo fenilo y un grupo heteroarilo; un grupo OH; un grupo alcoxi de C₁-C₁₀; un grupo fenoxi; un grupo S(O)_mR¹⁹; un grupo CF₃; un grupo -CN; un grupo NO₂; un grupo alquilo de C₁-C₁₀-amino; un grupo di(alquilo de C₁-C₁₀)amino; un grupo (alquilo de C₁-C₆)-CONH-; un grupo fenilo-CONH- y un grupo fenilo-SO₂-O- no sustituidos y al menos monosustituidos, los sustituyentes de los cuales se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo metilo y un grupo metoxi; un grupo alquilo de C₁-C₆-SO₂-O-; un grupo (alquilo de C₁-C₆)-CO- no sustituido y al menos monosustituido cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de F, un grupo di(alquilo de C₁-C₃)amino, un grupo pirrolidinilo y un grupo piperidinilo; y un grupo fenilo-CO-, cuya parte fenilo está sin sustituir o al menos monosustituida por sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un grupo alquilo de C₁-C₃, un átomo de halógeno y un grupo metoxi; pero no pueden ser un átomo de halógeno, un grupo -CN o un grupo NO₂ si R² o R³ están enlazados a un átomo de nitrógeno del anillo;

- en la que, si A es un anillo aromático de 6 miembros, están presentes 2 ó 3 de los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 y están enlazados a los átomos de carbono del anillo que no están compartidos con el anillo de cicloalqueno, y, si A es un
- 5 anillo aromático de 5 miembros, están presentes 1, 2 ó 3 de los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 y están enlazados a los átomos de carbono del anillo A que no están compartidos con el anillo de cicloalqueno, y, en el caso de un anillo de pirrol, pirazol o imidazol, a 1 átomo de nitrógeno del anillo;
- 10 R^5 es un grupo Ar o un grupo Hetar, ambos de los cuales están sin sustituir o portan uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consta de: un átomo de halógeno; un grupo $-CN$; un grupo NH_2 ; un grupo al-
- 15 quilo de C_1-C_{10} , un grupo alqueno de C_2-C_{10} , un grupo alquino de C_2-C_{10} , un grupo alcoxi de C_1-C_{10} , un grupo alquilo de C_1-C_{10} -amino y un grupo di(alquilo de C_1-C_{10})amino sin sustituir y al menos monosustituídos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de F, un
- 20 grupo OH, un grupo alcoxi de C_1-C_8 , un grupo arilo, un grupo alquilo de C_1-C_8 -mercapto, un grupo NH_2 , un grupo alquilo de C_1-C_8 -amino y un grupo di(alquilo de C_1-C_8)amino; un grupo alcandiolo de C_3-C_5 ; un grupo fenilo; un grupo heteroarilo; un grupo alquilo de C_1-C_4 sustituido con grupos arilo o heteroarilo; un grupo CF_3 ; un grupo NO_2 ; un
- 25 grupo OH; un grupo fenoxi; un grupo benciloxi; un grupo (alquilo de C_1-C_{10})- $COO-$; un grupo $S(O)_m R^{20}$; un grupo SH; un grupo fenilamino; un grupo bencilamino; un grupo (alquilo de C_1-C_{10})- $CONH-$; un grupo (alquilo de C_1-C_{10})- $CO-N$ (alquilo de C_1-C_4)-; un grupo fenilo- $CONH-$; un grupo fenilo- $CO-N$ (alquilo de C_1-C_4)-; un grupo heteroarilo- $CONH-$; un grupo heteroarilo- $CO-N$ (alquilo de C_1-C_4)-; (alquilo de C_1-C_{10})- $CO-$; un grupo fenilo- $CO-$; un grupo heteroarilo- $CO-$; un grupo CF_3-CO- ; un grupo $-OCH_2O-$; un grupo $-OCF_2O-$; un grupo $-OCH_2CH_2O-$; un grupo $-CH_2CH_2O-$; un grupo $COOR^{21}$; un grupo $CONR^{22}R^{23}$; un grupo $C(NH)-NH_2$; un grupo $SO_2NR^{24}R^{25}$; un grupo $R^{26}SO_2NH-$; un grupo $R^{27}SO_2N$ (alquilo de C_1-C_6)-; y un residuo
- 35

de un heterociclo monocíclico alifático de 5 a 7 miembros saturado o al menos monoinsaturado que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, O y S, heterociclo que puede estar sustituido por uno o más
5 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃, un grupo OH, un grupo oxo y un grupo CF₃, en la que dicho heterociclo puede estar opcionalmente condensado a dicho grupo Ar o a dicho grupo Hetar; en la que todos los
10 grupos arilo, heteroarilo, fenilo, que contienen grupos arilo, heteroarilo y fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o de dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de
15 halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo OH, un grupo alcoxi de C₁-C₃, y un grupo CF₃,

R⁶ se selecciona del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C₁-C₁₀ que puede estar sustituido por uno o
20 más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de F, un grupo alcoxi de C₁-C₈ y un grupo di(alquilo de C₁-C₈)amino; un grupo arilo-(alquilo de C₁-C₄)- y un grupo heteroarilo-(alquilo de C₁-C₄)- ambos de los cuales pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo
25 alquilo de C₁-C₄, un grupo alcoxi de C₁-C₄ y un grupo di(alquilo de C₁-C₈)amino;

R⁷ se selecciona del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C₁-C₁₀ que puede estar sustituido por uno o
30 más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de F, un grupo alcoxi de C₁-C₈, un grupo di(alquilo de C₁-C₈)amino y un grupo fenilo; un grupo fenilo; un grupo indanilo; y un grupo heteroarilo; en la que cada uno de los
35 grupos aromáticos puede estar no sustituido o portar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un

átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃ y un grupo CF₃;

R⁸ es un átomo de H o un grupo alquilo de C₁-C₁₀;

5

R⁹ se selecciona del grupo que consta de: un grupo alquilo de C₁-C₁₀ que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes del grupo que consta de un átomo de F, un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo di(alquilo de C₁-C₃)amino; y un grupo fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃, un átomo de halógeno, un grupo -CN y un grupo CF₃;

10

15 R¹⁰, independientemente de R⁷, se define como R⁷;

R¹¹, independientemente de R⁸, se define como R⁸;

R¹², independientemente de R⁶, se define como R⁶;

20

R¹³ se selecciona del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C₁-C₆; un grupo fenilo, un grupo bencilo, un grupo heteroarilo, un grupo (alquilo de C₁-C₆)-CO-, un grupo fenilo-CO- y un grupo heteroarilo-CO- no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃ y un grupo CF₃, en los que pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

25

30

R¹⁴, independientemente de R¹³, se define como R¹³;

R¹⁵ se selecciona del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C₁-C₁₀, un grupo (alcoxi de C₁-C₃)-alquilo de C₁-C₃- y un grupo bencilo, un grupo fenilo y un grupo heteroarilo sustituidos y sin sustituir, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de

35

halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃ y un grupo CF₃, en los que pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

- 5 R¹⁶ se selecciona del grupo que consta de: un grupo alquilo de C₁-C₁₀, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de F, un grupo OH, un grupo alcoxi de C₁-C₈, un grupo ariloxi, un grupo alquilo de C₁-C₈-mercapto, un grupo alquilo de C₁-C₈-amino y un grupo di(alquilo de C₁-C₈)amino; un grupo CF₃; y
10 un grupo fenilo y heteroarilo no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃, y un grupo CF₃, en los que
15 pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

R¹⁷, independientemente de R⁷, se define como R⁷;

R¹⁸, independientemente de R⁸, se define como R⁸;

20

R¹⁹, independientemente de R¹⁶, se define como R¹⁶;

R²⁰, independientemente de R¹⁶, se define como R¹⁶;

25 R²¹, independientemente de R⁶, se define como R⁶;

R²², independientemente de R⁷, se define como R⁷;

R²³, independientemente de R⁸, se define como R⁸;

30

R²⁴, independientemente de R⁷, se define como R⁷;

R²⁵, independientemente de R⁸, se define como R⁸;

35 R²⁶, independientemente de R¹⁶, se define como R¹⁶;

R²⁷, independientemente de R¹⁶, se define como R¹⁶;

el grupo heteroarilo es un residuo de un heterociclo aromático, mono o bicíclico, de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, O y S;

5

el grupo Hetar es un residuo de un heterociclo aromático, mono o bicíclico, de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, O y S;

10

el grupo arilo es un grupo fenilo, un grupo naft-1-ilo o un grupo naft-2-ilo;

15

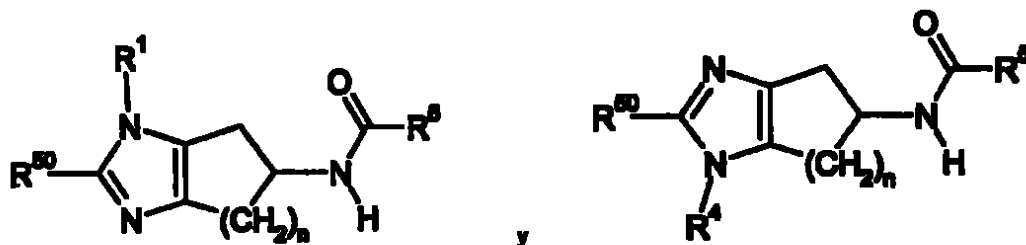
el grupo Ar es un grupo fenilo, un grupo naft-1-ilo o un grupo naft-2-ilo;

m es 0, 1 ó 2;

n es 1, 2 ó 3;

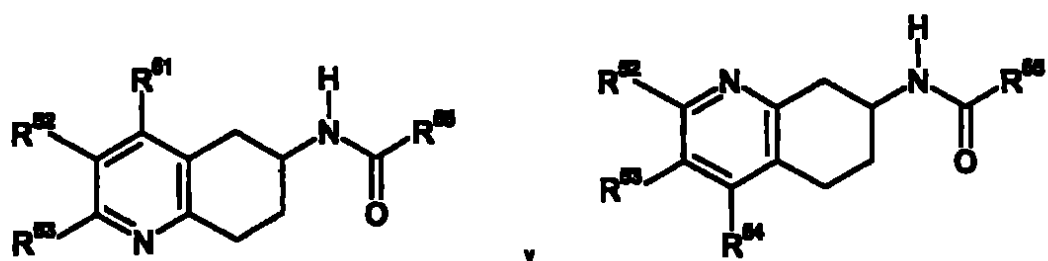
20

con la condición de que están excluidos los compuestos de las fórmulas



25 en las que R⁵⁰ se selecciona de un átomo de H, un grupo alquilo de C₁-C₆ no sustituido, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo alquilo de C₁-C₆-tio no sustituido, un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo CF₃, un grupo OH, un grupo amino, un grupo alquilo de C₁-C₆-amino y un grupo
30 di(alquilo de C₁-C₆)amino;

y están excluidos los compuestos de las fórmulas



en las que R^{51} , R^{52} , R^{53} y R^{54} se seleccionan de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_6 no sustituido o sustituido con grupos hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo alquilo de C_1 - C_6 -amino y un grupo di(alquilo de C_1 - C_6)amino, y R^{55} es un grupo fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo u oxazolilo sustituidos o no sustituidos;

10

y está excluido el compuesto N-(2-amino-5,6,7,8-tetrahidro-4-hidroxiquinazolin-6-il)-3,4-diclorobenzamida.

Si en los compuestos de fórmula I pueden estar presentes varias veces grupos o sustituyentes tales como, por ejemplo, los grupos arilo, heteroarilo, alquilo, etc., todos ellos pueden tener, independientemente unos de otros, los significados indicados y por lo tanto, en cada caso individual, pueden ser idénticos o diferentes unos de otros. Como ejemplo puede mencionarse el grupo di(alquilo de C_1 - C_{10})amino en el que los sustituyentes alquilo pueden ser los idénticos o diferentes. Cuando en los compuestos de fórmula I un grupo puede estar al menos monosustituido, o cuando porta uno o más sustituyentes, puede estar sustituido, por ejemplo, por uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes. Cuando un grupo está sustituido por dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes uno de otro.

30

Los residuos alquilo, alquenilo y alquinilo pueden ser lineales o ramificados, acíclicos o cíclicos. Esto también aplica cuando son parte de otros grupos, por ejemplo grupos

alcoxi, grupos alcoxycarbonilo o grupos amino sustituidos, o cuando están sustituidos.

Ejemplos de grupos alquilo son los grupos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, los n-isómeros de estos residuos, isopropilo, isobutilo, isopentilo, sec-butilo, terc-butilo, neopentilo, 3,3-dimetilbutilo. En la presente memoria, el término alquilo también incluye expresamente los grupos cicloalquilo y cicloalquilo-alquilo-, es decir, grupos alquilo sustituidos por grupos cicloalquilo, grupos que al menos contienen tres átomos de carbono. Ejemplos de tales residuos cicloalquilo son los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Todos los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos por uno o más residuos alquilo de C_1 - C_4 idénticos o diferentes, en particular por el grupo metilo. Ejemplos de residuos cicloalquilo sustituidos son los grupos 4-metilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo ó 2,3-dimetilciclopentilo. Además, a menos que se especifique lo contrario, en la presente memoria el término alquilo también incluye residuos alquilo no sustituidos así como residuos alquilo que están sustituidos por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, residuos idénticos o diferentes, por ejemplo grupos arilo. En los residuos alquilo sustituidos, por ejemplo los grupos arilalquilo-, hidroxialquilo- tal como hidroxialquilo de C_1 - C_3 - o alcóxialquilo tal como alquilo de C_1 - C_4 -O-alquilo de C_1 - C_3 -, los sustituyentes pueden estar presentes en cualquier posición deseada.

30

Ejemplos de grupos alquenilo y alquinilo son los grupos vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, es decir alilo, 2-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-metil-2-butenilo, etinilo, 2-propinilo, es decir propargilo, 2-butinilo ó 3-butinilo. En la presente memoria, el término alquenilo también incluye expresamente los grupos cicloalquenilo y cicloalquenalquilo-, es decir grupos alquilo sustituidos por grupos

35

cicloalquenilo, grupos que al menos contienen tres átomos de carbono. Ejemplos de residuos cicloalquenilo son los grupos ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Todos los grupos cicloalquenilo pueden estar
5 sustituidos por uno o más residuos alquilo de C_1-C_4 idénticos o diferentes, en particular por el grupo metilo. Además, a menos que se especifique lo contrario, en la presente memoria los términos alquenilo y alquinilo también incluyen residuos alquenilo y alquinilo no sustituidos así
10 como los residuos alquenilo y alquinilo que están sustituidos por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, residuos idénticos o diferentes, por ejemplo grupos arilo. En los residuos alquenilo y alquinilo sustituidos, por ejemplo los grupos arilalquenilo-, hidroxialquenilo- tal como hidroxialquenilo de C_2-C_3 - o alcoxialquenilo- tal como alquilo de C_1-C_3-O -(alquenilo de C_2-C_3)-, los sustituyentes pueden estar presentes en cualquier posición deseada.

Ejemplos de grupos alcandiilo de C_3-C_5 son los grupos
20 $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

Si no se especifica lo contrario, los residuos fenilo, naftilo e indanilo y heterocíclicos (incluyendo los residuos heteroarilo) anteriormente mencionados pueden estar no
25 sustituidos o pueden portar uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, de los sustituyentes indicados en la definición anterior, sustituyentes que pueden estar presentes en cualquier posición deseada. Si en los compuestos de fórmula I están presentes como sustituyentes grupos nitro, en una realización preferida de la invención están presentes en la molécula sólo hasta dos grupos nitro en total. En los residuos fenilo monosustituidos, el sustituyentes pueden estar en la posición 2, en la 3 ó en la 4. En los residuos fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden estar en las posiciones 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 3,4 ó 3,5. En los residuos fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden estar en las posiciones 2,3,4, 2,3,5, 2,3,6, 2,4,5, 2,4,6 ó 3,4,5. En los
35

residuos fenilo tetrasustituídos, los sustituyentes pueden estar en las posiciones 2,3,4,5, 2,3,4,6 ó 2,3,5,6,. El grupo tolilo (= metilfenilo) puede ser un grupo 2-tolilo, 3-tolilo ó 4-tolilo. El grupo naftilo puede ser 1-naftilo ó 2-naftilo. En los residuos 1-naftilo monosustituídos, el sustituyente puede estar en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. En los residuos 2-naftilo monosustituídos, el sustituyente puede estar en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. En los residuos naftilo con un mayor grado de sustitución, por ejemplo los residuos 1-naftilo ó 2-naftilo que portan dos o tres sustituyentes, los sustituyentes pueden estar presentes en cualquiera de las posiciones deseadas. Los residuos indanilo incluyen los residuos indan-1-ilo e indan-2-ilo, que pueden estar sin sustituir o portar uno o más de los sustituyentes indicados. En el caso de que los residuos indanilo estén sustituidos, el sustituyente o los sustituyentes pueden estar presentes en cualquiera de las posiciones posibles.

A menos que se especifique lo contrario, los residuos heteroarilo y heterocíclicos se derivan preferiblemente de grupos heterociclos que contienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos que pueden ser idénticos o diferentes; más preferiblemente se derivan de grupos heterociclos que contienen 1, 2 ó 3, en particular 1 ó 2, heteroátomos que pueden ser idénticos o diferentes. A menos que se especifique lo contrario, los grupos heterociclos pueden ser mono o policíclicos, por ejemplo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos. Preferiblemente, son mono o bicíclicos. El número de miembros del anillo es preferiblemente 5, 6, 8, 9 ó 10. Los anillos individuales son preferiblemente anillos de 5 miembros, de 6 miembros o de 7 miembros. Ejemplos de sistemas heterocíclicos monocíclicos y bicíclicos de los cuales se pueden derivar los residuos que se encuentran en los compuestos de fórmula I, son los grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,3-dioxol, 1,3-oxazol (= oxazol), 1,2-oxazol (= isoxazol), 1,3-tiazol

(= tiazol), 1,2-tiazol (= isotiazol), tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirano, tiopirano, 1,4-dioxina, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,4,5-tetrazina, azepina, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, 1,3-oxazepina, 1,3-tiazepina, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, benzoxazol, bencimidazol, benzodioxol, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, tienotiofenos, 1,8-naftiridina y otras naftiridinas, pteridina o fenotiazina, cada uno de ellos en forma saturada (= forma perhidro) o en forma parcialmente insaturada, por ejemplo en la forma dihidro o en la forma tetrahidro, o en forma máximamente insaturada o en forma aromática, siempre que las respectivas formas sean conocidas y estables. Como se usan en la presente memoria, el término "arilo" y el término "heteroarilo" comprenden residuos bicíclicos en los que ambos ciclos son aromáticos así como residuos bicíclicos en los que sólo un ciclo es aromático. Lo mismo aplica a la expresión "grupo Ar" y a la expresión "grupo Hetar". Los grupos heterociclos adecuados incluyen, por ejemplo, los grupos heterociclos saturados pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina y tiomorfolina. El grado de saturación de los grupos heterocíclicos está indicado en sus definiciones individuales. Los grupos heterociclos insaturados pueden contener, por ejemplo, 1, 2 ó 3 dobles enlaces dentro del sistema de anillos. Los anillos de 5 y de 6 miembros también pueden ser en particular aromáticos.

Los residuos derivados de los heterociclos mencionados pueden estar unidos vía cualquier átomo de carbono adecuado. Los residuos derivados de heterociclos con nitrógeno que pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente sobre un átomo de nitrógeno del anillo, tales como residuos de pirrol, imidazol, pirrolidina, morfolina o piperazina, también pueden estar unidos vía un átomo de nitrógeno del anillo, en particular si el residuo heterocíclico respecti-

vo está unido a un átomo de carbono. Por ejemplo, un residuo de tienilo puede estar presente como un residuo 2-tienilo o un residuo 3-tienilo, un residuo furilo como un residuo 2-furilo o un residuo 3-furilo, un residuo de piridinilo como un residuo 2-piridinilo, un residuo 3-piridinilo ó un residuo 4-piridinilo, un residuo de piperidinilo como un residuo 1-piperidinilo (= residuo piperidino), un residuo 2-piperidinilo, un residuo 3-piperidinilo, o un residuo 4-piperidinilo, un residuo (tio)morfolinilo como un residuo 2-(tio)morfolinilo, un residuo 3-(tio)morfolinilo o un residuo 4-(tio)morfolinilo (= residuo tiomorfolino). Un residuo derivado de 1,3-tiazol o imidazol que está unido vía un átomo de carbono puede estar unido vía la posición 2, la posición 4 ó la posición 5.

15

En el caso de que un grupo heterocíclico esté sustituido, puede portar uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes idénticos o diferentes. En los heterociclos, los sustituyentes pueden estar presentes en cualquiera de las posiciones deseadas, por ejemplo en un residuo 2-tienilo o en un residuo 2-furilo en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5, en un residuo 3-tienilo o en un residuo 3-furilo en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5, en un residuo 2-piridinilo en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un residuo 3-piridinilo en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un residuo 4-piridinilo en la posición 2 y/o en la posición 3 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6. Los heterociclos adecuados con átomos de nitrógeno también pueden estar presentes como N-óxidos o como sales de amonio cuaternario que contienen un contraión que se deriva de un ácido farmacéuticamente aceptable. Así, los restos de piridina, por ejemplo, pueden estar presentes como piridina-N-óxidos.

35

El átomo de halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor o cloro.

La presente invención incluye todas las formas este-
5 reoisómeras de los compuestos de fórmula I. Todos los cen-
tros de asimetría que están presentes en los compuestos de
fórmula I pueden tener, independientemente unos de otros,
la configuración S o la R. La invención incluye todos los
enantiómeros y diastereómeros posibles y mezclas de dos o
10 más estereoisómeros, por ejemplo mezclas de enantiómeros
y/o diastereómeros, en todas las relaciones. Así, los com-
puestos de la presente invención que pueden existir como
enantiómeros pueden estar presentes en forma enantiómera-
mente pura, tanto como antípodas levorrotatorios como dex-
15 trorrotatorios, en forma de racematos y en forma de mezclas
de los dos enantiómeros en todas las relaciones. En el caso
de isomería cis/trans, la invención incluye tanto la forma
cis como la forma trans, así como mezclas de estas formas
en todas las relaciones. Todas estas formas son objeto de
20 la presente invención. La preparación de estereoisómeros
individuales se puede llevar a cabo, si se desea, mediante
separación de una mezcla por métodos usuales, por ejemplo,
por cromatografía o por cristalización, mediante el uso de
materiales de partida estereoquímicamente uniformes para la
25 síntesis o mediante síntesis estereoselectiva. Opcionalmen-
te, antes de la separación de los estereoisómeros se puede
llevar a cabo una derivatización. La separación de una mez-
cla de estereoisómeros se puede llevar a cabo en el estadio
de los compuestos de fórmula I o en el estadio de un com-
30 puesto intermedio durante la síntesis o en el estadio de un
compuesto de partida. La presente invención también incluye
todas las formas tautómeras de los compuestos de fórmula I.

En el caso de que los compuestos de fórmula I contenen-
35 gan uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también
comprende sus correspondientes sales farmacéutica o toxico-
lógicamente aceptables, en particular sus sales farmacéuti-

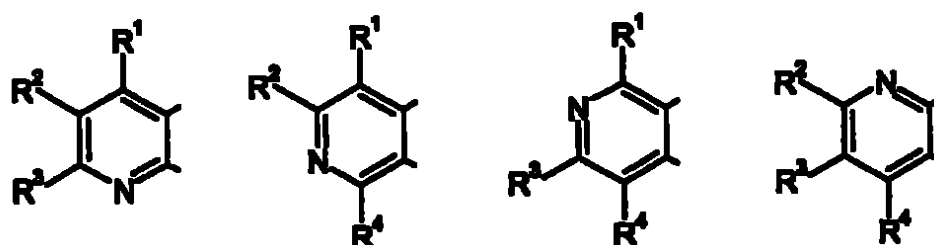
camente utilizables. Así, en estos grupos pueden estar presentes los compuestos de fórmula I que contienen grupos ácidos y pueden usarse según la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalino-térreos o como sales de amonio. Ejemplos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoniaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Pueden estar presentes compuestos de fórmula I que contienen uno o más grupos básicos, es decir grupos que se pueden protonar, y se pueden usar según la invención en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalenodisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfámico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico, y otros ácidos conocidos por un experto en la técnica. Si los compuestos de fórmula I contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas salinas mencionadas, sales internas o betaínas (zwitteriones). Las sales de los compuestos de fórmula I se pueden obtener por métodos usuales que son conocidos por un experto en la técnica, como, por ejemplo, poniendo en contacto el compuesto de fórmula I con un ácido o una base orgánica o inorgánica en un disolvente o en un diluyente, o por intercambio de aniones o de cationes a partir de otra sal. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de fórmula I que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para usar en preparaciones farmacéuticas pero que, por ejemplo,

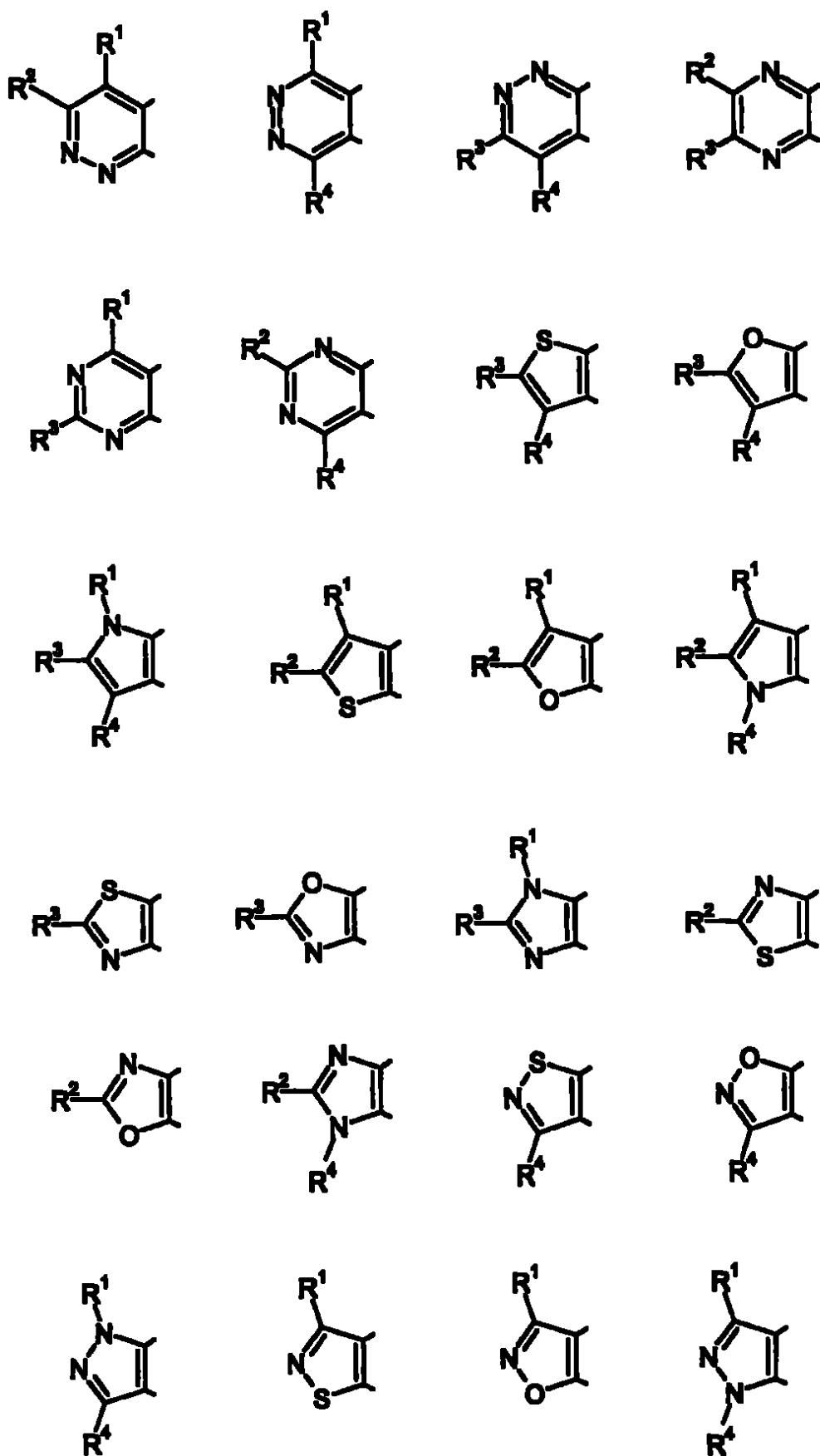
se pueden usar como compuestos intermedios en reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

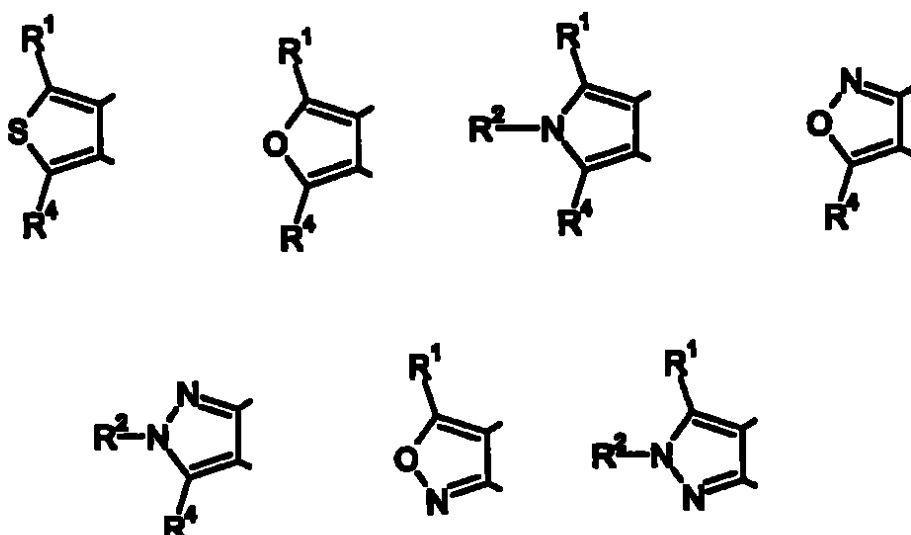
5 La presente invención incluye además todos los solvatos de los compuestos de fórmula I, por ejemplo hidratos y aductos con alcoholes, metabolitos activos de los compuestos de fórmula I, y también derivados y profármacos de los compuestos de fórmula I que contengan grupos escindibles y
10 fisiológicamente tolerables, por ejemplo ésteres, amidas y compuestos en los que el grupo N-H representado en la fórmula I se reemplace con un grupo N-alquilo, tal como un grupo N-metilo, o con un grupo N-acilo, tal como un grupo N-acetilo o N-argininilo, incluyendo las sales farmacéuti-
15 camente aceptables formadas en los grupos funcionales presentes en el grupo N-acilo.

En las realizaciones preferidas de la presente invención, uno o más de los restos estructurales de los compuestos de fórmula I, incluyendo el número n, el anillo A, los
20 sustituyentes R^1 a R^5 y los otros grupos presentes en los compuestos de fórmula I, independientemente unos de otros, tienen los siguientes significados preferidos, más preferidos, incluso más preferidos o mucho más preferidos.

25 En una realización preferida de la presente invención, el anillo A monocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene dos átomos de carbono en común con el anillo de cicloalqueno en la fórmula I, se selecciona preferiblemente de los si-
30 guientes anillos:





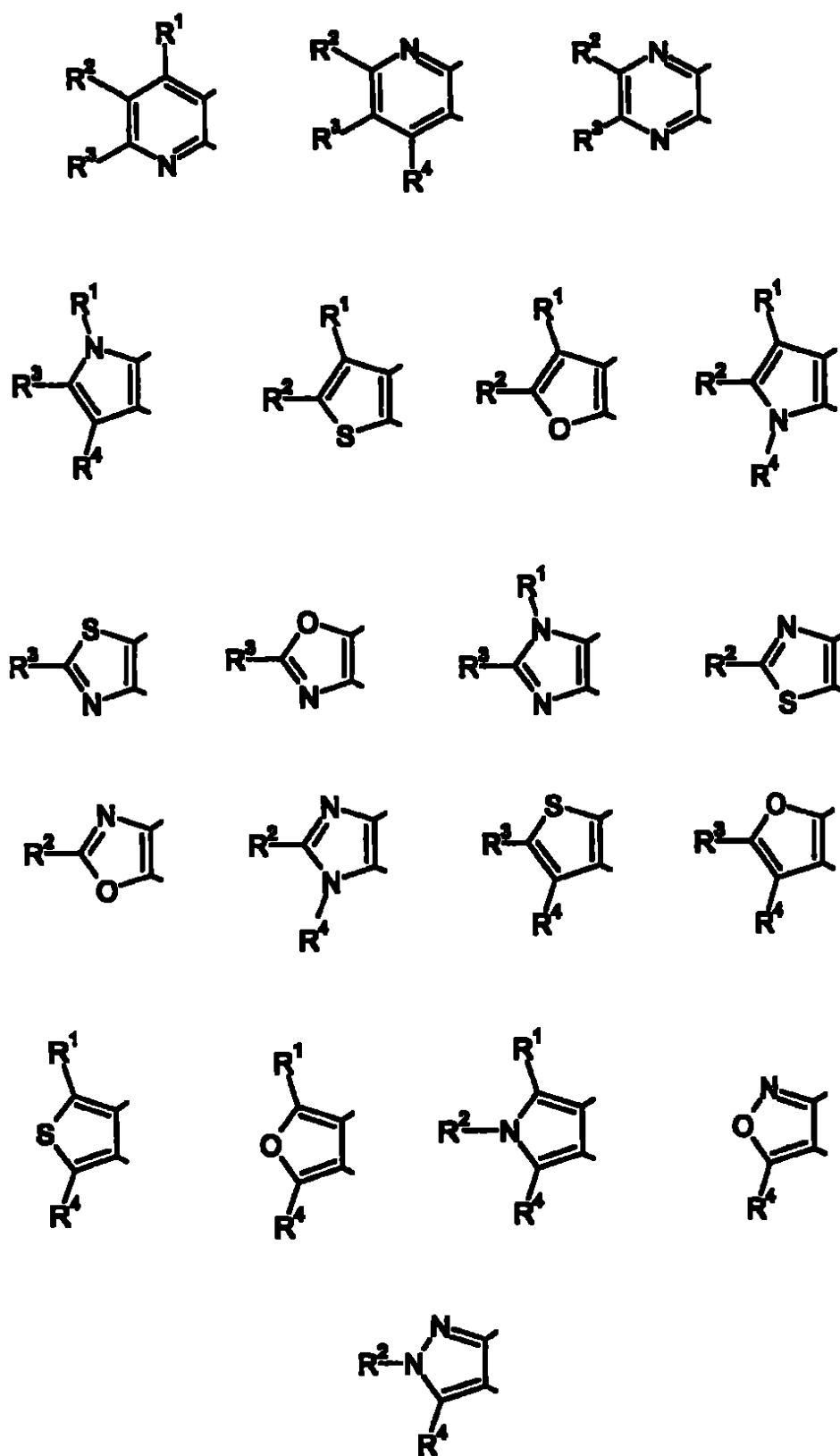


En las fórmulas de los anillos A específicos anteriores y de más adelante el enlace superior de los dos enlaces
 5 libres se dirige hacia el grupo CH_2 en el anillo de cicloalqueno condensado en la fórmula I y el enlace inferior de los dos enlaces libres se dirige al grupo $(\text{CH}_2)_n$ en la fórmula I.

10 En otra realización preferida de la presente invención, el anillo A es un anillo aromático de 6 miembros que como heteroátomos del anillo contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno, en particular 1 átomo de nitrógeno. En otra realización preferida de la presente invención, el anillo A es
 15 un anillo aromático de 5 miembros que como heteroátomo del anillo contiene un átomo de azufre o como heteroátomos del anillo contiene un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, en particular un anillo que contiene un átomo de azufre como heteroátomo del anillo.

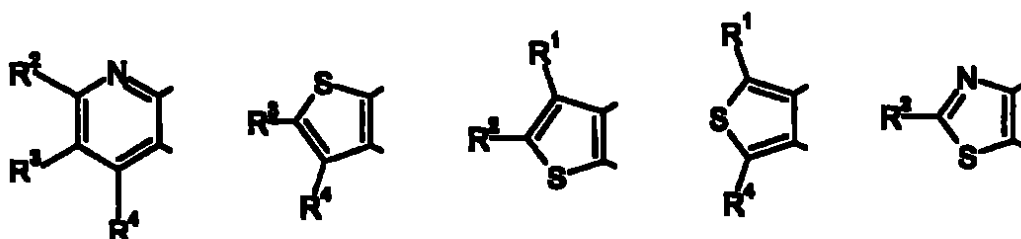
20

Más preferiblemente, A se selecciona de los siguientes anillos:

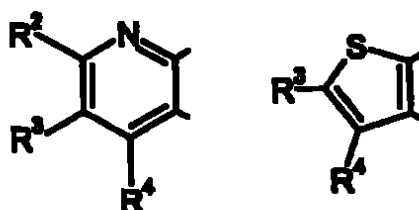


Incluso más preferiblemente, el anillo A se selecciona

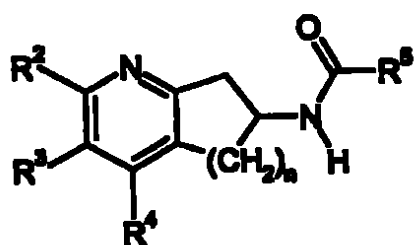
de los siguientes anillos:



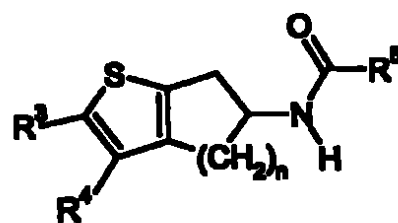
Mucho más preferiblemente, el anillo A se selecciona
5 de los siguientes anillos:



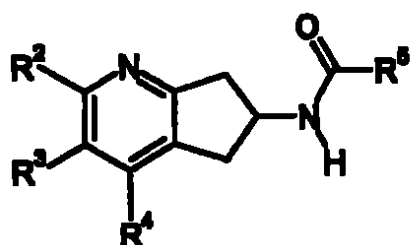
Así, si en los compuestos de fórmula I está presente uno de los dos anillos A más preferidos, los compuestos de fórmula I son los compuestos de las fórmulas Ia o Ib, más
10 específicamente las 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridinas de fórmula Ic (también llamadas pirindinas), las 5,6,7,8-tetrahydroquinolinas de fórmula Id (que también se pueden designar como 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[b]piridinas), las
15 6,7,8,9-dihidro-5H-ciclohepta[b]piridinas de fórmula Ie, los 5,6-dihidro-5H-ciclopenta[b]tiofenos de fórmula If, los 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofenos de fórmula Ig, o los 5,6,7,8-tetrahydro-4H-ciclohepta[b]tiofenos de fórmula Ih, respectivamente. En los compuestos de fórmulas Ia a Ih, el número n y los residuos R² a R⁵ pueden tener cualquiera de
20 los significados generales o preferidos o específicos indicados anteriormente o más adelante.



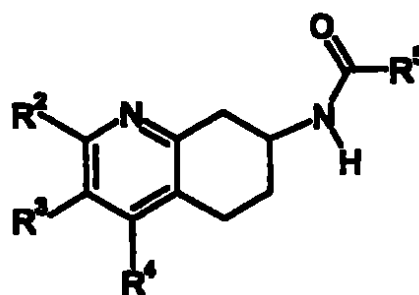
Ia



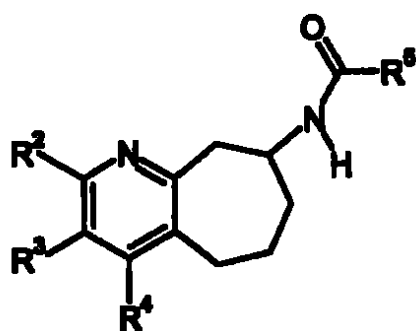
Ib



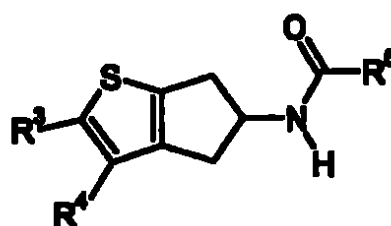
Ic



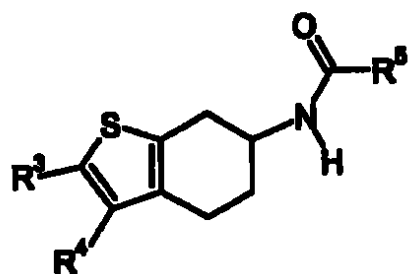
Id



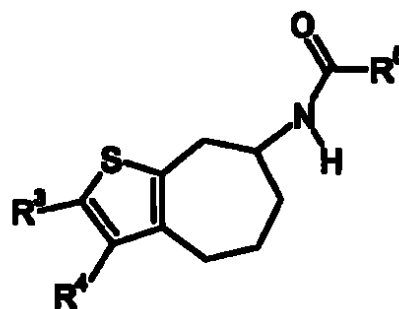
Ie



If



Ig



Ih

R^1 se selecciona preferiblemente del grupo que consta

de: un átomo de H; un grupo alquilo de C₁-C₄; un grupo alcoxi de C₁-C₄; un grupo CF₃; un átomo de halógeno; un grupo -CN; un grupo alquilo de C₁-C₄-S(O)_m-; y los grupos fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos cuyos
5 sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃ y un grupo CF₃, en el que el grupo heteroarilo se selecciona del grupo que consta de heterociclos de 5 y 6 miembros que contienen uno o más heteroátomos
10 seleccionados del grupo que consta de N, O y S. Más preferiblemente, R¹ es un átomo de H, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C₁-C₄.

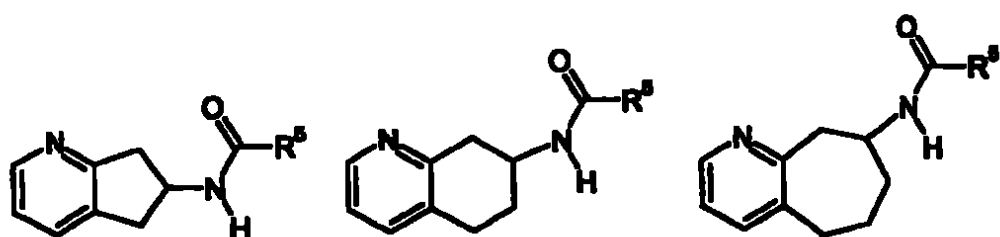
R² se selecciona preferiblemente del grupo que consta
15 de un átomo de H, un átomo de halógeno, un grupo -CN y un grupo alquilo de C₁-C₄, más preferiblemente del grupo que consta de un átomo de H, un átomo de halógeno y un grupo alquilo de C₁-C₄. Incluso más preferiblemente, R² es un átomo de H.

20 R³ se selecciona preferiblemente del grupo que consta de un átomo de H, un átomo de halógeno, un grupo -CN y un grupo alquilo de C₁-C₄, más preferiblemente del grupo que consta de un átomo de H, un átomo de halógeno y un grupo
25 alquilo de C₁-C₄. Incluso más preferiblemente, R³ es un átomo de H.

R⁴ se selecciona preferiblemente del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C₁-C₄; un grupo alcoxi de C₁-C₄; un grupo CF₃; un átomo de halógeno; un grupo
30 -CN; un grupo alquilo de C₁-C₄-S(O)_m-; y los grupos fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C₁-C₃,
35 un grupo alcoxi de C₁-C₃ y un grupo CF₃, en el que el grupo heteroarilo se selecciona del grupo que consta de heterociclos de 5 y 6 miembros que contienen uno o más heteroátomos

seleccionados del grupo que consta de N, O y S. Más preferiblemente, R^4 es un átomo de H, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C_1-C_4 .

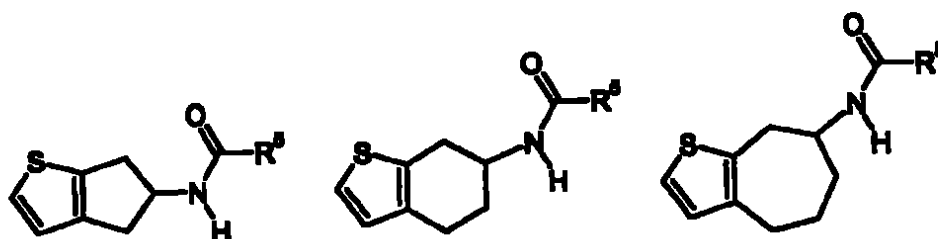
5 En particular, cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es un átomo de H. Como ejemplos de compuestos en los que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son un átomo de H se pueden mencionar los siguientes compuestos de fórmulas Ii, Ik, Im, In, Io y Ip, en los que R^5 puede tener cualquiera de los significados generales o pre-
10 feridos o específicos indicados anteriormente o más adelante.



Ii

Ik

Im



In

Io

Ip

15

R^5 es un grupo Ar o un grupo Hetar, ambos de los cuales están sin sustituir o portan uno o más sustituyentes
20 idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consta de: un átomo de halógeno; un grupo $-CN$; un grupo NH_2 ; un grupo alquilo de C_1-C_8 , un grupo alquenilo de C_2-C_8 , un grupo alquinilo de C_2-C_8 , un grupo alcoxi de C_1-C_8 , un grupo alquilo de C_1-C_8 -amino y un grupo di(alquilo de C_1-C_8)amino

sin sustituir y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de F, un grupo OH, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo fenoxi, un grupo alquilo de C₁-C₆-mercapto, un grupo NH₂, un grupo alquilo de C₁-C₆-amino y un grupo di(alquilo de C₁-C₆)amino; un grupo alcandiilo de C₃-C₅; un grupo fenilo; un grupo heteroarilo; un grupo alquilo de C₁-C₂ sustituido con un grupo fenilo o con un grupo heteroarilo; un grupo CF₃; un grupo OH; un grupo fenoxi; un grupo benciloxi; un grupo (alquilo de C₁-C₆)-COO; un grupo S(O)_m-alquilo de C₁-C₆ que opcionalmente puede estar sustituido por un grupo OH o un grupo alcoxi de C₁-C₆; un grupo S(O)_m-fenilo; un grupo S(O)_m-heteroarilo; un grupo SH; un grupo fenilamino; un grupo bencilamino; un grupo (alquilo de C₁-C₆)-CONH-; un grupo (alquilo de C₁-C₆)-CON(alquilo de C₁-C₄)-; un grupo fenilo-CONH-; un grupo fenilo-CON(alquilo de C₁-C₄)-; un grupo heteroarilo-CONH-; un grupo heteroarilo-CON(alquilo de C₁-C₄)-; un grupo (alquilo de C₁-C₆)-CO-; un grupo fenilo-CO-; un grupo heteroarilo-CO-; un grupo CF₃-CO-; un grupo -OCH₂O-; un grupo -OCF₂O-; un grupo -OCH₂CH₂O-; un grupo -CH₂CH₂O-; un grupo COO(alquilo de C₁-C₆); un grupo -CONH₂; un grupo -CONH(alquilo de C₁-C₆); un grupo -CON(di(alquilo de C₁-C₆)); un grupo C(NH)-NH₂; un grupo SO₂NH₂; un grupo -SO₂NH(alquilo de C₁-C₆); un grupo -SO₂NH(fenilo); un grupo -SO₂N(di(alquilo de C₁-C₆)); un grupo alquilo de C₁-C₆-SO₂NH-; un grupo (alquilo de C₁-C₆)-SO₂N(alquilo de C₁-C₆)-; un grupo fenilo-SO₂NH-; un grupo fenilo-SO₂N(alquilo de C₁-C₆)-; un grupo heteroarilo-SO₂NH-; un grupo heteroarilo-SO₂N(alquilo de C₁-C₆)-; y un residuo de un heterociclo mononuclear monoinsaturado alifático de 5 a 7 miembros saturado o al menos monoinsaturado, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, O y S, heterociclo que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃, un grupo OH, un grupo oxo y un grupo CF₃, en el que dicho heterociclo puede estar opcionalmente condensado a dicho grupo Ar

- o a dicho grupo Hetar; en la que todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen un grupo heteroarilo y que contienen un grupo fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o de dicho grupo
- 5 Hetar, pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo OH, un grupo alcoxi de C₁-C₃, y un grupo CF₃.
- 10 R⁵ es más preferiblemente un grupo fenilo o un grupo Hetar, ambos de los cuales están sin sustituir o portan uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consta de: un átomo de halógeno; un grupo -
- 15 CN; un grupo NH₂; un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo alqueno de C₂-C₆, un grupo alquino de C₂-C₆, un grupo alcoxi de C₁-C₃, un grupo alquilo de C₁-C₄-amino y un grupo di(alquilo de C₁-C₄)-amino sin sustituir y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de F, un grupo alcoxi de C₁-C₃, un
- 20 grupo alquilo de C₁-C₃-mercapto y un grupo NH₂; un grupo alcandiilo de C₃-C₅; un grupo fenilo; un grupo heteroarilo; un grupo alquilo de C₁-C₂ sustituido con un grupo fenilo o con un grupo heteroarilo; un grupo CF₃; un grupo OH; un grupo (alquilo de C₁-C₄)-COO; un grupo S(O)_m-alquilo de C₁-
- 25 C₄; un grupo (alquilo de C₁-C₄)-CONH-; un grupo (alquilo de C₁-C₄)-CON(alquilo de C₁-C₄)-; un grupo (alquilo de C₁-C₄)-CO-; un grupo fenilo-CO-; un grupo heteroarilo-CO-; un grupo CF₃-CO-; un grupo -OCH₂O-; un grupo -OCF₂O-; un grupo -OCH₂CH₂O-; un grupo -CH₂CH₂O-; un grupo COO(alquilo de C₁-
- 30 C₆); un grupo -CONH₂; un grupo -CONH(alquilo de C₁-C₄); un grupo -CON(di(alquilo de C₁-C₄)); un grupo C(NH)-NH₂; un grupo -SO₂NH₂; un grupo -SO₂NH(alquilo de C₁-C₄); un grupo -SO₂NH(fenilo); un grupo -SO₂N(di(alquilo de C₁-C₄)); un grupo (alquilo de C₁-C₄)-SO₂NH-; un grupo (alquilo de C₁-C₄)-
- 35 SO₂N(alquilo de C₁-C₄)-; y un residuo de un heterociclo mononuclear alifático de 5 a 7 miembros saturado o al menos monoinsaturado, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos selec-

cionados del grupo que consta de N, O y S, heterociclo que
 puede estar sustituido por uno o más sustituyentes selec-
 cionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un
 grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃, un grupo
 5 OH, un grupo oxo y un grupo CF₃, en el que dicho heteroci-
 clo puede estar opcionalmente condensado a dicho grupo fe-
 nilo o a dicho grupo Hetar; en la que todos los grupos
 heteroarilo, fenilo, que contienen un grupo heteroarilo y
 que contienen un grupo fenilo, que están opcionalmente pre-
 10 sentes en dichos sustituyentes de dicho grupo fenilo o de
 dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos por uno o más
 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un áto-
 mo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C₁-C₃, un
 grupo OH, un grupo alcoxi de C₁-C₃, y un grupo CF₃.

15

R⁵ es incluso más preferiblemente un grupo fenilo o un
 grupo Hetar, ambos de los cuales están sin sustituir o por-
 tan uno o más sustituyentes idénticos o diferentes selec-
 cionados del grupo que consta de: un átomo de F; un átomo
 20 de Cl; un átomo de Br; un grupo alquilo de C₁-C₃; un grupo
 alcoximetilo de C₁-C₃; un grupo 2-amino-3,3,3-
 trifluoropropilo-; un grupo CF₃; un grupo alcandiilo de C₃-
 C₅; un grupo fenilo; un grupo heteroarilo; un grupo benci-
 lo; un grupo heteroarilo-metilo-; un grupo OH; un grupo al-
 25 coxi de C₁-C₃; un grupo fenoxi; un grupo trifluorometoxi;
 un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi; un grupo (alquilo de C₁-C₄)-
 COO; un grupo alquilo de C₁-C₃-mercapto; un grupo fenilmer-
 capto; un grupo alquilo de C₁-C₃-sulfonilo; un grupo fenil-
 sulfonilo; un grupo NH₂; un grupo alquilo de C₁-C₄-amino; un
 30 grupo di(alquilo de C₁-C₄)amino; un grupo (alquilo de C₁-
 C₃)-CONH-; un grupo (alquilo de C₁-C₃)-SO₂NH-; un grupo (al-
 quilo de C₁-C₃)-CO-; un grupo fenilo-CO-; un -OCH₂O-; un
 grupo -OCF₂O-; un grupo -CH₂CH₂O-; un grupo COO(alquilo de
 C₁-C₄); un grupo -CONH₂; un grupo -CONH(alquilo de C₁-C₄);
 35 un grupo -CON(di(alquilo de C₁-C₄)); un grupo -CN; un grupo
 -SO₂NH₂; un grupo -SO₂NH(alquilo de C₁-C₄); un grupo -
 SO₂N(di(alquilo de C₁-C₄)); un grupo pirrolidinilo; un grupo

piperidinilo; un grupo morfolinilo y un grupo tiomorfolinilo; en la que todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen un grupo heteroarilo y que contienen un grupo fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho grupo fenilo o de dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo OH, un grupo alcoxi de C₁-C₃, y un grupo CF₃.

10

R⁵ se selecciona mucho más preferiblemente del grupo que consta de los grupos 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-(alcoxi de C₁-C₃)-fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-cloro-2-metilfenilo, 2-hidroxí-4-metilfenilo, 2-hidroxí-4-etoxifenilo, 2-metoxí-4-metilfenilo, 4-fenoxifenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenczofuran-5-ilo, 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-fluorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-1H-bencimidazol-5-ilo, 1-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-ilo, 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(2-hidroxipiridin-4-il)-1H-bencimidazol-5-ilo, 2-(4-cianofenil)-1H-bencimidazol-5-ilo, 2,4-dimetiloxazol-5-ilo, 2,4-dimetilpirimidin-5-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilo, 2,6-dicloropiridin-3-ilo, 2,6-dimetoxipiridin-3-ilo, 2,6-dimetilpiridin-3-ilo, 2-amino-4,6-dimetilpiridin-3-ilo, 2-amino-6-cloropiridin-3-ilo, 2-aminopiridin-3-ilo, 2-cloro-6-metilpiridin-3-ilo, 2-cloropiridin-4-ilo, 2-ciclopropil-4-metiltiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metiltiazol-5-ilo, 2-dimetilaminopiridin-4-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 2-hidroxí-6-metilpiridin-3-ilo, 2-metil-1H-bencimidazol-5-

35

- ilo, 2-metil-3H-bencimidazol-5-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo,
 2-metil-6-trifluorometilpiridin-3-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo,
 2-(morfolin-4-il)-piridin-4-ilo, 2-(morfolin-4-il)-
 pirimidin-5-ilo, 2-(pirrolidin-1-il)-piridin-4-ilo, 3,5-
 5 dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3-amino-5,6-dimetilpirazin-2-ilo,
 3-amino-5-metilpirazin-2-ilo, 3-aminopirazin-2-ilo, 3-
 dimetilamino-4-metilfenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3H-
 bencimidazol-5-ilo, 1H-bencimidazol-5-ilo, 3-
 metilsulfonilamino-2-metilfenilo, 3-
 10 metilsulfonilaminofenilo, 3-metilisoxazol-4-ilo, 3-
 (morfolin-4-il)-fenilo, 3-(piperidin-1-il)-fenilo, 3-
 (pirrolidin-1-il)-fenilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoksi)fenilo,
 4,6-dimetilpiridin-3-ilo, 4-amino-2-etilsulfanilpirimidin-
 5-ilo, 4-amino-2-metilpirimidin-5-ilo, 4-cloro-3-
 15 metilsulfonilaminofenilo, 4-cloro-3-sulfamoilfenilo, 4-
 metil-3-metilaminofenilo, 4-metiltiazol-5-ilo, piridin-2-
 ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5-amino-1-fenil-1H-
 pirazol-4-ilo, 5-metilsulfonil-2-metilfenilo, 5-metil-1-
 fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 5-
 20 metilpiridin-3-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo, 6-cloropiridin-3-
 ilo, 6-cianopiridin-3-ilo, 6-dimetilaminopiridin-3-ilo, 6-
 etinilpiridin-3-ilo, 6-metoximetilpiridin-3-ilo, 6-
 metoxipiridin-3-ilo, 6-metil-2-metilaminopiridin-3-ilo, 6-
 metilaminopirazin-2-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 6-(morfolin-
 25 4-il)-piridin-3-ilo, 6-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilo,
 imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, 6-trifluorometilpiridin-3-ilo,
 pirimidin-4-ilo, 4-metilsulfanilfenilo, 4-
 etilsulfanilfenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-
 metoxicarbonilfenilo, 3-etoxicarbonilfenilo, 4-
 30 etoxicarbonilfenilo, 2-bromo-4-clorofenilo, 2,3-
 diclorofenilo, 3-cloro-4-(isopropilsulfonil)tiofen-2-ilo,
 4-bromo-2-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-
 metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 2-metil-tiofen-3-ilo, 3-cloro-
 4-metil-tiofen-2-ilo, 5-bromo-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-
 35 2-ilo, 5-metil-tiofen-2-ilo, 4-metil-tiofen-2-ilo, 3-metil-
 tiofen-2-ilo, 5-acetiltiofen-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-
 4-ilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-etilaminofenilo, 4--

metilaminofenilo, 2-aminofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 4-cloro-3-metilfenilo, 2-cloro-3-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2-acetoxi-4-metilfenilo, 2-acetoxi-4-etoxifenilo, 2-acetoxi-4-metoxifenilo, 4-trifluorometilsulfanilfenilo, naftalen-2-ilo, 1,1-dimetilindan-4-ilo, 3-isobutirilaminofenilo, 3-(2,2-dimetilpropionilamino)fenilo, 2-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-bromo-5-metiltiofen-2-ilo, 3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilo y 3,4-diclorobenzo[b]tiofen-2-ilo.

El grupo heteroarilo es preferiblemente un residuo de un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros, monocíclico o bicíclico, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, O y S. Más preferiblemente, el grupo heteroarilo se selecciona del grupo que consta de los grupos furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazínilo, pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indolilo, benzofurani-
lo, benzodioxolilo, benzotiofenilo e indazolilo.

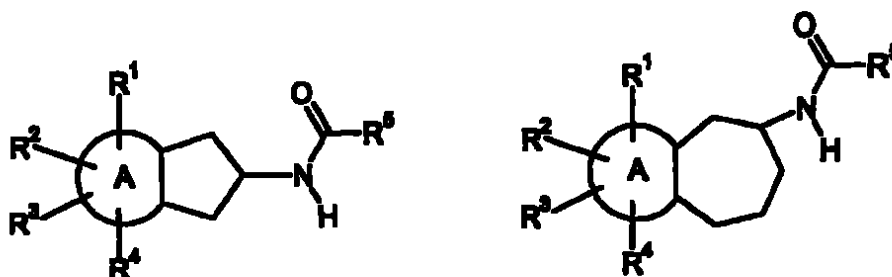
El grupo Hetar es preferiblemente un residuo de un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros, monocíclico o bicíclico, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, O y S. Más preferiblemente, el grupo Hetar se selecciona del grupo que consta de los grupos furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazínilo, pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indolilo, benzofurani-
lo, benzodioxolilo, benzotiofenilo e indazolilo.

35

El grupo arilo es preferiblemente un grupo fenilo.

m es preferiblemente 0 ó 2.

n es preferiblemente 1 ó 3. Es decir, en una realización preferida de la invención los compuestos de fórmula I son ciclopentenilaminas aciladas heteroaril-condensadas de fórmula Iq (también designados como derivados heteroarenos ciclopenta-condensados), o cicloheptenilaminas aciladas heteroaril-condensadas de fórmula Ir (también designados como heteroarenos ciclohepta-condensados). En los compuestos de las fórmulas Iq e Ir el anillo A y los residuos R¹ a R⁵ pueden tener cualquiera de los significados generales o preferidos o específicos indicados anteriormente o más adelante.



Iq

Ir

Los compuestos preferidos de fórmula I son los compuestos en los que uno o algunos o todos los restos y grupos estructurales contenidos en la misma tienen los significados preferidos, los significados más preferidos, incluso los significados más preferidos o los significados mucho más preferidos definidos anteriormente, todas las combinaciones de tales significados preferidos, etc., y/o los significados específicos de un grupo que es un objeto de la presente invención. Con respecto a todos los compuestos preferidos de fórmula I, la presente invención también incluye todas las formas estereoisómeras y sus mezclas en todas las relaciones, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como ejemplos de compuestos específicos, que son un

objeto de la presente invención en todas sus formas estereoisómeras y en forma de sus mezclas en todas las relaciones, y en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden mencionar los siguientes compuestos:

- 5 4-fluoro-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-8-il)benzamida,
- 4-cloro-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-8-il)benzamida,
- 2,4-dimetil-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-
- 10 ciclohepta[b]piridin-8-il)benzamida,
- 2,4-dicloro-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-8-il)benzamida,
- (6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-8-il)amida del ácido 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-carboxílico,
- 15 2,6-dimetil-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-8-il)nicotinamida,
- 6-metoximetil-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-8-il)nicotinamida,
- 6-metoxi-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-
- 20 ciclohepta[b]piridin-8-il)nicotinamida,
- (6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-8-il)amida del ácido 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- (6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-8-il)amida del ácido 2-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico,
- 25 (6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-8-il)amida del ácido 2,5-dimetil-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
- 2,4-dicloro-N-(6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)benzamida
- 30 (6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)amida del ácido 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico,
- (6,7-dihidro-5H[1]pirindin-6-il)amida del ácido 2,5-dimetil-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico,
- N-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)-4-
- 35 fluorobenzamida,
- 4-cloro-N-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)benzamida,

N-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)-2,4-dimetilbenzamida,

2,4-dicloro-N-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)benzamida,

5 (5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)amida del ácido 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-carboxílico,

N-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)-2,6-dimetilnicotinamida,

10 N-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)-6-metoximetilnicotinamida,

N-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)-6-metoxinicotinamida,

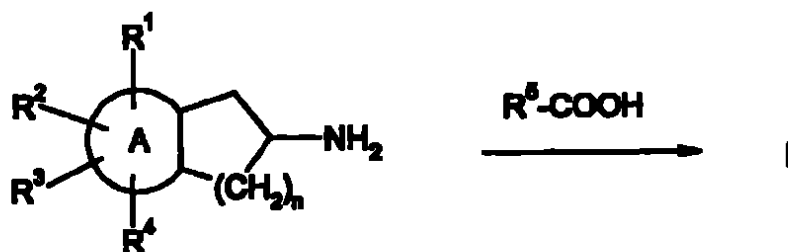
(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)amida del ácido 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico,

15 (5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)amida del ácido 2-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico,

(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)amida del ácido 2,5-dimetil-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

20

Se puede preparar, por ejemplo, un compuesto de fórmula I o una de sus sales mediante un procedimiento que comprende la acilación de una cicloalquenilamina heteroaril-condensada de fórmula II con un ácido carboxílico de fórmula $R^5\text{-COOH}$ o uno de sus derivados, procedimiento que también es un objeto de la presente invención.



II

Derivados adecuados de los ácidos carboxílicos de fórmula $R^5\text{-COOH}$ son, por ejemplo, cloruros de ácidos carboxílicos, ésteres que incluyen los ésteres de alquilo de $C_1\text{-}$

30

C₄, tales como los ésteres de metilo o los ésteres de etilo, ésteres de arilo opcionalmente sustituidos, tales como los ésteres de fenilo o de nitrofenilo, o ésteres activados, o anhídridos o anhídridos mixtos. En los compuestos de fórmula II y los ácidos carboxílicos de fórmula R⁵-COOH y sus derivados, el anillo A, el número n y los grupos R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados indicados anteriormente con respecto a los compuestos de fórmula I, o pueden estar presentes otros grupos funcionales en forma protegida o en forma de un precursor. Por ejemplo, cuando se tiene que preparar un compuesto de fórmula I que contiene un grupo ácido carboxílico o un grupo amino, puede ser apropiado que en la reacción de acilación estos grupos estén presentes en forma protegida, por ejemplo como un éster tal como un éster de terc-butilo o un éster de bencilo, en lugar del grupo ácido carboxílico libre, o como un grupo amino acilado tal como un grupo terc-butoxicarbonilamino o un grupo benciloxicarbonilamino, en lugar del grupo amino libre, y sólo tras la acilación se liberan los grupos deseados finales por desprotección. Los expertos en la técnica conocen estrategias de grupos protectores adecuados que se pueden usar en la síntesis de los compuestos de fórmula I. Un ejemplo de un grupo precursor de un grupo funcional es el grupo nitro que se puede convertir en un grupo amino por reducción, por ejemplo por hidrogenación catalítica, después de la reacción de acilación.

Las reacciones de acilación se pueden llevar a cabo en condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica. En muchos casos, la reacción se realiza favorablemente en un disolvente o diluyente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado, tal como tolueno, 1,2-dicloroetano o cloruro de metileno, un éter, tal como tetrahidrofurano, dioxano o 1,2-dimetoxietano, un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, una amida tal como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona, acetonitrilo, agua, o una mezcla de dos o más disolventes o diluyentes.

Dependiendo del caso individual, puede ser ventajoso realizar la reacción en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como hidróxido de sodio, carbonato de sodio o hidrógenocarbonato de sodio, o de una base orgánica tal como trietilamina, etildiisopropilamina, N-etilmorfolina o piridina, y/o en presencia de un catalizador de acilación tal como 4-dimetilaminopiridina.

Si en la acilación de un compuesto de fórmula II se tiene que usar un ácido carboxílico de fórmula $R^5\text{-COOH}$, con frecuencia es ventajoso activar el ácido o una de sus sales con un agente de condensación o de acoplamiento, por ejemplo un agente como los comúnmente usados en la química de péptidos para la formación de enlaces amida. Ejemplos de agentes de acoplamiento adecuados son carbodiimidas tales como la diciclohexilcarbodiimida o al diisopropilcarbodiimida, TOTU, es decir tetrafluoroborato de O-((ciano(etoxicarbonil)metileno)amino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, HATU, es decir hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, ésteres del ácido clorofórmico como cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo, cloruro de tosilo, anhídrido del ácido propilfosfónico o carbonildiimidazol. Dependiendo del caso individual, la temperatura de reacción adecuada puede caer dentro de un amplio intervalo. Por ejemplo, cuando en la reacción de acilación se emplea un ácido carboxílico en presencia de un agente de acoplamiento o de un cloruro de ácido carboxílico, con frecuencia la reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente.

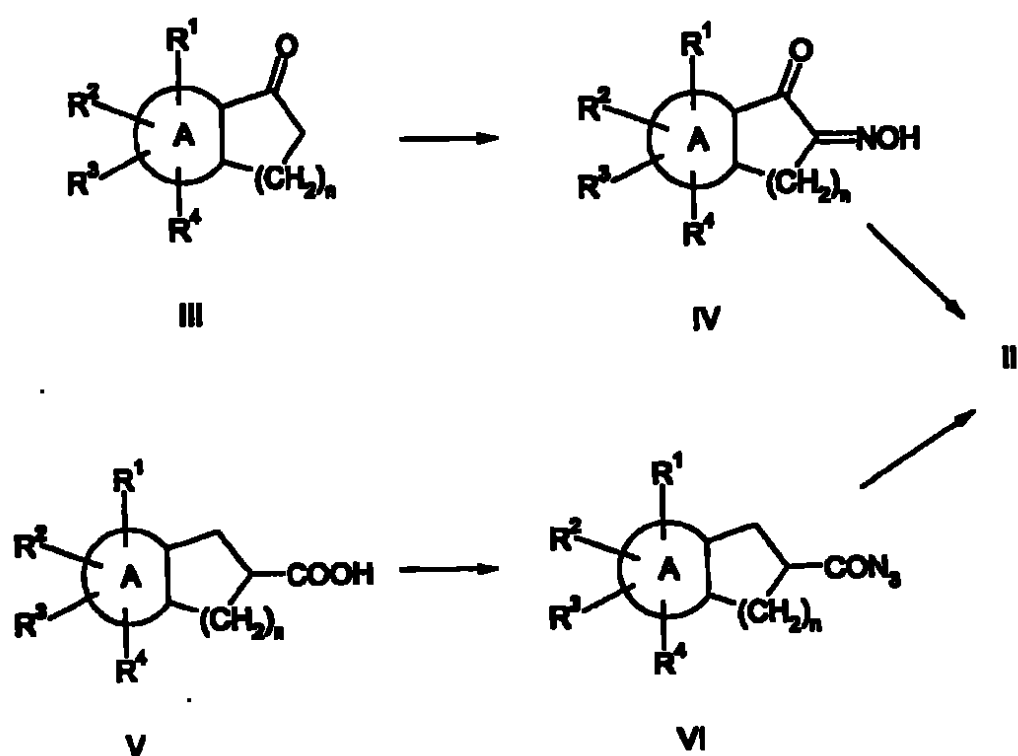
30

Tras la reacción de acilación, además de la desprotección anteriormente mencionada de los grupos protegidos o de la conversión de un grupo precursor en el grupo final deseado, se pueden llevar a cabo opcionalmente otras funcionalizaciones o modificaciones de los compuestos obtenidos, y los grupos funcionales adecuados se pueden, por ejemplo, esterificar, amidar, transesterificar, hidrolizar, alqui-

35

lar, sulfonilar, acilar, reducir, oxidar, convertir en una sal, o someterse a otras reacciones.

Los compuestos de partida para la preparación de los
5 compuestos de fórmula I están comercialmente disponibles o se pueden preparar según o análogamente a los procedimientos de la bibliografía. Las rutas para la preparación de los compuestos de fórmula II incluyen, por ejemplo, la conversión de una cetona de fórmula III en una oxima de fórmula
10 la IV, y la conversión de la última en un compuesto de fórmula II, y la conversión de un ácido carboxílico de fórmula V en una azida de ácido carboxílico de fórmula VI, y la conversión de la última en un compuesto de fórmula II. Las conversiones mencionadas se pueden llevar a cabo en condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica.
15 Por ejemplo, se puede convertir una cetona de fórmula III en una oxima de fórmula IV por tratamiento con un nitrito orgánico tal como nitrito de isoamilo en presencia de ácido clorhídrico, y la reducción del grupo oxima para dar el grupo amino y la reducción del grupo C=O en posición bencílica para dar el grupo CH₂ se pueden lograr simultáneamente
20 por hidrogenación catalítica en presencia de, por ejemplo, paladio. Se puede convertir un ácido carboxílico de fórmula V en una azida de ácido carboxílico de fórmula VI por reacción, por ejemplo, con difenilfosforilazida, y someter la
25 última a una reagrupación de Curtius.



Los compuestos de partida de las fórmulas III y V se pueden obtener como, por ejemplo, se describe en los documentos JP 2-255664, EP 853086; US 6258829; US 6278027; CA 2151443; GB 2280438; Schenone et al., J. Heterocycl. Chem. 19 (1982) 1355; Bianchi et al., J. Chem. Res. Synop., (1981) 6; Muraro et al., Bull. Soc. Chim. Fr., Pt 2, (1973) 335; Muraro et al., C.R. Acad. Sci., Ser. C, 273 (1971) 1362; MacDowell et al., J. Org. Chem. 32 (1967) 1226; Ravina et al., J. Med. Chem. 42 (1999) 2774; Nayyar et al., J. Org. Chem. 62 (1997) 982; Binder et al., Monatsh. Chem. 129 (1998) 887; Westerwelle et al., Chem. Ber. 124 (1991) 571; Huang et al., Synth. Commun. 28 (1998) 1197; Reimann et al., Pharmazie 50 (1995) 589; Caprathe et al., J. Med. Chem. 34 (1991) 2736; Hoffman et al., J. Org. Chem. 49 (1984) 193; Schroeder et al., Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther. 14 (1979) 309; Ruangsiyanand et al., Chem. Ber. 103 (1970) 2403; Dammertz et al., Arch. Pharm. 310 (1977) 172; Hicks et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (1984) 2297; Jones et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (1973) 968; US 5753662 o WO 94/04531, o usando métodos análogos a los

descritos en estas referencias.

Todas las reacciones para la síntesis de los compuestos de fórmula I son per se bien conocidas para los expertos en la técnica y se pueden llevar a cabo en condiciones estándar según o análogamente a procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Thieme-Verlag, Stuttgart, u Organic Reactions, John Wiley & Sons, Nueva York. Como se mencionó anteriormente, dependiendo de las circunstancias del caso individual, con el fin de evitar reacciones secundarias durante la síntesis de un compuesto de fórmula I, en alguna etapa de reacción puede ser necesario o ventajoso bloquear temporalmente grupos funcionales introduciendo grupos protectores y desprotegerlos en una etapa posterior de la síntesis, o introducir grupos funcionales en forma de grupos precursores que en una etapa posterior de reacción se convierten en los grupos funcionales deseados. Tales estrategias y grupos protectores y grupos precursores de síntesis que son adecuadas en un caso individual son conocidas por los expertos. Si se desea, los compuestos de fórmula I se pueden purificar por procedimientos de purificación usuales por ejemplo, por recristalización o cromatografía.

25

Los compuestos de fórmula I son compuestos farmacéuticamente activos útiles que regulan la expresión de la NO sintasa endotelial y se pueden emplear como medicamentos para el tratamiento de varias enfermedades. En el contexto de la presente invención, se entiende que el tratamiento comprende tanto la terapia, que incluye el alivio y la cura, de síntomas de enfermedades como la prevención o profilaxis de síntomas de enfermedades tales como, por ejemplo, la prevención de la aparición de síntomas de enfermedades asmáticas, o la prevención del infarto de miocardio o del reinfarto de miocardio en pacientes relevantes. Las enfermedades o los síntomas de enfermedades pueden ser agudos o

crónicos. Las enfermedades que se pueden tratar con los compuestos de fórmula I incluyen, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares como la angina de pecho estable e inestable, la enfermedad coronaria del corazón, la angina de Prinzmetal (espasmo), el síndrome agudo coronario, el fallo cardíaco, el infarto de miocardio, la apoplejía, la trombosis, la enfermedad oclusiva de las arterias periféricas (PAOD), la disfunción endotelial, la aterosclerosis, la restenosis, el daño endotelial después de PCTA, la hipertensión, que incluye la hipertensión esencial, la hipertensión pulmonar y la hipertensión secundaria (hipertensión renovascular, glomerulonefritis crónica), la disfunción eréctil y la arritmia ventricular. Además, compuestos de fórmula I disminuyen el riesgo cardiovascular de las mujeres posmenstruales y de las mujeres que toman anticonceptivos. Los compuestos de fórmula I se pueden usar adicionalmente en el tratamiento, es decir la terapia y la prevención, de la diabetes y de las complicaciones de la diabetes (nefropatía, retinopatía), la angiogénesis, el asma bronquial, el fallo renal crónico, la cirrosis del hígado, la osteoporosis, el funcionamiento restringido de la memoria o la capacidad restringida de aprender. Las indicaciones preferidas son la angina de pecho estable, la enfermedad coronaria del corazón, la hipertensión, la disfunción endotelial, la aterosclerosis y las complicaciones de la diabetes.

Los compuestos de fórmula I se pueden usar en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, preferiblemente con compuestos que sean capaces de aumentar el efecto de los compuestos de fórmula I. ejemplos de tales otros compuestos incluyen estatinas; agentes inhibidores ACE; antagonistas AT1; agentes inhibidores de la argininaasa; agentes inhibidores PDE V; antagonistas del calcio; agentes alfa bloqueantes; agentes beta bloqueantes; compuestos de tiamazol (metimazol) y análogos; arginina; tetrahidrobiopterina; vitaminas, en particular la vitamina C

y la vitamina B6; y niacina.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, se pueden administrar a animales, preferiblemente a mamíferos, y en particular a seres humanos, como compuestos farmacéuticos por sí mismos, en mezclas unos con otros o en forma de preparaciones farmacéuticas. Por lo tanto, otro objeto de la presente invención es un compuesto de fórmula I como se definió anteriormente, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar como un compuesto farmacéutico. Otro objeto de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, como agente estimulante de la transcripción o agente regulador de la NO sintasa endotelial, por ejemplo en condiciones en las que se desea una expresión acrecentada de dicha enzima, o una concentración acrecentada de NO, o la normalización de una concentración disminuida de NO, en un paciente, y en particular su uso en el tratamiento, es decir la terapia y la prevención, de los síndromes anteriormente mencionados, así como su uso para preparar medicamentos para estos fines, donde este último objeto de la invención también incluye expresamente el uso de los compuestos de fórmula I, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, que están excluidos por la estipulación de los compuestos definidos anteriormente que son objeto de la invención como compuestos per se.

Además, un objeto de la presente invención son las preparaciones farmacéuticas (o composiciones farmacéuticas) que comprenden una dosis efectiva de al menos un compuesto de fórmula I y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se definieron anteriormente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir, una o más sustancias portadoras o vehículos y/o aditivos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las preparaciones farmacéuticas según la invención se pueden administrar oralmente, por ejemplo en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos lacados, comprimidos revestidos de azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, disoluciones acuosas, alcohólicas u oleosas, jarabes, emulsiones o suspensiones, o rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios. La administración también se puede llevar a cabo parenteralmente, por ejemplo subcutánea, intramuscular o intravenosamente, en forma de disoluciones para inyectar o para infusión. Otras formas de administración adecuadas son, por ejemplo, la administración percutánea o tópica, por ejemplo en forma de ungüentos, tinturas, pulverizaciones o sistemas terapéuticos transdérmicos, o la administración por inhalación en forma de pulverizaciones nasales o mezclas de aerosoles, o, por ejemplo, microcápsulas, implantes o barras. La forma de administración preferida depende, entre otros, de la enfermedad a tratar y de su gravedad.

La cantidad de un compuesto de fórmula I y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables en las preparaciones farmacéuticas normalmente varía de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 800 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 500 mg, en particular de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg, por dosis, pero dependiendo del tipo de preparación farmacéutica también puede ser mayor. Las preparaciones farmacéuticas usualmente comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 90% en peso de los compuestos de fórmula I y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables. La producción de las preparaciones farmacéuticas se puede llevar a cabo de una manera conocida per se. Con este fin, uno o más compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con una o más sustancias farmacéuticas vehículo y/o aditivos (o sustancias auxiliares) sólidas o líquidas y, si se desea, en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos que tengan acción terapéutica o profiláctica, se ponen en una

forma de administración o de dosificación adecuada que a continuación se puede usar como una preparación farmacéutica en medicina humana o en veterinaria.

5 Para la producción de píldoras, comprimidos, comprimidos revestidos de azúcar y cápsulas de gelatina dura es posible usar, por ejemplo, lactosa, almidón, por ejemplo almidón de maíz, o derivados de almidón, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Las cápsulas de gelatina blanda y
10 los supositorios pueden comprender, por ejemplo, grasas, ceras, polioles líquidos y semisólidos, aceites naturales o endurecidos, etc. Las sustancias portadoras o vehículo adecuadas para la preparación de disoluciones, por ejemplo de disoluciones para inyectar, o de emulsiones o jarabes, son,
15 por ejemplo, agua, una disolución de cloruro de sodio fisiológicamente aceptable, alcoholes tales como etanol, glicerina, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, manitol, aceites vegetales, etc. También es posible liofilizar los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente
20 aceptables y usar los liofilizados resultantes, por ejemplo, para preparar preparaciones para inyectar o para infusión. Los vehículos adecuados para microcápsulas, implantes o barras son, por ejemplo, copolímeros de ácido glicólico y de ácido láctico.

25

Además del compuesto o de los compuestos de la invención y de las sustancias portadoras, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener aditivos tales como, por
ejemplo, cargas, agentes desintegrantes, agentes ligantes,
30 agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes estabilizantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, agentes conservantes, agentes edulcorantes, colorantes, agentes saborizantes, agentes aromatizantes, agentes espesantes, agentes diluyentes, sustancias amortiguadoras del pH, di-
35 solventes, agentes solubilizantes, agentes para conseguir un efecto depósito, sales para alterar la presión osmótica, agentes de revestimiento o agentes antioxidantes.

La dosificación del compuesto de fórmula I a administrar y/o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables depende del caso individual y, como es usual, se adapta a las circunstancias individuales para conseguir un efecto
5 óptimo. Así, depende de la naturaleza y de la gravedad del trastorno a tratar, y también del sexo, la edad, el peso y las respuesta individual del ser humano o animal a tratar, de la eficacia y duración de la acción de los compuestos usados, de si el uso es para la terapia de una enfermedad
10 aguda o crónica o es profiláctico, o de si además de los compuestos de fórmula I se administran otros compuestos activos. En general, para administrar a un adulto que pese aproximadamente 75 kg, con el fin de obtener los resultados deseados es apropiada una dosis diaria de aproximadamente
15 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg, en particular de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 5 mg/kg, (en cada caso, mg por kg de peso corporal). La dosis diaria se puede administrar en una dosis única o, en particular cuando
20 se administran mayores cantidades, dividirse en varias, por ejemplo dos, tres o cuatro, dosis individuales. En algunos casos, dependiendo de la respuesta individual, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de la dosis diaria dada.

25

Los compuestos de fórmula I también se pueden usar para otros fines que los indicados en lo precedente. Ejemplos no limitantes incluyen fines de diagnóstico, tales como el uso en el examen de muestras celulares o de tejidos, el uso
30 como herramientas bioquímicas y el uso como compuestos intermedios para la preparación de otros compuestos, por ejemplo, compuestos farmacéuticamente activos.

Ejemplos

35

Condiciones de HPLC

Método A de HPLC

Columna: Daicel Chiralpak AD, 250 x 4,6 mm, 10 μ m; eluyente: acetonitrilo/isopropanol (120/5) + dietilamina al 0,1%; caudal: 1,0 ml/min.

5

Método B de HPLC

Columna: Merck Purospher, 55 x 2 mm, 5 μ m; eluyente A: agua + ácido trifluoroacético al 0,05%, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: de 95% de eluyente A/5% de eluyente B a 5% de eluyente A/95% de eluyente B en 4 min, 5% de eluyente A/95% de eluyente B durante 1,5 min; caudal: 0,5 ml/min.

10

Método C de HPLC

Columna: YMC J'Sphere ODS, 33 x 2 mm, 3 μ m; eluyente A: agua + ácido trifluoroacético al 0,05%, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: de 90% de eluyente A/10% de eluyente B a 5% de eluyente A/95% de eluyente B en 2,5 min, 5% de eluyente A/95% de eluyente B durante 0,8 min; caudal: 1,0 ml/min.

15

Método de de HPLC

Columna: Daicel Chiralpak AD, 250 x 4,6 mm, 10 μ m; eluyente: n-heptano/isopropanol (10/1); caudal: 1,0 ml/min.

20

Método E de HPLC

Columna: Merck Purospher, 55 x 2 mm, 3 μ m; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,08%; gradiente: de 95% de eluyente A/5% de eluyente B a 5% de eluyente A/95% de eluyente B en 5 min, 5% de eluyente A/95% de eluyente B durante 2 min; caudal: 0,45 ml/min.

25

Los tiempos de retención (RT) de HPLC se dan en minutos.

30

35

Métodos generales para la acilación de cicloalquenilaminas heteroaril-condensadas

Método general de acilación A: se mezclaron 2,5 mmoles
5 de la amina respectiva con 550 mg de trietilamina y 5 ml de
dioxano o tetrahidrofurano, y se añadieron 2,5 mmoles del
cloruro de ácido carboxílico respectivo. La mezcla se agitó
a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se ver-
10 tió sobre una disolución saturada de hidrógenocarbonato de
sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la diso-
lución orgánica se secó y concentró. El residuo se purificó
por HPLC preparativa (RP 18; acetonitrilo/agua + ácido tri-
fluoroacético) o por cromatografía súbita en gel de sílice
(cloruro de metileno o cloruro de metileno/metanol).

15

Método general de acilación B: se añadieron 144 mg
(0,44 mmoles) de tetrafluoroborato de O-
((ciano(etoxicarbonil)metileno)amino)-N,N,N',N'-
tetrametiluronio (TOTU) en 1 ml de dimetilformamida y 114
20 mg (0,88 mmoles) de etildiisopropilamina a 0,4 mmoles del
ácido carboxílico respectivo disueltos en 5 ml de tetrahi-
drofurano. Después de agitar a temperatura ambiente durante
30 min, se añadieron 0,37 mmoles de la amina respectiva y
la mezcla se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se
25 vertió sobre una disolución saturada de hidrógenocarbonato
de sodio, se extrajo con acetato de etilo y la disolución
orgánica se secó y concentró. El residuo se purificó por
HPLC preparativa (RP 18; acetonitrilo/agua + ácido trifluo-
roacético) o por cromatografía súbita en gel en sílice
30 (cloruro de metileno o cloruro de metileno/metanol).

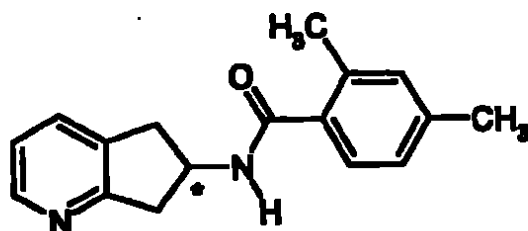
Método general de acilación C: se disolvieron en 1 ml
de dimetilformamida 0,4 mmoles de la amina respectiva y 75
µl (0,44 mmoles) de etildiisopropilamina y la disolución se
35 enfrió a 0°C. Subsiguientemente, se añadieron una disolu-
ción de 54 mg (0,44 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina en
0,5 ml de dimetilformamida, 0,44 mmoles del ácido carboxí-

lico respectivo y una disolución de 59 mg (0,44 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol en 0,5 ml de dimetilformamida, y la mezcla se agitó a 0°C durante 20 min. A continuación, se añadió una disolución de 68 mg (0,44 mmoles) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida en 0,5 ml de dimetilformamida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtro se enjuagó dos veces con 10 ml de acetato de etilo. La disolución se lavó con 20 ml de una disolución de hidrógeno-carbonato de sodio al 5% y 20 ml de una disolución de cloruro de sodio al 5%, y la fase orgánica se separó, se secó sobre Chromabond XTR y se evaporó hasta sequedad. Si se desea, el producto se purifica vía HPLC preparativa (RP 18; acetonitrilo/agua + ácido trifluoroacético al 0,01%).

15

Ejemplo 1

N-(6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)-2,4-dimetilbenzamida
(enantiómero 1)



20

a) 7-Bencilideno-6,7-dihidro-5H-[1]pirindina

Se calentaron a reflujo durante 24 h 15 g (0,125 moles) de 6,7-dihidro-5H-[1]pirindina, 20,1 g (0,19 moles) de benzaldehído recientemente destilado y 24,5 g (0,24 moles) del anhídrido del ácido acético. La mezcla de reacción se evaporó, el aceite residual se disolvió en cloruro de metileno, la disolución se extrajo con una disolución de NaOH 1N y la fase orgánica se secó y evaporó. El residuo se destiló a presión reducida para dar 19,3 g (75%) del compuesto del título.

30

Punto de ebullición (0,013 mbar): 150°C. Punto de fusión: 72°C.

b) 5,6-Dihidro-[1]pirindin-7-ona

Se disolvieron 19,3 g (0,09 moles) del compuesto de la etapa a en 250 ml de metanol seco, se enfrió a -35°C y se ozonizó durante 3 h. Se añadieron 10,56 g (0,17 moles) de sulfuro de dimetilo y se permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente durante toda la noche. La evaporación y subsiguiente destilación del aceite residual a presión reducida dio 6,6 g del compuesto del título. Punto de ebullición (0,003 mbar) 150°C .

c) 5H-[1]Pirindina-6,7-diona 6-oxima

Se disolvieron 6,6 g (49 μmoles) del compuesto de la etapa b y 6,97 g (59,5 μmoles) de nitrito de isoamilo en 150 ml de metanol calentado a 45°C y se trataron gota a gota con 8 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de agitar a 45°C durante 3 h, la mezcla se enfrió a 0°C y el producto precipitado se recogió por succión. Rendimiento 7,3 g (91%).

DC Rf = 0,2 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol (95/5))

d) N-(6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-6-yl)acetamida

Se disolvieron 18 g (0,11 moles) del compuesto de la etapa c en 500 ml de ácido acético y 500 ml del anhídrido del ácido acético y se hidrogenaron a 20 h a una presión de 2 bar en 5 g de paladio sobre sulfato de bario. La mezcla de reacción se filtró y evaporó. El residuo se disolvió en 1000 ml de etanol, se trató con 10,8 ml de ácido perclórico y se hidrogenó durante 10 h a 50°C y a una presión de 3,5 bar en 5 g de paladio sobre carbón (10%). La mezcla resultante se evaporó, el residuo se disolvió en una disolución diluida de NaOH y se extrajo con acetato de etilo. La evaporación de las fases orgánicas combinadas y la cromatografía subsiguiente del residuo dieron N-(6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-yl)acetamida racémica.

DC Rf = 0,28 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol (9/1))

La acetamida racémica se separó en los enantiómeros por cromatografía con una fase quiral (Chiralpak AD; eluyente: acetonitrilo/isopropanol (120/5) + dietilamina al 0,1%). El rendimiento del enantiómero 1 de la N-(6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)acetamida fue 1,89 g, y el rendimiento del enantiómero 2 de la N-(6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)acetamida fue 1,53 g.

Enantiómero 1

10 HPLC: RT = 6,40 min (método A).

Enantiómero 2

HPLC: RT = 8,16 min (método A).

15 e) 6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilamina (enantiómero 1 y enantiómero 2)

Los enantiómeros separados de la N-(6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)acetamida se hidrolizaron por calentamiento con 20 ml de HCl 6N en un depósito sellado a 150°C durante 4 h. la evaporación, tratamiento con un exceso de disolución de NaOH 1N, extracción con acetato de etilo y secado y evaporación de los extractos dieron las dos 6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilaminas enantiómeras con un rendimiento de 0,7 g y 0,8 g, respectivamente.

25

Enantiómero 1

M/S: m/e = 135 (M+H)⁺. HPLC: RT = 0,13 (método C).

Enantiómero 2

30 M/S: m/e = 135 (M+H)⁺. HPLC: RT = 0,13 (método C).

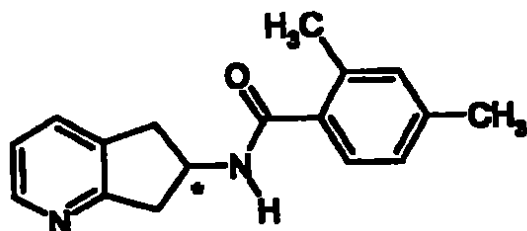
f) N-(6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)-2,4-dimetilbenzamida (enantiómero 1)

El compuesto del título se preparó a partir de la 6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilamina quiral de la etapa e) según el método general de acilación A.

M/S: m/e = 267 (M+H)⁺. HPLC: RT = 1,12 min (método C).

Ejemplo 2

N-(6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)-2,4-dimetilbenzamida
(enantiómero 2)



5

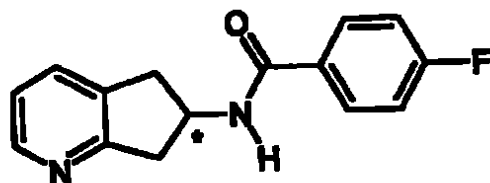
El compuesto del título se preparó a partir de la 6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilamina quiral de la etapa e) según el método general de acilación A.

10 M/S: m/e = 267 (M+H)⁺. HPLC: RT = 1,12 min (método C).

Ejemplo 3

N-(6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)-4-fluorobenzamida
(enantiómero 1)

15

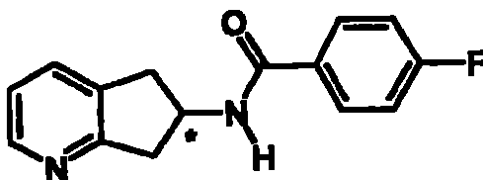


El compuesto del título se preparó según el método general de acilación A, partiendo de la 6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilamina racémica que se había preparado a partir de la N-(6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)acetamida racémica del ejemplo 1, etapa d, por hidrólisis análogamente a como se describió en el ejemplo 1, etapa e, y separación de la N-(6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)-4-fluorobenzamida racémica por cromatografía preparativa con una fase quiral (Chiralpak AD; eluyente: heptano/isopropanol (10/1)).

25 M/S: m/e = 257 (M+H)⁺. HPLC: RT = 15,66 min (método D).

Ejemplo 4

N-(6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)-4-fluorobenzamida
(enantiómero 2)



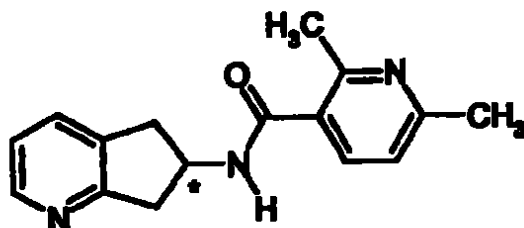
5

El compuesto del título se preparó como se describió en el ejemplo 3 por separación de N-(6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)-4-fluorobenzamida.

10 M/S: m/e = 257 (M+H)⁺. HPLC: RT = 14,96 min (método D).

Ejemplo 5

N-(6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)-2,6-dimetilnicotinamida
15 (enantiómero 1)

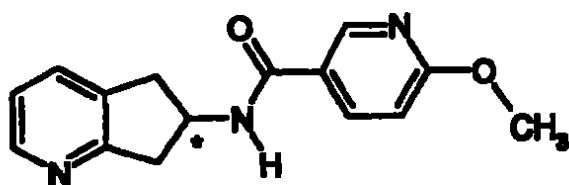


El compuesto del título se preparó a partir de la 6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilamina quiral del ejemplo 1, etapa e, según el método general de acilación A.

20 M/S: m/e = 268 (M+H)⁺. HPLC: RT = 0,15 min (método C).

Ejemplo 6

N-(6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)-6-metoxinicotinamida
25 (enantiómero 1)

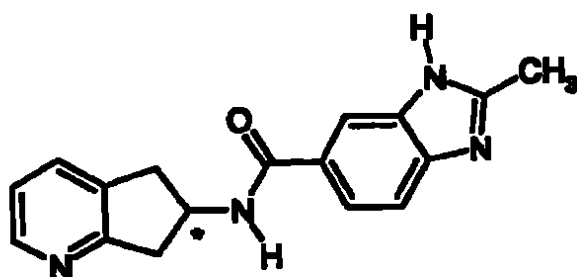


El compuesto del título se preparó a partir de la 6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilamina quiral del ejemplo 1, etapa e, según el método general de acilación A.

5 M/S: m/e = 270 (M+H)⁺. HPLC: RT = 0,43 min (método C).

Ejemplo 7

(6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)amida del ácido 2-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico (enantiómero 1)



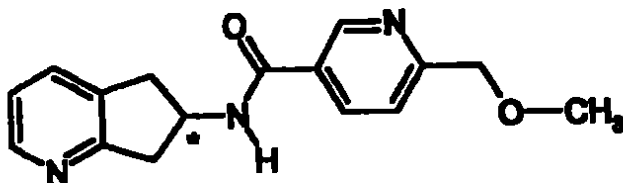
10

El compuesto del título se preparó a partir de la 6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilamina quiral del ejemplo 1, etapa e, según el método general de acilación A.

15 M/S: m/e = 293 (M+H)⁺. HPLC: RT = 0,17 min (método C).

Ejemplo 8

N-(6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)-6-metoximetilnicotinamida (enantiómero 1)



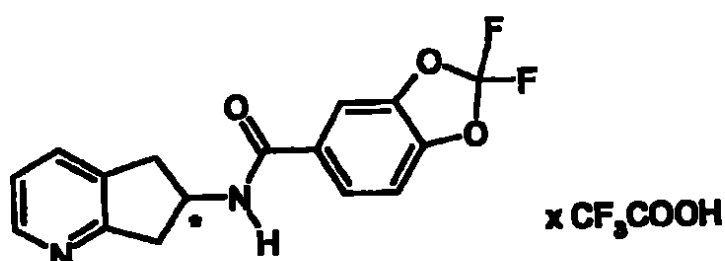
20

El compuesto del título se preparó a partir de la 6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilamina quiral del ejemplo 1, etapa e, según el método general de acilación B.

M/S: $m/e = 284$ $(M+H)^+$. HPLC: RT = 1,77 min (método B).

Ejemplo 9

(6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)amida del ácido 2,2-difluorobenzol[1,3]dioxol-5-carboxílico (enantiómero 1), sal de ácido trifluoroacético

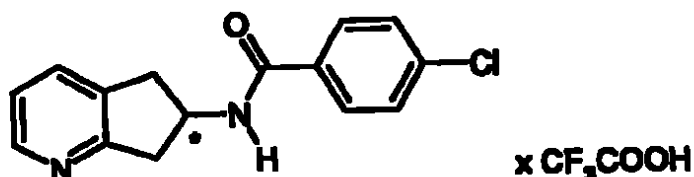


10 El compuesto del título se preparó a partir de la 6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilamina quiral del ejemplo 1, etapa e, según el método general de acilación B.

M/S: $m/e = 319$ $(M+H)^+$. HPLC: RT = 1,60 min (método C).

15 Ejemplo 10

4-Cloro-N-(6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)benzamida (enantiómero 1), sal de ácido trifluoroacético

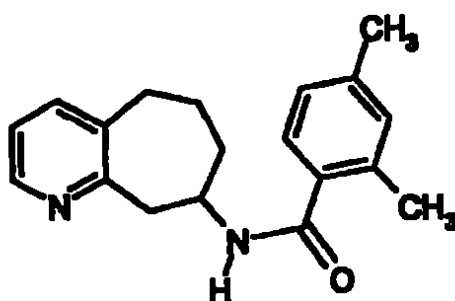


20 El compuesto del título se preparó a partir de la 6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilamina quiral del ejemplo 1, etapa e, según el método general de acilación A.

M/S: $m/e = 273$ $(M+H)^+$. DC: Rf = 0,29 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol (95/5)).

25 Ejemplo 11

2,4-Dimetil-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-8-il)benzamida



a) 9-Bencilideno-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridina

El compuesto del título se preparó a partir de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridina análogamente a como se describió en el ejemplo 1, etapa a. El material bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice usando cloruro de metileno como eluyente.

M/S: $m/e = 236 (M+H)^+$. DC: $R_f = 0,47$ (gel de sílice, n-heptano/acetato de etilo (3/2)).

b) 5,6,7,8-Tetrahidrociclohepta[b]piridin-9-ona

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa a, análogamente a como se describió en el ejemplo 1, etapa b. El material bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice usando cloruro de metileno/metanol (98/2) como eluyente.

M/S: $m/e = 162 (M+H)^+$. DC: $R_f = 0,72$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol (98/2)).

c) 6,7-Dihidro-5H-ciclohepta[b]piridina-8,9-ona 8-oxíma

Se disolvieron 6,7 g (41,6 mmoles) del compuesto de la etapa b en 300 ml de éter dietílico y se trataron con 10 ml de una disolución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. A la suspensión resultante se añadieron 5,38 g (45,8 mmoles) de nitrito de isoamilo en 500 ml de tetrahidrofurano y una vez más 10 ml de una disolución saturada de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 3 h, se enfrió en un baño de hielo y el producto precipitado se aisló por succión. Rendimiento 7,9 g (100%).

M/S: $m/e = 191$ ($M+H$)⁺. $R_f = 0,20$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol (98/2)).

d) 6,7,8,9-Tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-8-ilamina

5 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa c análogamente a como se describió en el ejemplo 1, etapas de y e. El material bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice usando cloruro de metileno/metanol (98/2) como eluyente.

10 M/S: $m/e = 163$ ($M+H$)⁺. $R_f = 0,09$ (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol (7/3)).

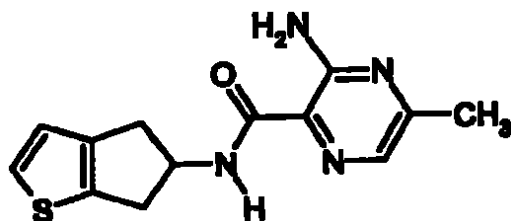
e) 2,4-Dimetil-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-8-il)benzamida

15 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la etapa de según el método general de acilación A.

M/S: $m/e = 295$ ($M+H$)⁺. HPLC: $RT = 3,68$ min (método B).

20 Ejemplo 12

(5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il) amida del ácido 3-amino-5-metilpirazina-2-carboxílico



a) Hidrocloruro de 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-ilamina

25 Se disolvieron en 25 ml de acetonitrilo 2,289 g (13,61 mmoles) de ácido 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-5-carboxílico (documento US-A-5753662), se añadieron 4,120 g (14,97 mmoles) de difenilfosforilazida y 1,515 g (14,97 mmoles) de trietilamina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. A continuación, se añadieron 11,51 ml (168,4 mmoles) de alcohol arílico y la mezcla de reac-

ción se calentó a 50°C durante toda la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con una disolución de hidrógenocarbonato de sodio al 10%. La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 200 ml de cloruro de metileno y se añadió a una mezcla de 2,60 ml (16,32 mmoles) de trietilsilano, 320 µl (2,312 mmoles) de trietilamina y 153 mg de acetato de paladio. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, el disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con una disolución de hidrógenocarbonato de sodio al 10%. La fase orgánica se separó y se extrajo con ácido clorhídrico diluido. Las fases de ácido clorhídrico combinadas se liofilizaron para dar 1,44 g del compuesto del título que se usó en la etapa de acilación sin más purificación.

b) 5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)amida del ácido 3-amino-5-metilpirazina-2-carboxílico

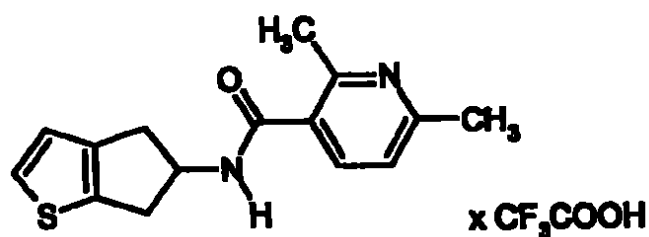
El compuesto del título se preparó a partir del hidrocloreto de 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-ilamina de la etapa a) según el método general de acilación C.

M/S: m/e = 275 (M+H)⁺. HPLC: RT = 3,62 min (método E).

Los siguientes ejemplos 13 a 31 se prepararon a partir del hidrocloreto de 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-ilamina del ejemplo 12, etapa a), según el método general de acilación C.

Ejemplo 13

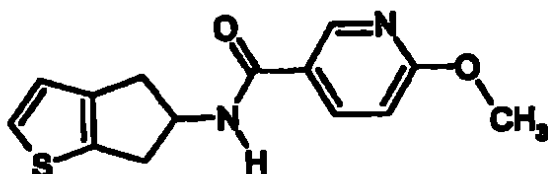
N-(5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)-2,6-dimetilnicotinamida, sal del ácido trifluoroacético



M/S: $m/e = 273 \text{ (M+H)}^+$. HPLC: RT = 1,80 min (método E).

5 Ejemplo 14

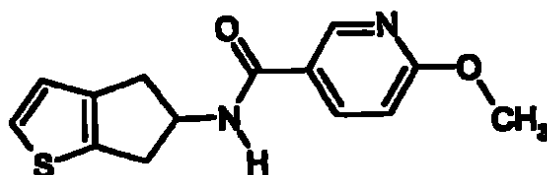
N-(5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)-6-metoxinicotinamida



10 M/S: $m/e = 275 \text{ (M+H)}^+$. HPLC: RT = 3,30 min (método E).

Ejemplo 15

15 (5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)amida del ácido 2-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético

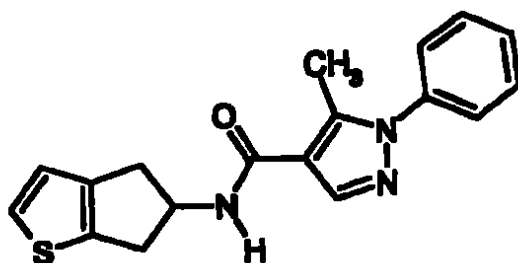


M/S: $m/e = 298 \text{ (M+H)}^+$. HPLC: RT = 1,93 min (método E).

Ejemplo 16

20 (5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)amida del ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico

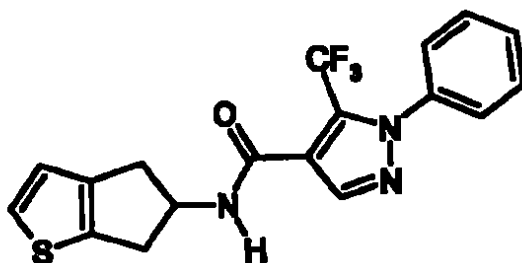
60



M/S: $m/e = 324$ $(M+H)^+$. HPLC: RT = 3,67 min (método E).

Ejemplo 17

- 5 (5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)amida del ácido 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico



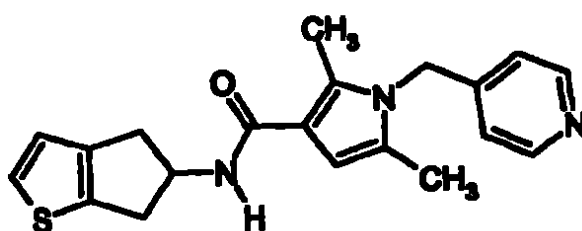
M/S: $m/e = 378$ $(M+H)^+$. HPLC: RT = 4,02 min (método E).

10

Ejemplo 18

- (5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)amida del ácido 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético

15



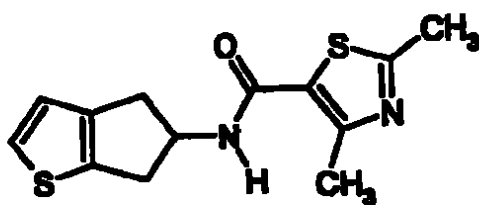
$\times CF_3COOH$

M/S: $m/e = 352$ $(M+H)^+$. HPLC: RT = 2,37 min (método E).

Ejemplo 19

- 20 (5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)amida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-carboxílico

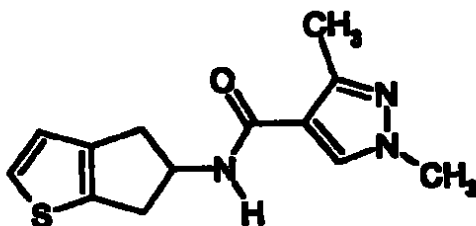
61



M/S: m/e = 279 (M+H)⁺. HPLC: RT = 3,12 min (método E).

Ejemplo 20

- 5 (5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico

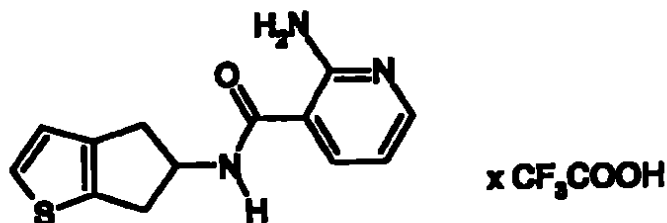


M/S: m/e = 262 (M+H)⁺. HPLC: RT = 2,79 min (método E).

10

Ejemplo 21

- 2-Amino-N-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)nicotinamida, sal del ácido trifluoroacético

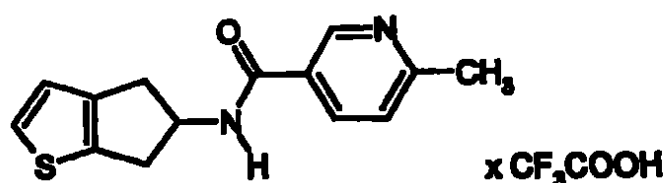


15

M/S: m/e = 260 (M+H)⁺. HPLC: RT = 1,85 min (método E).

Ejemplo 22

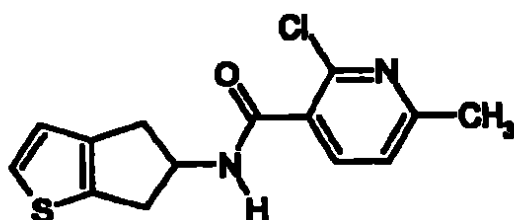
- N-(5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)-6-metilnicotinamida, sal del ácido trifluoroacético



M/S: $m/e = 259 \text{ (M+H)}^+$. HPLC: RT = 2,17 min (método E).

Ejemplo 41

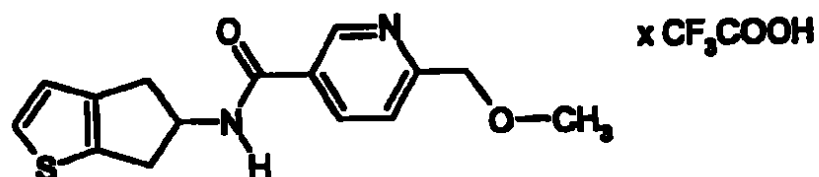
- 5 2-Cloro-N-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)-6-metilnicotinamida



M/S: $m/e = 293 \text{ (M+H)}^+$. HPLC: RT = 3,20 min (método E).

- 10 Ejemplo 24

N-(5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)-6-metoximetilnicotinamida, sal del ácido trifluoroacético

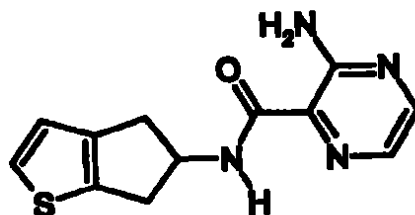


M/S: $m/e = 289 \text{ (M+H)}^+$. HPLC: RT = 2,84 min (método E).

- 15

Ejemplo 25

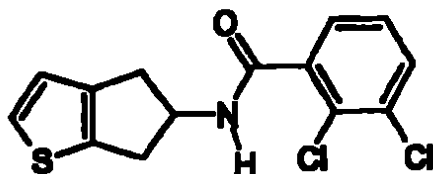
(5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)amida del ácido 3-aminopirazina-2-carboxílico



M/S: $m/e = 261$ (M+H)⁺. HPLC: RT = 3,42 min (método E).

Ejemplo 26

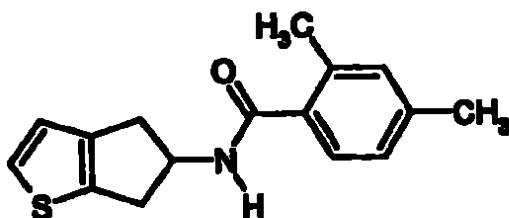
2,3-Dicloro-N-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)benzamida



M/S: $m/e = 312$ (M+H)⁺. HPLC: RT = 3,90 min (método E).

Ejemplo 27

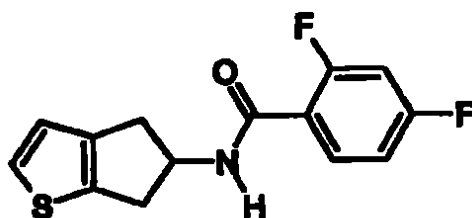
N-(5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)-2,4-dimetilbenzamida



M/S: $m/e = 272$ (M+H)⁺. HPLC: RT = 3,87 min (método E).

Ejemplo 28

N-(5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)-2,4-difluorobenzamida



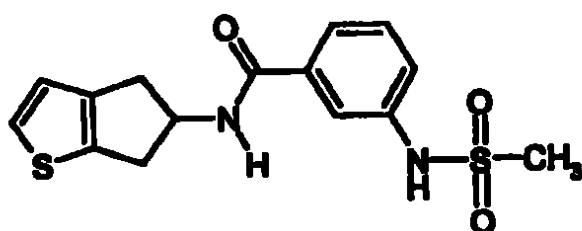
M/S: $m/e = 280$ (M+H)⁺. HPLC: RT = 3,79 min (método E).

20

Ejemplo 29

N-(5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)-3-metilsulfonilaminobenzamida

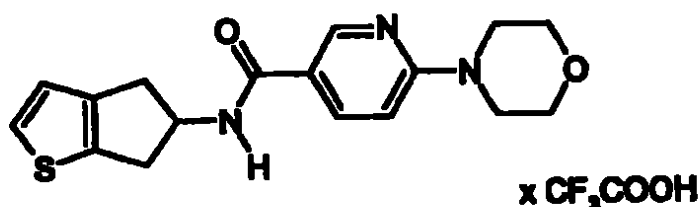
64



M/S: $m/e = 337$ $(M+H)^+$. HPLC: RT = 3,12 min (método E).

Ejemplo 30

- 5 N-(5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)-6-(morfolin-4-il)nicotinamida, sal de ácido trifluoroacético

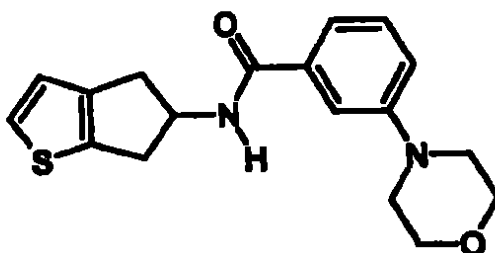


M/S: $m/e = 330$ $(M+H)^+$. HPLC: RT = 2,73 min (método E).

10

Ejemplo 31

- N-(5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)-3-(morfolin-4-il)benzamida



15

M/S: $m/e = 329$ $(M+H)^+$. HPLC: RT = 3,43 min (método E).

Determinación de la activación de la transcripción de la eNOS

- 20 La activación de la transcripción de la eNOS se determinó como se describe en detalle en Li et al. "Activation of protein kinase C alpha and/or epsilon enhances transcription of the human endothelial nitric oxide synthase ge-

gene", Mol. Pharmacol. 53 (1998) 630.

Brevemente, se clonó un fragmento largo 5' de 3,5 kB del codón iniciador del gen de la eNOS, se secuenció y se clonó en plásmidos de expresión de luciferasa de luciérnaga par monitorizar la activación del promotor de la eNOS mediante la actividad del gen reportero. Para ensayar los compuestos se usó un linaje estable de células endoteliales de ser humano transfectado y que expresaba esta construcción promotor-reportero. Las células se incubaron con los compuestos durante 18 h.

Todos los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) estéril. Se permitió una concentración final de 0,5% de DMSO en medio completo. La inducción de la expresión del gen reportero en estas células se midió usando un sistema de ensayo estándar de la luciferasa (Promega, cat. n° E150) según las instrucciones del fabricante. La inducción de luciferasa en células incubadas con compuestos se comparó con las incubadas sólo con disolvente. La relación de ambas actividades (relación de inducción de la transcripción, TIR) se representó como una función de la concentración del compuesto. Típicamente, los valores TIR comenzaron a bajas concentraciones a una relación de 1, lo que indicaba que el compuesto no tenía ningún efecto, y se extendieron hasta un valor TIR máximo TIR(max) que indica el aumento de la transcripción de la eNOS. Los valores EC₅₀ de las relaciones de inducción de la transcripción en función de la concentración de compuesto se determinaron gráficamente.

El efecto de los compuestos sobre la transcripción de la eNOS se confirmó en un segundo ensayo basado en la detección de la proteína eNOS. Se aislaron células primarias endoteliales de la vena del cordón umbilical de seres humanos (HUVEC) y se cultivaron según procedimientos estándar. Se incubaron células confluentes con compuestos durante 18 h y el efecto de la expresión de la proteína eNOS se determinó por un procedimiento cuantitativo de manchas Western.

Después de la incubación con el compuesto, las HUVEC se lisaron en una disolución amortiguadora de lisis enfriada en hielo que contenía Tris-HCl 10 mM, pH 8,0, SDS al 1% y agentes inhibidores de las proteasas. El lisado se sometió a una electroforesis desnaturalizante en gel de poliacrilamida y se generaron manchas en membranas de nitrocelulosa. Usando un anticuerpo monoclonal primario específico (Transduction Laboratorios, Reino Unido) y un anticuerpo secundario marcado con fosfatasa alcalina (Jackson Labs), se visualizó una banda de proteína eNOS y se cuantificó sobre la base de un método de detección de quimiofluorescencia.

Los resultados se muestran más adelante en la tabla.

Compuesto del ejemplo n°	EC ₅₀ (μM)
1	0,079
2	1,1
3	14
4	3,4
5	3,3
6	12
7	23
8	30
9	0,93
10	0,80
11	0,064
12	11
13	0,62
14	2,4
15	3,1
16	0,20
17	0,35
18	3,3
19	20
20	9,8
21	4,8
22	1,6

23	0,80
24	125
25	18
26	1,5
27	< 0,1
28	0,76
29	2,3
30	11
31	3,3

El efecto de los compuestos de la invención también se puede investigar en los siguientes modelos animales (los experimentos con animales se realizaron según la ley alemana de protección de los animales y las normas para el uso de animales experimentales que se dan en la "Guide for Care and Use of Laboratory Animals of the US National Institutes of Health").

10

Animales y tratamiento (experimentos A-C)

Se usaron ratones deficientes en eNOS y ApoE (origen C57BL/6J, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me). Todos los animales son de 10 a 12 semanas de edad y pesan 22 a 28 g. Tres días antes de la cirugía, los ratones se dividen en grupos (testigo apoE, n = 10 a 12; apoE con compuestos de ensayo, n = 10 a 12; testigo eNOS, n = 10 a 12; eNOS con compuestos de ensayo, n = 10 a 12) y reciben una comida estándar para roedores (que contiene 4% de grasas y 0,001% de colesterol; en lo que sigue se designan como grupo placebo) o una comida estándar para roedores + compuesto de ensayo (10 a 30 mg/kg/d.p.o.).

A. Efecto antihipertensor en ratones ApoE sin sentido

Se determinó la presión sanguínea en ratones conscientes usando un sistema computarizado de manguito en la cola ("tail-cuff") (Visitech Systems, Apex, Nc). Después del tratamiento de ratones deficientes en ApoE y de ratones de-

ficientes en eNOS con los compuestos de ensayo, la presión sanguínea se compara con los resultados obtenidos con el tratamiento al grupo placebo.

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

Después de 3 días de tratamiento de ratones deficientes en ApoE con el compuesto respectivo (10 mg/kg/d prensado en la comida) los animales se anestesian con una inyección intraperitoneal de pentobarbital (60 mg/kg) seguida
10 por una inyección intramuscular de xilacina (2 mg/kg) y se coloca un manguito alrededor de la arteria femoral como se describe en Moroi et al. (J. Clin. Invest. 101 (1998) 1225). Brevemente, se disecciona la arteria femoral iz-
15 quierda. Se coloca un manguito no oclusivo de polietileno de 2,0 mm fabricado de un tubo PE-50 (diámetro interno 0,56 mm, diámetro externo 0,965 mm, Becton Dickinson, Mountain View, Ca) alrededor de la arteria y se asegura en su lugar con dos suturas 7-0. La arteria femoral derecha se aísla de
20 los tejidos circundantes pero no se coloca un manguito. El tratamiento con el compuesto respectivo se continúa durante 14 días después de la cirugía. A continuación, los animales se sacrifican. Se extraen las aortas para la determinación de las expresiones de las eNOS vasculares por ensayo cuantitativo de manchas Western. Se cosechan ambas arterias fe-
25 morales, se fijan en formalina y se embeben en parafina. Se cortan 20 secciones transversales (10 μ m) desde la porción rodeada con el manguito de la arteria femoral izquierda y desde el correspondiente segmento de la arteria derecha.
30 Las secciones se someten a tinción estándar con hematoxilina y con eosina. Se realizan análisis morfométricos usando un programa de ordenador para análisis de imágenes (LeicaQ-Win, Leica Imaging Systems, Cambridge, GB). Para cada sección transversal del área del lumen se determinan la neoíntima y la media. Con este fin, la neoíntima se define como
35 el área entre el lumen y la lámina elástica interna, y la media se define como el área entre la lámina elástica in-

terna y externa. La relación entre el área de la neoíntima y el área de la media se expresa como la relación neoíntima/media. Los resultados obtenidos en el grupo tratado con los compuestos se comparan con los obtenidos en el grupo placebo.

C. Prevención de la formación de placas ateroscleróticas en el tratamiento crónico

Se tratan durante 16 semanas ratones deficientes en ApoE con el compuesto respectivo prensado en la comida, y finalmente se sacrificaron. Se separan las aortas de cada ratón, se fijan en formalina y se embeben en parafina. La formación de placas se mide vía la formación de lesiones de lípidos en las aortas (desde el arco aórtico al diafragma) se analizan por tinción con aceite rojo O. En este experimento, para cuantificar el efecto del compuesto respectivo sobre la expresión de la eNOS vascular se usan las arterias femorales. Los resultados obtenidos en el grupo tratado con los compuestos se comparan con los obtenidos en el grupo placebo.

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

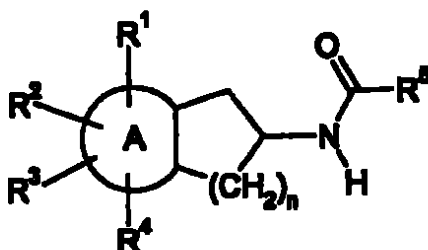
En los experimentos se usan ratones C57BL/6J macho viejos tipo silvestre (Charles River Wiga GMBH, Sulzfeld) y ratones deficientes en ApoE (origen C57BL/6J, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me) de 6 meses de edad y que pesan 28 a 36 g. Los ratones se dividen en 3 grupos (C57BL/6, n = 8; testigo apoE, n = 8; apoE con el compuesto respectivo, n = 8) y reciben durante 8 semanas una comida estándar para roedores (que contiene 4% de grasas y 0,001% de colesterol) o una comida estándar para roedores + el compuesto respectivo (30 mg/kg/d.p.o.). Los ratones se anestesian con pentobarbitona de sodio (100 mg/kg i.p.) y los corazones se cortan rápidamente y se colocan en una disolución amortiguadora de perfusión enfriada en hielo. La aorta se canula y se conecta a un aparato de perfusión (Hugo Sachs Electro-

5 nics, Freiburg, Alemania) que se arranca inmediatamente a una presión de perfusión constante de 60 mm de Hg. Los co-razones se perfusionan de una manera retrógrada con una di-solución amortiguadora de Krebs modificada, se equilibran con 95% de O₂ y 5% de CO₂, y se mantienen a 37,5°C. Se pasa un tubo pequeño biselado (PE 50) a través de una vena pul-monar hacia el ventrículo izquierdo y se empuja a través de la pared ventricular, se ancla en el ápice mediante un ex-tremo estriado y se conecta a un micromanómetro con punta
10 (Millar de 1,4 french). La aurícula izquierda se canula a través de la misma vena pulmonar y el corazón se conecta al modo de trabajo con una presión de precarga constante de 10 mm de Hg y una presión de poscarga de 60 mm de Hg. Se miden continuamente el flujo de salida aórtico y el de entrada en la aurícula usando sondas ultrasónicas para medir el flujo
15 (HSE/Transonic Systems Inc.). El flujo coronario se calcula como la diferencia entre el flujo auricular y el aórtico. Todos los datos hemodinámicos se digitalizan a una veloci-dad de muestreo de 1000 Hz y se registran con un PC usando
20 un programa informático especializado (HEM, Notocord).

Se permite que los corazones se estabilicen durante 30 min. Se miden todos los datos hemodinámicos funcionales du-rante el estado estacionario y durante la carga de volumen
25 y de presión. Se construyen curvas de la función ventricu-lar izquierda variando la presión de precarga. Para la ad-quisición de las curvas de precarga, la poscarga se progra-ma a 60 mm de Hg y la precarga se ajusta en escalones de 5 mm de Hg en un intervalo de 5 a 25 mm de Hg. Entre la carga
30 de presión y de volumen se permite que los corazones se es-tabilicen en las condiciones de la línea base.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



5 en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier relación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que en la fórmula I:

10 el anillo A, que comprende los dos átomos de carbono comunes al anillo A y al anillo de cicloalqueno en la fórmula I, es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno como heteroátomos del anillo, o un anillo aromático de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo en el anillo que es un átomo de oxígeno o de azufre, o 2
15 heteroátomos en el anillo, uno de los cuales es un átomo de nitrógeno y otro de los cuales es un átomo de oxígeno o de azufre;

20 R^1 y R^4 se seleccionan independientemente uno de otro del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C_1 - C_{10} , un grupo alqueno de C_2 - C_{10} y un grupo alquino de C_2 - C_{10} sin sustituir y al menos monosustituídos, los sustituyentes de los cuales se seleccionan del grupo que consta de un átomo de F, un grupo OH, un grupo alcoxi de C_1 - C_8 , un
25 grupo alquilo de C_1 - C_8 -mercapto, un grupo -CN, un grupo CO-OR⁶, un grupo CONR⁷R⁸, y grupos fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituídos en los que los sustituyentes de los grupos fenilo y heteroarilo se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN,
30 un grupo alquilo de C_1 - C_3 , un grupo alcoxi de C_1 - C_3 y un grupo CF₃; grupos fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituídos, cuyos sustituyentes se seleccionan

- del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃ y un grupo CF₃; un grupo COR⁹; un grupo CONR¹⁰R¹¹; un grupo CO-OR¹²; un grupo CF₃; un átomo de halógeno; un grupo -CN; un
- 5 grupo NR¹³R¹⁴; un grupo OR¹⁵; un grupo S(O)_mR¹⁶; un grupo SO₂NR¹⁷R¹⁸; y un grupo NO₂; pero no pueden ser un átomo de halógeno, un grupo -CN o un grupo NO₂ si R¹ o R⁴ están enlazados a un átomo de nitrógeno del anillo;
- 10 R² y R³ se seleccionan independientemente uno de otro del grupo que consta de: un átomo de H; un átomo de halógeno; un grupo -CN; un grupo alquilo de C₁-C₁₀ sin sustituir y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan
- 15 del grupo que consta de un grupo OH, un grupo fenilo y un grupo heteroarilo; un grupo OH; un grupo alcoxi de C₁-C₁₀; un grupo fenoxi; un grupo S(O)_mR¹⁹; un grupo CF₃; un grupo -CN; un grupo NO₂; un grupo alquilo de C₁-C₁₀-amino; un grupo di(alquilo de C₁-C₁₀)amino; un grupo (alquilo de C₁-C₆)-CONH-; un grupo fenilo-CONH- y un grupo fenilo-SO₂-O- no
- 20 sustituidos y al menos monosustituidos, los sustituyentes de los cuales se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo metilo y un grupo metoxi; un grupo alquilo de C₁-C₆-SO₂-O-; un grupo (alquilo de C₁-C₆)-CO- no sustituido y al menos monosustituido, cu-
- 25 yos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de F, un grupo di(alquilo de C₁-C₃)amino, un grupo pirrolidinilo y un grupo piperidinilo; y un grupo fenilo-CO-, cuya parte fenilo está sin sustituir o al menos monosustituida por sustituyentes seleccionados del grupo que
- 30 consta de un grupo alquilo de C₁-C₃, un átomo de halógeno y un grupo metoxi; pero no pueden ser un átomo de halógeno, un grupo -CN o un grupo NO₂ si R² o R³ están enlazados a un átomo de nitrógeno del anillo;
- 35 en la que, si A es un anillo aromático de 6 miembros, están presentes 2 ó 3 de los grupos R¹, R², R³ y R⁴ y están enlazados a los átomos de carbono del anillo que no están com-

partidos con el anillo de cicloalqueno, y, si A es un anillo aromático de 5 miembros, están presentes 1, 2 ó 3 de los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 y están enlazados a los átomos de carbono del anillo A que no están compartidos con el anillo de cicloalqueno, y, en el caso de un anillo de pirrol, pirazol o imidazol, a 1 átomo de nitrógeno del anillo;

R^5 es un grupo Ar o un grupo Hetar, ambos de los cuales están sin sustituir o portan uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consta de: un átomo de halógeno; un grupo $-CN$; un grupo NH_2 ; un grupo alquilo de C_1-C_{10} , un grupo alqueno de C_2-C_{10} , un grupo alquino de C_2-C_{10} , un grupo alcoxi de C_1-C_{10} , un grupo alquilo de C_1-C_{10} -amino y un grupo di(alquilo de C_1-C_{10})amino sin sustituir y al menos monosustituídos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de F, un grupo OH, un grupo alcoxi de C_1-C_8 , un grupo ariloxi, un grupo alquilo de C_1-C_8 -mercapto, un grupo NH_2 , un grupo alquilo de C_1-C_8 -amino y un grupo di(alquilo de C_1-C_8)amino; un grupo alcandilo de C_3-C_5 ; un grupo fenilo; un grupo heteroarilo; un grupo alquilo de C_1-C_4 sustituido con un grupo arilo o heteroarilo; un grupo CF_3 ; un grupo NO_2 ; un grupo OH; un grupo fenoxi; un grupo benciloxi; un grupo (alquilo de C_1-C_{10})- $COO-$; un grupo $S(O)_m R^{20}$; un grupo SH; un grupo fenilamino; un grupo bencilamino; un grupo (alquilo de C_1-C_{10})- $CONH-$; un grupo (alquilo de C_1-C_{10})- $CO-N$ (alquilo de C_1-C_4)-; un grupo fenilo- $CONH-$; un grupo fenilo- $CO-N$ (alquilo de C_1-C_4)-; un grupo heteroarilo- $CONH-$; un grupo heteroarilo- $CO-N$ (alquilo de C_1-C_4)-; un grupo (alquilo de C_1-C_{10})- $CO-$; un grupo fenilo- $CO-$; un grupo heteroarilo- $CO-$; un grupo CF_3-CO- ; un grupo $-OCH_2O-$; un grupo $-OCF_2O-$; un grupo $-OCH_2CH_2O-$; un grupo $-CH_2CH_2O-$; un grupo $COOR^{21}$; un grupo $CONR^{22}R^{23}$; un grupo $C(NH)-NH_2$; un grupo $SO_2NR^{24}R^{25}$; un grupo $R^{26}SO_2NH-$; un grupo $R^{27}SO_2N$ (alquilo de C_1-C_6)-; y un residuo de un heterociclo monocíclico alifático de 5 a 7 miembros saturado o al menos monoinsaturado que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N,

- O y S, heterociclo que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃, un grupo OH, un grupo oxo y un grupo CF₃, en la
- 5 que dicho heterociclo puede estar opcionalmente condensado a dicho grupo Ar o a dicho grupo Hetar; en la que todos los grupos arilo, heteroarilo, fenilo, que contienen grupos arilo, heteroarilo y fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o de dicho
- 10 grupo Hetar, pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo OH, un grupo alcoxi de C₁-C₃, y un grupo CF₃,
- 15 R⁶ se selecciona del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C₁-C₁₀ que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de F, un grupo alcoxi de C₁-C₈ y un grupo di(alquilo de C₁-C₈)amino; un grupo arilo-(alquilo de C₁-C₄)- y un grupo
- 20 heteroarilo-(alquilo de C₁-C₄)- ambos de los cuales pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄, un grupo alcoxi de C₁-C₄ y un grupo di(alquilo de C₁-C₆)amino;
- 25 R⁷ se selecciona del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C₁-C₁₀ que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de F, un grupo alcoxi de C₁-C₈, un grupo di(alquilo de C₁-C₈)amino y un grupo fenilo; un grupo fenilo; un grupo
- 30 indanilo; y un grupo heteroarilo; en la que cada uno de los grupos aromáticos puede estar no sustituido o portar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C₁-C₃,
- 35 un grupo alcoxi de C₁-C₃ y un grupo CF₃;

R⁸ es un átomo de H o un grupo alquilo de C₁-C₁₀;

- R^9 se selecciona del grupo que consta de: un grupo alquilo de C_1-C_{10} que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes del grupo que consta de un átomo de F, un grupo alcoxi de C_1-C_4 , un grupo di(alquilo de C_1-C_3)amino; y un grupo fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un grupo alquilo de C_1-C_3 , un grupo alcoxi de C_1-C_3 , un átomo de halógeno, un grupo $-CN$ y un grupo CF_3 ;
- 10 R^{10} , independientemente de R^7 , se define como R^7 ;
- R^{11} , independientemente de R^8 , se define como R^8 ;
- R^{12} , independientemente de R^6 , se define como R^6 ;
- 15 R^{13} se selecciona del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C_1-C_6 ; un grupo fenilo, un grupo bencilo, un grupo heteroarilo, un grupo (alquilo de C_1-C_6)-CO-, un grupo fenilo-CO- y un grupo heteroarilo-CO- no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo $-CN$, un grupo alquilo de C_1-C_3 , un grupo alcoxi de C_1-C_3 y un grupo CF_3 , en los que pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;
- 20 R^{14} , independientemente de R^{13} , se define como R^{13} ;
- 25 R^{15} se selecciona del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C_1-C_{10} , un grupo (alcoxi de C_1-C_3)-alquilo de C_1-C_3 - y un grupo bencilo, un grupo fenilo y un grupo heteroarilo sustituidos y sin sustituir, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo $-CN$, un grupo alquilo de C_1-C_3 , un grupo alcoxi de C_1-C_3 y un grupo CF_3 , en los que pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;
- 30 R^{16} , independientemente de R^{15} , se define como R^{15} ;
- 35 R^{17} , independientemente de R^{16} , se define como R^{16} ;

R^{16} se selecciona del grupo que consta de: un grupo alquilo de C_1-C_{10} , que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de F, un grupo OH, un grupo alcoxi de C_1-C_8 , un grupo ariloxi, un grupo alquilo de C_1-C_8 -mercapto, un grupo alquilo de C_1-C_8 -amino y un grupo di(alquilo de C_1-C_8)amino; un grupo CF_3 ; y un grupo fenilo y heteroarilo no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo $-CN$, un grupo alquilo de C_1-C_3 , un grupo alcoxi de C_1-C_3 , y un grupo CF_3 , en los que pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

R^{17} , independientemente de R^7 , se define como R^7 ;

15 R^{18} , independientemente de R^8 , se define como R^8 ;

R^{19} , independientemente de R^{16} , se define como R^{16} ;

20 R^{20} , independientemente de R^{16} , se define como R^{16} ;

R^{21} , independientemente de R^6 , se define como R^6 ;

R^{22} , independientemente de R^7 , se define como R^7 ;

25 R^{23} , independientemente de R^8 , se define como R^8 ;

R^{24} , independientemente de R^7 , se define como R^7 ;

30 R^{25} , independientemente de R^8 , se define como R^8 ;

R^{26} , independientemente de R^{16} , se define como R^{16} ;

R^{27} , independientemente de R^{16} , se define como R^{16} ;

35 el grupo heteroarilo es un residuo de un heterociclo aromático, mono o bicíclico, de 5 a 10 miembros que contiene uno

o más heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, O y S;

el grupo Hetar es un residuo de un heterociclo aromático, mono o bicíclico, de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, O y S;

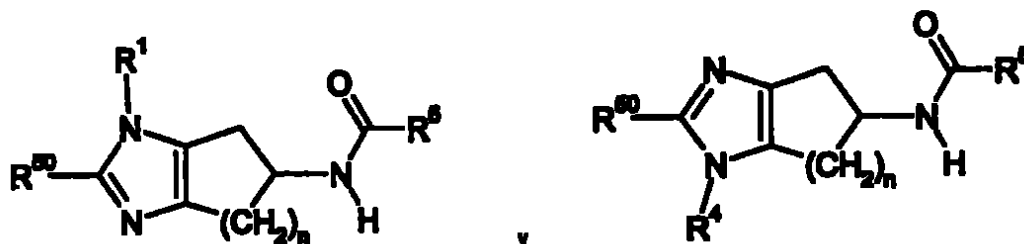
el grupo arilo es un grupo fenilo, un grupo naft-1-ilo o un grupo naft-2-ilo;

el grupo Ar es un grupo fenilo, un grupo naft-1-ilo o un grupo naft-2-ilo;

m es 0, 1 ó 2;

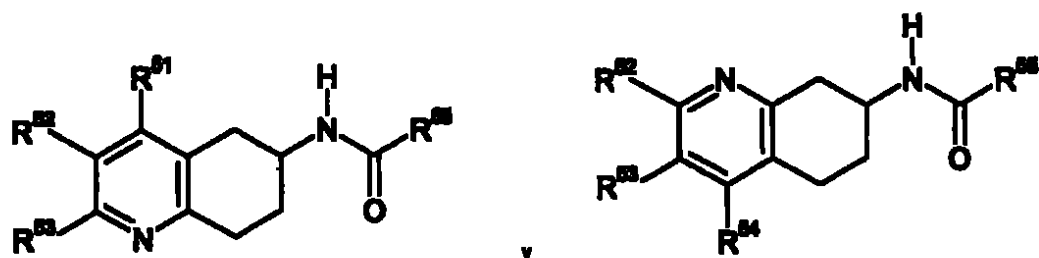
n es 1, 2 ó 3;

con la condición de que están excluidos los compuestos de las fórmulas



en las que R⁵⁰ se selecciona de un átomo de H, un grupo alquilo de C₁-C₆ no sustituido, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo alquilo de C₁-C₆-tio no sustituido, un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo CF₃, un grupo OH, un grupo amino, un grupo alquilo de C₁-C₆-amino y un grupo di(alquilo de C₁-C₆)amino;

y están excluidos los compuestos de las fórmulas



en las que R^{51} , R^{52} , R^{53} y R^{54} se seleccionan de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 no sustituido o sustituido con grupos hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo alquilo de C_1-C_6 -amino y un grupo di(alquilo de C_1-C_6)amino, y R^{55} es un grupo fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo u oxazolilo sustituidos o no sustituidos;

y está excluido el compuesto N-(2-amino-5,6,7,8-tetrahidro-4-hidroxiquinazolin-6-il)-3,4-diclorobenzamida.

2. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier relación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que en la fórmula I el anillo A es un anillo aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno como heteroátomos del anillo.

3. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier relación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que en la fórmula I el anillo A es un anillo aromático de 5 miembros que contiene un átomo de azufre como heteroátomo del anillo o un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno como heteroátomos del anillo.

4. Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier relación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que en la fórmula I el número n es 1.

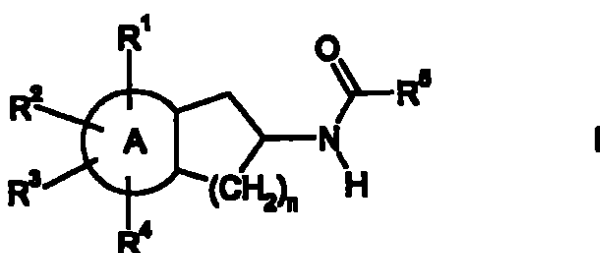
5. Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier relación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que en la fórmula I el número n es 3.

6. Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier relación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que en la fórmula I los residuos R^1 y R^4 se seleccionan independientemente uno de otro del grupo que consta de un átomo de H, un grupo alquilo de C_1-C_4 y un átomo de halógeno, y los residuos R^2 y R^3 se seleccionan independientemente uno de otro del grupo que consta de un átomo de H, un grupo alquilo de C_1-C_4 y un átomo de halógeno.

7. Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier relación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso como compuesto farmacéutico.

8. Una preparación farmacéutica, que comprende una dosis efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier relación, y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. El uso de un compuesto de fórmula I



en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier relación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que en la fórmula I:

5

el anillo A, que comprende los dos átomos de carbono comunes al anillo A y al anillo de cicloalqueno en la fórmula I, es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno como heteroátomos del anillo, o un anillo aromático de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo en el anillo que es un átomo de oxígeno o de azufre, o 2 heteroátomos en el anillo, uno de los cuales es un átomo de nitrógeno y otro de los cuales es un átomo de oxígeno o de azufre;

15

R^1 y R^4 se seleccionan independientemente uno de otro del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C_1 - C_{10} , un grupo alqueno de C_2 - C_{10} y un grupo alquino de C_2 - C_{10} sin sustituir y al menos monosustituídos, los sustituyentes de los cuales se seleccionan del grupo que consta de un átomo de F, un grupo OH, un grupo alcoxi de C_1 - C_8 , un grupo alquilo de C_1 - C_8 -mercapto, un grupo -CN, un grupo CO-OR⁶, un grupo CONR⁷R⁸, y grupos fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos en los que los sustituyentes de los grupos fenilo y heteroarilo se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C_1 - C_3 , un grupo alcoxi de C_1 - C_3 y un grupo CF₃; grupos fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C_1 - C_3 , un grupo alcoxi de C_1 - C_3 y un grupo CF₃; un grupo COR⁹; un grupo CONR¹⁰R¹¹; un grupo CO-

30

OR¹²; un grupo CF₃; un átomo de halógeno; un grupo -CN; un grupo NR¹³R¹⁴; un grupo OR¹⁵; un grupo S(O)_mR¹⁶; un grupo SO₂NR¹⁷R¹⁸; y un grupo NO₂; pero no pueden ser un átomo de halógeno, un grupo -CN o un grupo NO₂ si R¹ o R⁴ están enlazados a un átomo de nitrógeno del anillo;

R² y R³ se seleccionan independientemente uno de otro del grupo que consta de: un átomo de H; un átomo de halógeno; un grupo -CN; un grupo alquilo de C₁-C₁₀ sin sustituir y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un grupo OH, un grupo fenilo y un grupo heteroarilo; un grupo OH; un grupo alcoxi de C₁-C₁₀; un grupo fenoxi; un grupo S(O)_mR¹⁹; un grupo CF₃; un grupo -CN; un grupo NO₂; un grupo alquilo de C₁-C₁₀-amino; un grupo di(alquilo de C₁-C₁₀)amino; un grupo (alquilo de C₁-C₆)-CONH-; un grupo fenilo-CONH- y un grupo fenilo-SO₂-O- no sustituidos y al menos monosustituidos, los sustituyentes de los cuales se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo metilo y un grupo metoxi; un grupo alquilo de C₁-C₆-SO₂-O-; un grupo (alquilo de C₁-C₆)-CO- no sustituido y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de F, un grupo di(alquilo de C₁-C₃)amino, un grupo pirrolidinilo y un grupo piperidinilo; y un grupo fenilo-CO-, cuya parte fenilo está sin sustituir o al menos monosustituida por sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un grupo alquilo de C₁-C₃, un átomo de halógeno y un grupo metoxi; pero no pueden ser un átomo de halógeno, un grupo -CN o un grupo NO₂ si R² o R³ están enlazados a un átomo de nitrógeno del anillo;

en la que, si A es un anillo aromático de 6 miembros, están presentes 2 ó 3 de los grupos R¹, R², R³ y R⁴ y están enlazados a los átomos de carbono del anillo que no están compartidos con el anillo de cicloalquenilo, y, si A es un anillo aromático de 5 miembros, están presentes 1, 2 ó 3 de los grupos R¹, R², R³ y R⁴ y están enlazados a los átomos de

carbono del anillo A que no están compartidos con el anillo de cicloalqueno, y, en el caso de un anillo de pirrol, pirazol o imidazol, a 1 átomo de nitrógeno del anillo;

- 5 R^5 es un grupo Ar o un grupo Hetar, ambos de los cuales están sin sustituir o portan uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consta de: un átomo de halógeno; un grupo -CN; un grupo NH_2 ; un grupo alquilo de C_1-C_{10} , un grupo alqueno de C_2-C_{10} , un grupo alquino de C_2-C_{10} , un grupo alcoxi de C_1-C_{10} , un grupo alquilo de C_1-C_{10} -amino y un grupo di(alquilo de C_1-C_{10})amino sin sustituir y al menos monosustituídos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de F, un grupo OH, un grupo alcoxi de C_1-C_8 , un grupo ariloxi, un grupo alquilo de C_1-C_8 -mercapto, un grupo NH_2 , un grupo alquilo de C_1-C_8 -amino y un grupo di(alquilo de C_1-C_8)amino; un grupo alcandiilo de C_3-C_5 ; un grupo fenilo; un grupo heteroarilo; un grupo alquilo de C_1-C_4 sustituido con grupos arilo o heteroarilo; un grupo CF_3 ; un grupo NO_2 ; un grupo OH; un grupo fenoxi; un grupo benciloxi; un grupo (alquilo de C_1-C_{10})-COO-; un grupo $S(O)_m R^{20}$; un grupo SH; un grupo fenilamino; un grupo bencilamino; un grupo (alquilo de C_1-C_{10})-CONH-; un grupo (alquilo de C_1-C_{10})-CO-N(alquilo de C_1-C_4)-; un grupo fenilo-CONH-; un grupo fenilo-CO-N(alquilo de C_1-C_4)-; un grupo heteroarilo-CONH-; un grupo heteroarilo-CO-N(alquilo de C_1-C_4)-; (alquilo de C_1-C_{10})-CO-; un grupo fenilo-CO-; un grupo heteroarilo-CO-; un grupo CF_3 -CO-; un grupo -OCH₂O-; un grupo -OCF₂O-; un grupo -OCH₂CH₂O-; un grupo -CH₂CH₂O-; un grupo COOR²¹; un grupo CONR²²R²³; un grupo C(NH)-NH₂; un grupo SO₂NR²⁴R²⁵; un grupo R²⁶SO₂NH-; un grupo R²⁷SO₂N(alquilo de C_1-C_6)-; y un residuo de un heterociclo monocíclico alifático de 5 a 7 miembros saturado o al menos monoinsaturado que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, O y S, heterociclo que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_3 , un grupo alcoxi

de C₁-C₃, un grupo OH, un grupo oxo y un grupo CF₃, en la que dicho heterociclo puede estar opcionalmente condensado a dicho grupo Ar o a dicho grupo Hetar; en la que todos los grupos arilo, heteroarilo, fenilo, que contienen grupos arilo, heteroarilo y fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o de dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo OH, un grupo alcoxi de C₁-C₃, y un grupo CF₃,

R⁶ se selecciona del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C₁-C₁₀ que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de F, un grupo alcoxi de C₁-C₈ y un grupo di(alquilo de C₁-C₈)amino; un grupo arilo-(alquilo de C₁-C₄)- y un grupo heteroarilo-(alquilo de C₁-C₄)- ambos de los cuales pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄, un grupo alcoxi de C₁-C₄ y un grupo di(alquilo de C₁-C₆)amino;

R⁷ se selecciona del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C₁-C₁₀ que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de F, un grupo alcoxi de C₁-C₈, un grupo di(alquilo de C₁-C₈)amino y un grupo fenilo; un grupo fenilo; un grupo indanilo; y un grupo heteroarilo; en la que cada uno de los grupos aromáticos puede estar no sustituido o portar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃ y un grupo CF₃;

R⁸ es un átomo de H o un grupo alquilo de C₁-C₁₀;

R⁹ se selecciona del grupo que consta de: un grupo alquilo de C₁-C₁₀ que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes

yentes del grupo que consta de un átomo de F, un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo di(alquilo de C₁-C₃)amino; y un grupo fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que
5 consta de un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃, un átomo de halógeno, un grupo -CN y un grupo CF₃;

R¹⁰, independientemente de R⁷, se define como R⁷;

10 R¹¹, independientemente de R⁸, se define como R⁸;

R¹², independientemente de R⁶, se define como R⁶;

R¹³ se selecciona del grupo que consta de: un átomo de H;
15 un grupo alquilo de C₁-C₆; un grupo fenilo, un grupo bencilo, un grupo heteroarilo, un grupo (alquilo de C₁-C₆)-CO-, un grupo fenilo-CO- y un grupo heteroarilo-CO- no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN,
20 un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃ y un grupo CF₃, en los que pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

R¹⁴, independientemente de R¹³, se define como R¹³;

25

R¹⁵ se selecciona del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C₁-C₁₀, un grupo (alcoxi de C₁-C₃)-alquilo de C₁-C₃- y un grupo bencilo, un grupo fenilo y un grupo heteroarilo sustituidos y sin sustituir, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de
30 halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃ y un grupo CF₃, en los que pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

35 R¹⁶ se selecciona del grupo que consta de: un grupo alquilo de C₁-C₁₀, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de F,

- un grupo OH, un grupo alcoxi de C₁-C₈, un grupo ariloxi, un grupo alquilo de C₁-C₈-mercapto, un grupo alquilo de C₁-C₈-amino y un grupo di(alquilo de C₁-C₈)amino; un grupo CF₃; y un grupo fenilo y heteroarilo no sustituidos y sustituidos, 5 cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃, y un grupo CF₃, en los que pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;
- 10 R¹⁷, independientemente de R⁷, se define como R⁷;
- R¹⁸, independientemente de R⁸, se define como R⁸;
- R¹⁹, independientemente de R¹⁶, se define como R¹⁶;
- 15 R²⁰, independientemente de R¹⁶, se define como R¹⁶;
- R²¹, independientemente de R⁶, se define como R⁶;
- 20 R²², independientemente de R⁷, se define como R⁷;
- R²³, independientemente de R⁸, se define como R⁸;
- R²⁴, independientemente de R⁷, se define como R⁷;
- 25 R²⁵, independientemente de R⁸, se define como R⁸;
- R²⁶, independientemente de R¹⁶, se define como R¹⁶;
- 30 R²⁷, independientemente de R¹⁶, se define como R¹⁶;
- el grupo heteroarilo es un residuo de un heterociclo aromático, mono o bicíclico, de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, 35 O y S;

el grupo Hetar es un residuo de un heterociclo aromático, mono o bicíclico, de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, O y S;

5

el grupo arilo es un grupo fenilo, un grupo naft-1-ilo o un grupo naft-2-ilo;

10

el grupo Ar es un grupo fenilo, un grupo naft-1-ilo o un grupo naft-2-ilo;

m es 0, 1 ó 2;

n es 1, 2 ó 3;

15

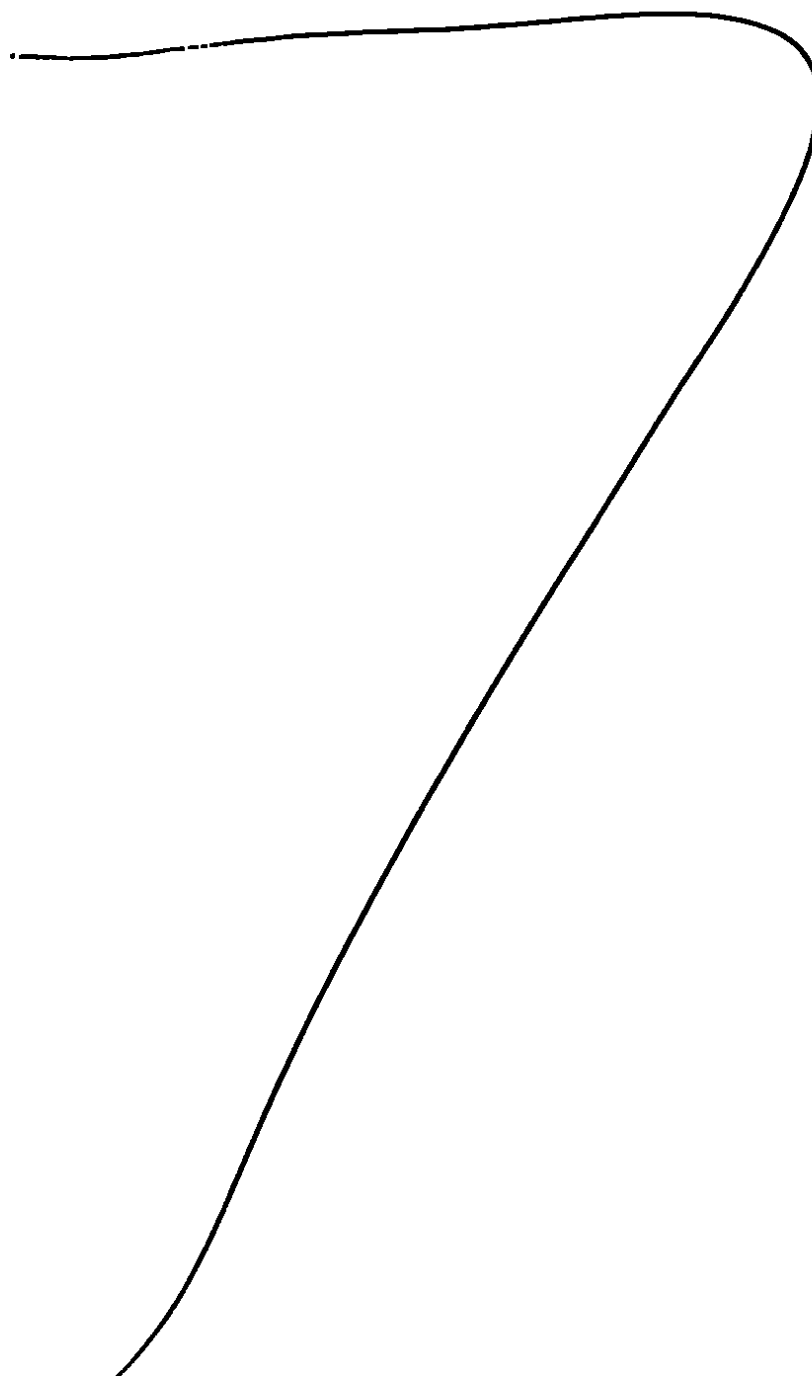
para la fabricación de un medicamento para la estimulación de la expresión de la NO sintasa endotelial.

20

10. El uso de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 9, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier relación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, la angina de pecho estable e inestable, la enfermedad coronaria del corazón, la angina de Prinzmetal, el síndrome agudo coronario, el fallo cardíaco, el infarto de miocardio, la apoplejía, la trombosis, la enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, la disfunción endotelial, la aterosclerosis, la restenosis, el daño endotelial después de PCTA, la hipertensión, la hipertensión esencial, la hipertensión pulmonar, la hipertensión secundaria, la hipertensión renovascular, la glomerulonefritis crónica, la disfunción eréctil, la arritmia ventricular, la diabetes, las complicaciones de la diabetes, la nefropatía, la retinopatía, la angiogénesis, el asma bronquial, el fallo renal crónico, la cirrosis del hígado, la osteoporosis, el funcionamiento restringido de la memoria o la capacidad res-

35

tringida de aprender, o para la disminución del riesgo cardiovascular de mujeres posmenstruales o de mujeres que toman anticonceptivos.



PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present International application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

PCT/EP 03 / 08 1,03

International Application No.

24 JUL 2003

International Filing Date

(24 07. 2003)

**EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION**

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum)

DEAV2002/0057

Box No. I TITLE OF INVENTION

Acylated, heteroaryl-condensed cycloalkenylamines and their use as pharmaceuticals

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Brüningstraße 50
65929 Frankfurt
GERMANY

Telephone No.
(069) 305-8037

Facsimile No. (069) 357175

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

DE

State (that is, country) of residence:

DE

This person is applicant for the purposes of:



all designated states



all designated states except the United States of America



the United States of America only



the states indicated in the Supplement Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

STROBEL, Hartmut
Erlenweg 22
65835 Liederbach
GERMANY

This person is:

☐ applicant only

☐ applicant and inventor

☒ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:



all designated states



all designated states except the United States of America



the United States of America only



the states indicated in the Supplement Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☐ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
GERMANY

Telephone No.
(069) 305-8037

Facsimile No. (069) 357175

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☒ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

WOHLFART, Paulus
Bertolt-Brecht-Ring 16c
64625 Bensheim
GERMANY

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☒ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☒ **AP** ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ **EA** Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ **EP** European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, HU Hungary, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, RO Romania, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ **OA** OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HU Hungary | ☒ PG Papua New Guinea |
| ☒ AL Albania | ☒ ID Indonesia | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ IL Israel | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IN India | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IS Iceland | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ JP Japan | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ KE Kenya | ☒ SC Seychelles |
| ☒ BB Barbados | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SE Sweden |
| ☒ BR Brazil | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BY Belarus | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ BZ Belize | ☒ LC Saint Lucia | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CA Canada | ☒ LK Sri Lanka | ☒ SY Syrian Arab Republic |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LR Liberia | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CN China | ☒ LS Lesotho | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Colombia | ☒ LT Lithuania | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LU Luxembourg | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LV Latvia | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ MA Morocco | ☒ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DE Germany | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DK Denmark | ☒ MG Madagascar | ☒ UG Uganda |
| ☒ DM Dominica | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☐ US United States of America |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MN Mongolia | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MW Malawi | ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines |
| ☒ EE Estonia | ☒ MX Mexico | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ ES Spain | ☒ MZ Mozambique | ☒ YU Serbia and Montenegro |
| ☒ FI Finland | ☒ NI Nicaragua | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | ☒ ZM Zambia |
| ☒ GD Grenada | ☒ NZ New Zealand | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GE Georgia | | |
| ☒ GH Ghana | | |
| ☒ GM Gambia | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

☐ ☐ ☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing Date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		National application: country	Regional application: * regional office	International application: receiving office
Item(1) 7. August 2002 07.08.2002	02017586.5		EP	
Item(2)				
Item(3)				
Item(4)				
Item(5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental box

* Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(iv)).

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (If an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year):

Number:

Country (or regional Office):

August 07, 2002

02017586.5

EP

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to identify of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and to be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:

(a) In paper form, the following number of sheets:

request (including declaration sheets): : 5

description (excluding sequence listings and/or tables related thereto): : 80

claims : 13

abstract : 1

drawings : :

Sub-total number of sheets: : 78

sequence listings : :

tables related thereto : :

of description description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)

Total number of sheets: : 79

(b) ☐ Only in computer readable form (Section 801 (a)(i))

(i) ☐ sequence listings

(ii) ☐ tables related hereto

(c) ☐ also in computer readable form (Section 801 (a)(i))

(i) ☐ sequence listings

(ii) ☐ tables related hereto

Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the

☐ sequence listings:

☐ tables related hereto:

(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)

This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):

Number of items

1. ☒ fee calculation sheet : :
2. ☐ separate signed power of attorney : :
3. ☐ original general power of attorney : :
4. ☐ copy of general power of attorney reference number, if any: : :
5. ☐ statement explaining lack of signature : :
6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s) : :
7. ☐ translation of international application into (language): : :
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : :
9. ☐ Sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers) : :
- (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : :
- (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : :
- (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequences listing part mentioned in left column : :
10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers) : :
- (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quarter) only (and not as part of the international application) : :
- (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quarter) : :
- (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column : :
11. ☐ other (specify): : :

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application: english

Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request)

Aventis Pharma Deutschland GmbH

Dr. Wein  Dr. Kujath 

1. Date of actual receipt of the purported international application: 24 JUL 2003 (24.07.03)		2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority ISA/ (If two or more are competent):	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst
Geb. K 801
65926 Frankfurt
Germany

Date of mailing (day/month/year) 09 September 2003 (09.09.03)	
Applicant's or agent's file reference DEAV2002/0057	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP03/08103	International filing date (day/month/year) 24 July 2003 (24.07.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 07 August 2002 (07.08.02)
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
07 Augu 2002 (07.08.02)	02017586.5	EP	29 Augu 2003 (29.08.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.75	Authorized officer M. OUCHOUKHI (Fax : 338 89 75) Telephone No. (41-22) 338 8566
--	--

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference DEAV2002/0057	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP03/08103	International filing date (day/month/year) 24/07/2003	Priority date (day/month/year) 07/08/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/435		
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 14/02/2004	Date of completion of this report 19/05/2004
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer GELLIE B R Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)
(Reporte Motivado de Acuerdo con el Aviso del Presidente de EPO publicado en
OJ11/2001)

Referencia de archivo del solicitante o agente
DEAV2002/0057

PARA ACCIÓN ADICIONAL	Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)
------------------------------	--

Solicitud internacional No. PCT/EP03/08103

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 24/07/2003

Fecha de prioridad (día/mes/año) 07/08/2002

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto clasificación nacional como IPC
A61K 31/435

Solicitante

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Internacional de Examen Preliminar y es transmitida al solicitante de acuerdo con el Artículo 36.
2. Este REPORTE consiste de un total de 2 hojas, incluyendo esta hoja de cubierta
Este reporte también está acompañado por ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que ha sido corregidos y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos consisten de un total de hojas.
3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

I	X	Base de la opinión
II		Prioridad
III		No establecimiento de opinión con respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial
IV		Falta de unidad de invención
V	X	Declaración motivada bajo el Artículo 35.2 con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial: citas y explicaciones que soportan cada declaración
VI		Algunos documentos citados
VII		Algunos defectos en la solicitud internacional
VIII		Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud 14/02/2004

Fecha de completado este reporte 19/05/2004
Nombre y dirección de envío del IPEA/

Oficina Europea de Patentes
D-80298 Munich
Tel.: (+49-89) 2300-0, Tx: 523636 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Funcionario autorizado
GELLIE B R

Tel. (+49-89) 2399 2828
Forma PCT/IPEA/409 (Hoja de cubierta) P20476 (Octubre 2002)

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/08103

I. Base del reporte

La base del reporte de examen preliminar internacional es la solicitud tal como fue presentada.

V. Declaración motivada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, la altura inventiva o la aplicabilidad industrial

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional se considera que la invención tal como se definió en por lo menos algunas de las reivindicaciones no cumple los criterios mencionados en el Artículo 33(1) PCT, es decir no parece ser novedosa, ni involucrar una altura inventiva (ver el reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y, y las referencias a las reivindicaciones correspondientes).

Forma PCT/409NE1 (EPO-03-2002) P20752

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 05810038 00000000 Folios: 148
 Fecha (IMP): 2005-02-04 16:35:19
 Trámite: 011 PCT-PATENT 373 PAGO INICI 411 PRESENTAR
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 8,351
 FECHA : FEBRERO 3 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37336374	03/02/2005	1,559,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
------------------	----------	----------------

1 50005-01-01 SOLICITUDES

1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN

443,000.00

TOTAL :

\$

443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

Ref.: 56648
 solicitud Patente P et

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

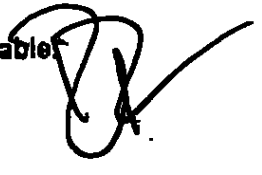
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05010020 00000000 Folios: 144
Fecha (MM): 2005-02-04 16:35:19
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NINCI 411 PRESENTA
Dependencia: E200 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

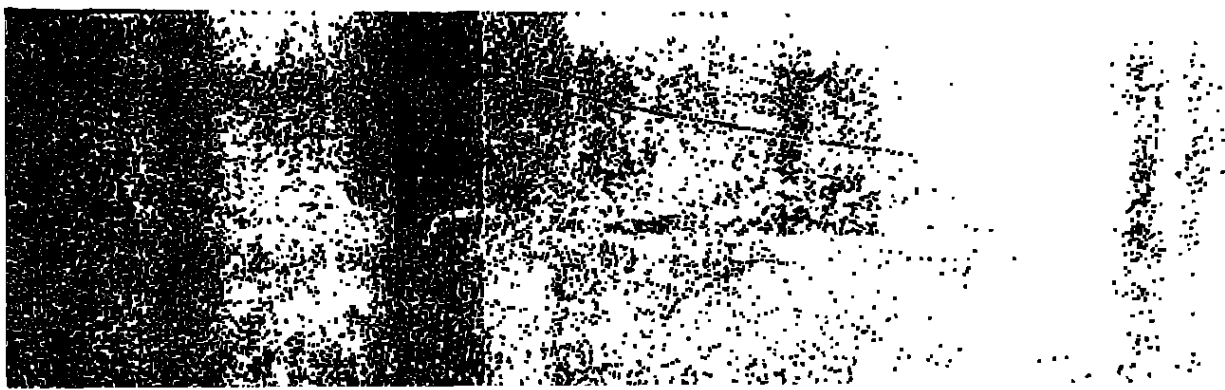
	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable 

Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado
Aventis Pharma Deutschland GmbH

Oficio N°
12301

ASUNTO:	Radicación N°	05-10038
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/008103
	Fecha inicio fase nacional	07/03/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k Decisión 486)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 04 MAR 2005.

202027

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10

Conmutador: 382 0840

Fax: 350 5220

E-mail: info@sic.gov.co

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10

Conmutador: 334 12 21-2 34

Bogotá, D.C., Colombia
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co